Ciertos compuestos de pladienolida y métodos de uso

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de EE.UU. N.º 62/655,021, presentada el 9 de abril de 2018; la Solicitud Provisional de EE.UU. N.º 62/679,653, presentada el 1 de junio de 2018; la Solicitud Provisional de EE.UU. N.º 62/814,838, presentada el 6 de marzo de 2019; y la Solicitud Provisional de EE.UU. N.º 62/814,843, presentada el 6 de marzo de 2019, todas las cuales se incorporan en el presente documento por referencia.

En el presente documento se divulgan nuevos compuestos orgánicos y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. Estos compuestos son útiles en el tratamiento del cáncer, particularmente cánceres en los que se sabe que son útiles los agentes que se dirigen al espliceosoma y las mutaciones en el mismo. Estos compuestos también son útiles en el tratamiento del cáncer cuando se administran en combinación con al menos una terapia adicional.

En organismos eucariotas, los ARN mensajeros recién sintetizados tienen típicamente múltiples intrones, que se escinden para proporcionar el ARNm maduro. El espliceosoma es un complejo de múltiples subunidades que realiza esta tarea. El espliceosoma consiste en cinco ARN nucleares pequeños (snARN; U1-6) en combinación con una diversidad de proteínas.

Existen mutaciones en la subunidad 1 del factor de empalme 3B (SF3B1) del espliceosoma en varios cánceres y comprenden una diana para los agentes anticancerosos. Los compuestos aislados de la bacteria *Streptomyces platensis* (Sakai, Takashi; Sameshima, Tomohiro; Matsufuji, Motoko; Kawamura, Naoto; Dobashi, Kazuyuki; Mizui, Yoshiharu.

Pladienolides, New Substances from Culture of *Streptomyces platensis* Mer-11107. I. Taxonomy, Fermentation, Isolation and Screening. *The Journal of Antibiotics*. 2004, Vol. 57, N.° 3.), denominados pladienolidas y descubiertos durante el cribado de inhibidores del promotor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), inhiben la expresión de un gen indicador controlado por el promotor de VEGF humano, cuya inhibición se sabe que es un mecanismo de acción útil para los agentes anticancerosos.

Estos compuestos también inhiben la proliferación de células de glioma humano U251 *in vitro*. El más potente de estos compuestos, pladienolida B, inhibe la expresión génica promovida por VEGF con una CI_{50} de 1.8 nM, e inhibe la proliferación de células de glioma con una CI_{50} de 3.5 nM. Se conoce la estructura de la pladienolida B (Sakai, Takashi; Sameshima, Tomohiro; Matsufuji, Motoko; Kawamura, Naoto; Dobashi, Kazuyuki; Mizui, Yoshiharu. Pladienolides, New Substances from Culture of *Streptomyces platensis* Mer-11107. II. Physico-chemical Properties and Structure Elucidation. *The Journal of Antibiotics*. Vol. 57, N.° 3. (2004)), y se sabe que la pladienolida B se dirige al espliceosoma SF3b para inhibir el corte y empalme y alterar el patrón de la expresión génica (Kotake et al., "Splicing factor SF3b as a target of the antitumor natural product pladienolide", Nature Chemical Biology 2007, 3, 570-575).

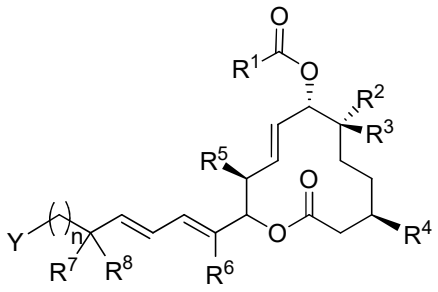
Asimismo, se conocen ciertos análogos de pladienolida B: WO 2002/060890; WO 2004/011459; WO 2004/011661; WO 2004/050890; WO 2005/052152; WO 2006/009276; WO 2008/126918; y WO 2015/175594. Por ejemplo, un compuesto de pladienolida, (8E,12E,14E)-7-((4-cicloheptilpiperazin-1-il)carbonil)oxi-3,6,16,21-tetrahidroxi-6,10,12,16,20-pentametil-18,19-epoxitricosa-8,12,14-trien-11-olida, también conocido como

E7107, es un derivado semisintético del producto natural pladienolida D, y se han informado los resultados de su estudio de Fase I. Como otro ejemplo, el compuesto de pladienolida piridina 4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-((R,2E,4E)-6-(piridin-2-il)hepta-2,4-dien-2-il)oxaciclododec-4-en-6-ilo (también denominado "4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,4E,6S,7R,10R)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-((2E,4E,6R)-6-(piridin-2-il)hepta-2,4-dien-2-il)oxaciclododec-4-en-6-ilo"), también conocido como H3B-8800, ha recibido la designación de fármaco huérfano para el tratamiento de ciertos cánceres hematológicos.

Sin embargo, se necesitan agentes adicionales útiles en el tratamiento del cáncer, particularmente cánceres en los que se sabe que los agentes que se dirigen al espliceosoma y las mutaciones en el mismo son útiles.

El bloqueo de puntos de control inmunes (ICB) ha demostrado recientemente ser un cambio de paradigma para el tratamiento de varios tipos diferentes de cáncer. Sin embargo, no todos los pacientes demuestran respuestas sólidas/duraderas al ICB. Véanse, por ejemplo, Zappasodi, R. *et al.* Emerging Concepts for Immune Checkpoint Blockade-Based Combination Therapies. *Cancer Cell* 33, 581-598, doi:10.1016/j.ccell.2018.03.005 (2018); y Wolchok, J. D. *et al*. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 377, 1345-1356, doi:10.1056/NEJMoa1709684 (2017). Por lo tanto, también existe la necesidad de descubrir agentes terapéuticos complementarios para administrar en combinación con ICB o cualquier otra terapia para mejorar y/o maximizar la respuesta del paciente.

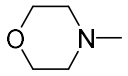
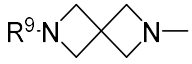
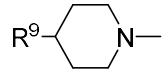
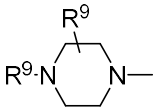
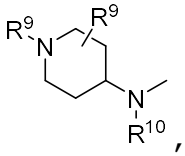
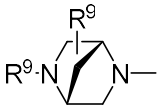
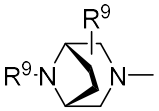
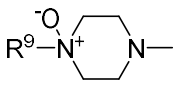
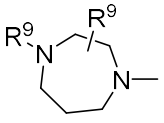
Se describen en el presente documento compuestos de Fórmula I:



I

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

n se elige entre 0, 1, 2 y 3;

R^1 se elige entre grupos alquilo C_1-C_6, grupos cicloalquilo C_3-C_8, grupos $-NR^9R^{10}$,  , grupos  , grupos  , grupos  , grupos  , grupos  , grupos  , grupos  , y grupos  ;

R^9 se elige entre hidrógeno, grupos $-NR^{11}R^{12}$, grupos alquilo C_1-C_6, grupos -(alquil C_1-C_6)-CO_2H, grupos cicloalquilo C_3-C_8, y grupos heterociclilo C_3-C_8, donde los grupos cicloalquilo C_3-C_8 y los grupos heterociclilo C_3-C_8 pueden estar sin sustituir o sustituidos de 1-3 veces con un grupo elegido independientemente entre grupos alquilo C_1-C_6, grupos -(alquil C_1-C_6)-CO_2H, hidroxi, grupos halógeno, y grupos alcoxi C_1-C_6;

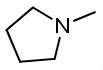
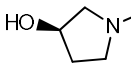
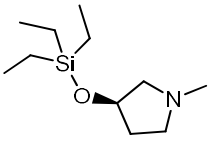
R^{10} se elige entre hidrógeno y grupos alquilo C_1-C_6;

uno cualquiera de R^2 o R^3 se elige entre hidrógeno y grupos alquilo C_1-C_6, y el otro se elige entre hidrógeno, -OR^{10}, -$OC(O)R^{10}$, -$OC(O)R^1$, y grupos alquilo C_1-C_6;

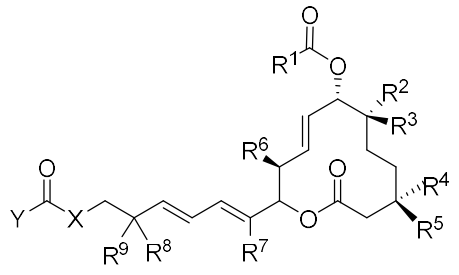
R^4 es hidrógeno o hidroxi;

R^5 y R^6 se eligen cada uno independientemente entre grupos alquilo C_1-C_6;

R_7 y R_8 se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxi, grupos alcoxi C_1-C_6, y grupos alquilo C_1-C_6; y

Y se elige entre fenilo, tiofenilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, y pirazinilo, donde Y puede estar sin sustituir o sustituido de 1-3 times con un grupo elegido independientemente entre hidroxilo, grupos oxo, grupos alquilo C_1-C_6, grupos cicloalquilo C_3-C_5, grupos hidroxi-alquilo C_1-C_6, grupos alcoxi C_1-C_6, grupos metoxi-alquilo C_1-C_6, grupos $-NR^{11}R^{12}$,  ,  , y  , donde R^{11} y R^{12} se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo C_1-C_6.

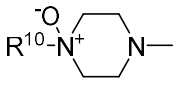
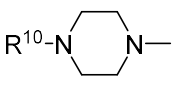
También se divulgan en el presente documento compuestos de Fórmula II:



II

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

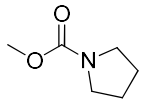
X se elige entre O, grupos NR', y CH_2, donde R' se elige entre hidrógeno y grupos alquilo C_1-C_6;

R^1 se elige entre metilo, grupos $NR^{11}R^{12}$, grupos  , y grupos  ,

R^{10} se elige entre grupos alquilo C_1-C_6, grupos cicloalquilo C_3-C_8, y grupos halo-alquilo C_1-C_6, donde los grupos cicloalquilo C_3-C_8 pueden estar sin sustituir o sustituidos de 1-3 veces con un grupo elegido independientemente entre grupos alquilo C_1-C_6, hidroxi, grupos halógeno, y grupos alcoxi C_1-C_6;

R^{11} y R^{12} se eligen cada uno independientemente entre grupos alquilo C_1-C_6;

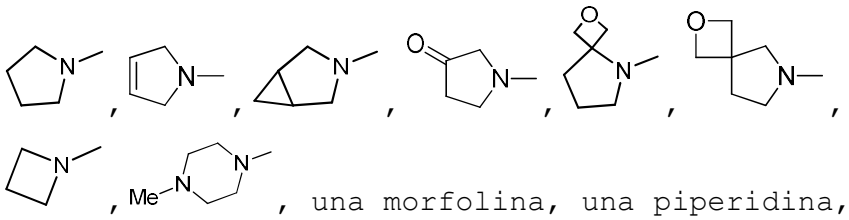
uno cualquiera de R^2 o R^3 es hidrógeno o grupos alquilo C_1-C_6, y el otro se elige entre hidrógeno, hidroxi y grupos alquilo C_1-C_6;

uno cualquiera de R^4 o R^5 es hidrógeno, y el otro se elige entre hidrógeno, hidroxi, y  ;

R^6 y R^7 se eligen cada uno independientemente entre grupos alquilo C_1-C_6;

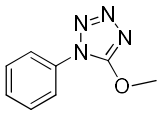
R^8 y R^9 se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo C_1-C_6; o R^8 y R^9 se toman juntos para formar un anillo de ciclopropilo; y

Y se elige entre grupos alquilo C_1-C_6, grupos cicloalquilo C_3-C_8, metoxi, y grupos $-NR^{13}R^{14}$, donde R^{13} y R^{14} se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_6, y grupos metoxi-alquilo C_1-C_6; o R^{13} y R^{14} pueden tomarse junto con N para formar un grupo elegido entre



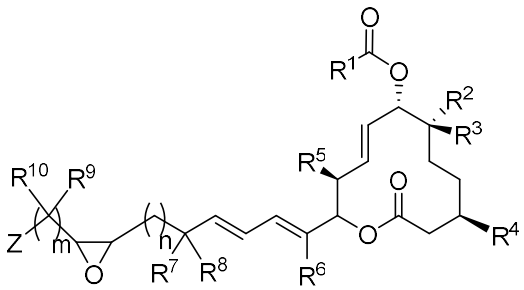
, una morfolina, una piperidina, una tiazolidina, un indol, una indolina, y un anillo de isoindolina;

donde Y puede estar sin sustituir o sustituido de 1-3 veces con un grupo elegido independientemente entre grupos alquilo C_1-C_6, hidroxi, grupos hidroxi-alquilo C_1-C_6, metoxi, grupos metoxi-alquilo C_1-C_6, halo, grupos halo-alquilo C_1-C_6, $-C(O)NH_2$, grupos $-NHCOO$-alquilo C_1-C_6, $-COOH$,



, y grupos $-NR^{15}R^{16}$, donde R^{15} y R^{16} se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo C_1-C_6.

También se divulgan en el presente documento compuestos de Fórmula III:



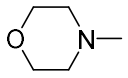
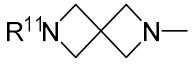
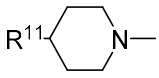
III

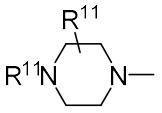
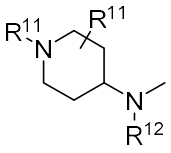
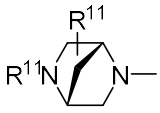
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

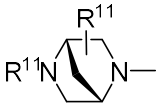
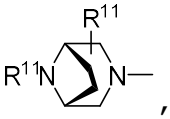
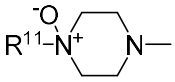
n se elige entre 0, 1, 2 y 3;

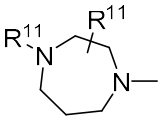
m se elige entre 1, 2 y 3;

R^1 se elige entre grupos alquilo C_1-C_6, grupos cicloalquilo C_3-C_8, grupos $-NR^{11}R^{12}$,

 , grupos  , grupos  , grupos

 , grupos  , grupos  , grupos

 , grupos  , grupos  , y grupos

 ;

R^{11} se elige entre hidrógeno, grupos $-NR^{16}R^{17}$, grupos alquilo C_1-C_6, grupos cicloalquilo C_3-C_8, grupos -(alquil C_1-C_6)-CO_2H, grupos -(alquil C_1-C_6)-CO_2R^{12}, grupos -(alquil C_1-C_6)-$NR^{16}R^{17}$, y grupos heterociclilo C_3-C_8, donde los grupos $-NR^{11}R^{12}$, grupos alquilo C_1-C_6, grupos cicloalquilo C_3-C_8, y grupos heterociclilo C_3-C_8 pueden estar sin sustituir o sustituidos de 1-3 veces con un grupo elegido independientemente entre grupos alquilo C_1-C_6, grupos -(alquil C_1-C_6)-CO_2H, hidroxi, grupos halógeno, y grupos alcoxi C_1-C_6;

R^{12} se elige entre hidrógeno y grupos alquilo C_1-C_6;

uno cualquiera de R^2 o R^3 se elige entre hidrógeno y grupos alquilo C_1-C_6, y el otro se elige entre hidrógeno, $-OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-OC(O)R^1$ y grupos alquilo C_1-C_6;

R^4 se elige entre hidrógeno e hidroxi;

R^5 y R^6 se eligen cada uno independientemente entre grupos alquilo C_1-C_6;

R_7 y R_8 se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxi, grupos alcoxi C_1-C_6, y grupos alquilo C_1-C_6; y

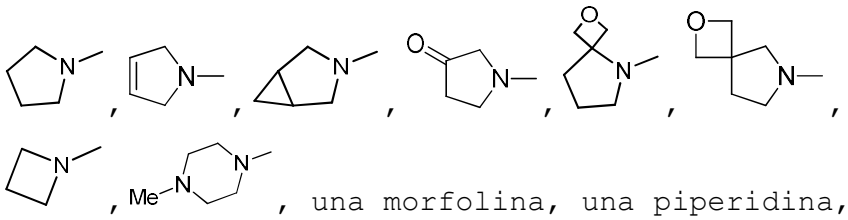
R^9 y R^{10} se eligen cada uno independientemente entre

hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_6, hidroxi, y grupos alcoxi C_1-C_6; o, uno de R^9 o R^{10} es oxo y el otro está ausente;

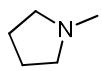
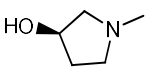
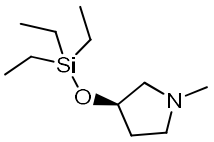
Z se elige entre grupos alquilo C_1-C_6, grupos -C(O)-alquilo C_1-C_6, $-OR^{13}$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$,

donde R^{13} se elige entre hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_6, y grupos -C(O)-alquilo C_1-C_6,

donde R^{14} y R^{15} se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_6, y grupos metoxi-alquilo C_1-C_6; o R^{14} y R^{15} pueden tomarse junto con N para formar un grupo elegido entre



, una morfolina, una piperidina, una tiazolidina, un indol, una indolina, y un anillo de isoindolina;

donde Z puede estar sin sustituir o sustituido de 1-3 veces con un grupo elegido independientemente entre grupos alquilo C_1-C_6, grupos cicloalquilo C_3-C_5, grupos hidroxi-alquilo C_1-C_6, grupos alcoxi C_1-C_6, grupos metoxi-alquilo C_1-C_6, grupos $-NR^{16}R^{17}$,  ,  , y 

, donde R^{16} y R^{17} se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo C_1-C_6.

También se divulgan en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden además al menos un vehículo

farmacéuticamente aceptable.

También se divulgan en el presente documento métodos para tratar un sujeto con cáncer que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I, al menos un compuesto de Fórmula II, al menos un compuesto de Fórmula III, y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, el cáncer puede elegirse entre síndrome mielodisplásico, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mieloide aguda, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de mama, melanoma uveal, cáncer gástrico, colangiocarcinoma, y/o cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, el cáncer se elige entre cánceres que dan positivo para una o más mutaciones en el gen o proteína de la subunidad 1 del factor de empalme 3B (SF3B1). En algunas realizaciones, el cáncer se elige entre cánceres que dan positivo para una o más mutaciones en un gen o proteína de espliceosoma, tales como las enumeradas en la Tabla 1. En algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto de Fórmula I, al menos un compuesto de Fórmula II, al menos un compuesto de Fórmula III, y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, induce al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T.

También se divulgan en el presente documento usos de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores en un método de tratamiento terapéutico, por ejemplo, un tratamiento para un cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer puede elegirse entre síndrome mielodisplásico,

leucemia linfocítica crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mieloide aguda, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de mama, melanoma uveal, cáncer gástrico, colangiocarcinoma, y/o cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, el cáncer se elige entre cánceres que dan positivo para una o más mutaciones en el gen o proteína de la subunidad 1 del factor de empalme 3B (SF3B1). En algunas realizaciones, el cáncer se elige entre cánceres que dan positivo para una o más mutaciones en un gen o proteína de espliceosoma, tales como las enumeradas en la Tabla 1. En algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto de Fórmula I, al menos un compuesto de Fórmula II, al menos un compuesto de Fórmula III, y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, induce al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T.

También se divulgan en el presente documento usos de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en la preparación de un medicamento. En algunas realizaciones, el medicamento es útil para el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer puede elegirse entre síndrome mielodisplásico, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mieloide aguda, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de mama, melanoma uveal, cáncer gástrico, colangiocarcinoma, y/o cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, el cáncer se elige entre cánceres que dan positivo para una o más mutaciones en el gen o proteína de la subunidad 1 del factor de empalme 3B (SF3B1). En algunas realizaciones, el cáncer

se elige entre cánceres que dan positivo para una o más mutaciones en un gen o proteína de espliceosoma, tales como las enumeradas en la Tabla 1. En algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto de Fórmula I, al menos un compuesto de Fórmula II, al menos un compuesto de Fórmula III, y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, induce al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T.

También se divulgan en el presente documento usos de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores para dirigirse al espliceosoma, por ejemplo, la subunidad 1 del espliceosoma SF3B. Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique de otro modo.

También se divulgan en el presente documento métodos para inducir al menos un neoantígeno, que comprenden poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, dicho contacto puede inducir la producción de al menos un neoantígeno.

También se divulgan en el presente documento métodos para inducir al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T en un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales

farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

También se divulgan en el presente documento métodos para tratar un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, donde la administración puede dar como resultado inducir al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T. En algunas realizaciones, el método también puede comprender detectar uno o más neoantígenos y/o una respuesta de linfocitos T en el sujeto después de la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, el método también puede comprender continuar la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, si se detectan uno o más neoantígenos y/o una respuesta de linfocitos T.

También se proporcionan en el presente documento métodos para tratar un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente

aceptables de cualquiera de los anteriores.

También se proporcionan en el presente documento vacunas de neoantígeno que comprenden al menos un péptido de neoantígeno. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno comprende una secuencia de neoantígeno modificada o novedosa inducida al poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Los métodos y usos proporcionados en el presente documento, en algunas realizaciones, pueden comprender además administrar al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, los métodos y usos proporcionados en el presente documento pueden dar como resultado una menor toxicidad sistémica y/o una mejor tolerancia.

También se divulga en el presente documento un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y al menos una terapia adicional. También se divulga en el presente documento un método para tratar un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico que comprende administrar al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y al menos una terapia adicional.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la divulgación se pueden sustituir con uno o

más sustituyentes, tales como los que se ilustran generalmente en el presente documento, o como se ilustra mediante clases, subclases y especies particulares de la divulgación. En general, el término "sustituido" se refiere al reemplazo de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique de otro modo, un grupo sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente elegido entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta divulgación son aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

"Estable" se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente química y/o físicamente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos divulgados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

"Isómeros" se refiere a compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos y, por lo tanto, el mismo peso molecular, pero que difieren con respecto a la disposición o configuración de los átomos. "Estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen la misma conectividad atómica pero diferentes disposiciones de sus átomos en el espacio. "Diastereoisómeros" o "diastereómeros" se refieren a

estereoisómeros que no son enantiómeros. "Enantiómeros" se refiere a estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Los enantiómeros que se indican en el presente documento pueden incluir isómeros "enantioméricamente puros" que comprenden sustancialmente un enantiómero individual, por ejemplo, mayor o igual al 90 %, 92 %, 95 %, 98 % o al 99 %, o igual al 100 % de un enantiómero individual, en un centro o centros asimétricos particulares. Un "centro asimétrico" o "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono tetraédrico que comprende cuatro sustituyentes diferentes.

"Estereoméricamente puro", como se usa en el presente documento, significa un compuesto o composición del mismo que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. En algunas realizaciones, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de diastereómeros y sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. En algunas realizaciones, un compuesto estereoméricamente puro comprende más de aproximadamente el 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20 % en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, tal como más de aproximadamente el 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10 % en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, adicionalmente, tal como más de aproximadamente el 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5 % en peso de los demás estereoisómeros

del compuesto, y además, tal como más de aproximadamente el 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3 % en peso de los demás estereoisómeros del compuesto. Véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. N.° 7,189,715.

"R" y "S" como términos que describen isómeros son descriptores de la configuración estereoquímica en un átomo de carbono sustituido asimétricamente. La designación de un átomo de carbono asimétricamente sustituido como "R" o "S" se realiza mediante la aplicación de las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog, bien conocidas por los expertos en la técnica, y descritas en la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry. Sección E, Stereochemistry.

"Óxido de amina" o "*N*-óxido de amina" o "*N*-óxido" es un compuesto químico que contiene el grupo funcional $R^3N^+-O^-$, un enlace N-O con tres cadenas laterales adicionales de hidrógeno y/o hidrocarburo unidas a N. A menudo se escribe como $R^3N\rightarrow O$.

"Ar" o "arilo" se refieren a un resto carbocíclico aromático que tiene uno o más anillos cerrados. Los ejemplos incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantracenilo, bifenilo y pirenilo.

"Heteroarilo" se refiere a un resto cíclico que tiene uno o más anillos cerrados, con uno o más heteroátomos (oxígeno, nitrógeno o azufre) en al menos uno de los anillos, donde al menos uno de los anillos es aromático, y donde el anillo o los anillos independientemente pueden fusionarse y/o puentearse. Los ejemplos incluyen, sin limitación, fenilo, tiofenilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo.

"Alquilo" o "grupo alquilo", como se usa en el presente

documento, significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada), ramificada o cíclica que está completamente saturada. En algunas realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-8 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-6 átomos de carbono ("grupos alquilo C_1-C_6"). En algunas realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-3 átomos de carbono. Aún en otras realizaciones, los grupos alquilo contienen 2-3 átomos de carbono, y en algunas realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-2 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el término "alquilo" o "grupo alquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo, también conocido como carbociclo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, ciclopropilo y ciclohexilo.

"Alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a la cadena de carbono principal a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi").

"Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halo (F, Cl, Br, I). Por ejemplo, "fluorometilo" se refiere a un grupo metilo sustituido con uno o más átomos de flúor (por ejemplo, monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo).

"Heteroátomo" se refiere a O, S o N.

"Heterociclilo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, significa un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico, o un heterociclo tricíclico que contiene al menos un heteroátomo en el anillo.

El heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6, 7, u 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo elegido independientemente entre O, N, y S. En algunas realizaciones, el heterociclo es un anillo de 3 o 4 miembros que contiene

un heteroátomo elegido entre O, N y S. En algunas realizaciones, el heterociclo es un anillo de 5 miembros que contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre O, N y S. En algunas realizaciones, el heterociclo es un anillo de 6, 7 u 8 miembros que contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre O, N y S. Ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, pero sin limitación, azetidinilo, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, dihidropiranilo (incluyendo 3,4-dihidro-2H-piran-6-ilo), 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo (incluyendo tetrahidro-2H-piran-4-ilo), tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolinsulfona), tiopiranilo, y tritianilo.

Los heterociclos bicíclicos de la presente divulgación incluyen un heterociclo monocíclico condensado a un grupo arilo, o un heterociclo monocíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico condensado a un cicloalquenilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico. Ejemplos de heterociclos bicíclicos incluyen, pero sin limitación, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoditiolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-

dihidro-1H-indolilo, y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo.

En algunas realizaciones, el heterociclo bicíclico es un espiroheterociclo. Como se conoce en la técnica, un heterociclo "espiro" es un resto bicíclico con anillos conectados a través de un solo átomo. El átomo de conexión también se denomina espiroátomo y, con mayor frecuencia, es un átomo cuaternario tal como carbono o nitrógeno. Los compuestos espiro pueden designarse con el infijo espiro seguido de corchetes que contienen el número de átomos en el anillo más pequeño y el número de átomos en el anillo más grande, excluyendo el propio espiroátomo; los números están separados por un punto. Un ejemplo no limitante de dichos compuestos es 2,6-diazaespiro[3.3]heptano.

El heterociclo tricíclico es un heterociclo bicíclico condensado a un grupo arilo, un heterociclo bicíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico, un heterociclo bicíclico condensado a un cicloalquenilo monocíclico, o un heterociclo bicíclico condensado a un heterociclo monocíclico. Ejemplos representativos de heterociclos tricíclicos incluyen, pero sin limitación, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1 H-carbazolilo, 5a,6,7,8,9,9a-hexahidrodibenzo[b,d]furanilo, y 5a,6,7,8,9,9a-hexahidrodibenzo[b, d]tienilo.

Los grupos heterociclo de la presente divulgación están conectados al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre sustituible contenido dentro de los grupos, y pueden contener uno o dos puentes alquileno de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, cada uno de los cuales une dos átomos de carbono no adyacentes de los grupos. Ejemplos de dichos grupos heterociclo "puenteados" incluyen, pero sin limitación, oxatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decilo (incluyendo 2-

oxatriciclo[3.3.1. $1^{3,7}$]decilo), 2,4-dioxabiciclo[4.2.1]nonilo, oxabiciclo[2.2.1]heptilo (incluyendo 2-oxabiciclo[2.2. 1]heptilo) y 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano.

En los heteroarilos y heterociclos anteriores, los átomos de nitrógeno o azufre se pueden oxidar opcionalmente a diversos estados de oxidación. En un ejemplo específico, el grupo $S(O)_{0-2}$ se refiere a -S-(sulfuro), -S(O)-(sulfóxido), y $-SO_2-$(sulfona), respectivamente. Por conveniencia, se pretende que los nitrógenos, en particular, pero no exclusivamente, los definidos como nitrógenos aromáticos anulares, incluyan las correspondientes formas de N-óxido. Por lo tanto, para un compuesto de la divulgación que tiene, por ejemplo, un anillo de piridilo; el correspondiente N-óxido de piridilo está destinado a incluirse como otro compuesto de la divulgación.

"Tratamiento", "tratar" o "que trata" el cáncer se refiere a revertir (por ejemplo, superar un bloqueo de diferenciación de las células), aliviar (por ejemplo, aliviar uno o más síntomas, tal como fatiga por anemia, recuento sanguíneo bajo, etc.), y/o retrasar la progresión de (por ejemplo, retrasar la progresión de la afección tal como transformación en AML) un cáncer como se describe en el presente documento.

"Sujeto", como se usa en el presente documento, significa un sujeto animal, tal como un sujeto mamífero, y particularmente seres humanos.

El término "anticuerpo" se usa en el sentido más amplio para referirse a una molécula de inmunoglobulina que reconoce y se une específicamente a una diana, tal como una proteína, polipéptido, carbohidrato, polinucleótido, lípido o combinaciones de los anteriores, a través de al menos un

sitio de reconocimiento de antígeno dentro de la región variable de la molécula de inmunoglobulina. La cadena pesada de un anticuerpo está compuesta por un dominio variable de cadena pesada (V_H) y una región constante de cadena pesada (C_H). La cadena ligera está compuesta por un dominio variable de cadena ligera (V_L) y un dominio constante de cadena ligera (C_L). Para los propósitos de esta solicitud, los dominios variables maduros de cadena pesada y cadena ligera comprenden cada uno tres regiones determinantes de complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) dentro de cuatro regiones marco (FR1, FR2, FR3 y FR4) dispuestas desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, y FR4. Un "anticuerpo" puede ser de origen natural o artificial, tal como los anticuerpos monoclonales producidos mediante tecnología de hibridomas convencional. El término "anticuerpo" incluye anticuerpos monoclonales de longitud completa y anticuerpos policlonales de longitud completa, así como fragmentos de anticuerpos tales como Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv y anticuerpos monocatenarios. Un anticuerpo puede ser una cualquiera de las cinco clases principales de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG, e IgM, o subclases de las mismas (por ejemplo, los isotipos IgG1, IgG2, IgG3, IgG4). El término incluye además anticuerpos humanos, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados y cualquier molécula de inmunoglobulina modificada que contenga un sitio de reconocimiento de antígeno, siempre que demuestre la actividad biológica deseada (por ejemplo, se una al antígeno diana, se internalice dentro de una célula que expresa el antígeno diana).

"Vehículo farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad

farmacológica del compuesto con el que está formulado. Los portadores farmacéuticamente aceptables, adyuvantes o vehículos que pueden usarse en las composiciones de esta divulgación incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, ciclodextrinas, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal que conserva la actividad biológica deseada del compuesto precursor y no imparte efectos toxicológicos no deseados. Ejemplos de dichas sales son: (a) sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares; y sales formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido palmítico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido poligalacturónico, y similares; y (b) sales formadas a partir

de aniones elementales tales como cloro, bromo y yodo. Véanse, por ejemplo, Haynes et al., "Commentary: Occurrence of Pharmaceutically Acceptable Anions and Cations in the Cambridge Structural Database", J. Pharmaceutical Sciences, vol. 94, n.º 10 (2005), y Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharmaceutical Sciences, vol. 66, n.º 1 (1977), que se incorporan por referencia en el presente documento.

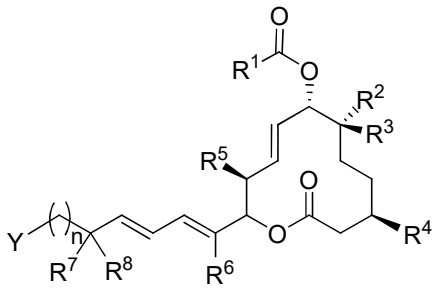
A menos que se indique de otro modo, la nomenclatura utilizada para describir grupos químicos o restos como se usa en el presente documento sigue la convención donde, leyendo el nombre de izquierda a derecha, el punto de unión al resto de la molécula está en el lado derecho del nombre. Por ejemplo, el grupo "(alcoxi C_{1-3})-alquilo C_{1-3}" está unido al resto de la molécula en el extremo alquilo. Ejemplos adicionales incluyen metoxietilo, donde el punto de unión está en el extremo etilo, y metilamino, donde el punto de unión está en el extremo amina.

A menos que se indique de otro modo, cuando un grupo químico se describe por su fórmula o estructura química con un resto de enlace terminal indicado por "–", se entenderá que "–" representa el punto de unión.

A menos que se indique de otro modo, los compuestos representados en el presente documento incluyen todas las formas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E), e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la divulgación. A menos que se indique de otro modo, todas las

formas tautoméricas de los compuestos de la divulgación están dentro del alcance de la divulgación. Además, a menos que se indique de otro modo, las estructuras representadas en el presente documento incluyen compuestos que se diferencian únicamente por la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las fórmulas divulgadas en el presente documento, excepto para el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C, están dentro del alcance de esta divulgación. Dichos compuestos pueden ser útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

En el presente documento de acuerdo con algunas realizaciones, se proporcionan compuestos de Fórmula I:

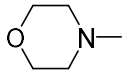
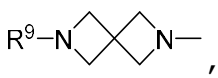
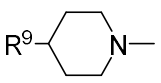
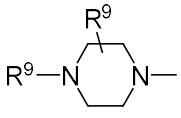


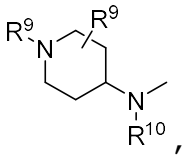
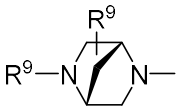
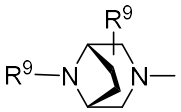
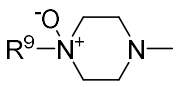
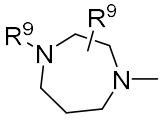
I

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

donde:

n se elige entre 0, 1, 2 o 3;

R^1 se elige entre grupos alquilo C_1-C_6, grupos cicloalquilo C_3-C_8, grupos $-NR^9R^{10}$,  , grupos  , grupos  , grupos  , grupos

 , grupos  , grupos  , grupos  , y grupos  ;

R^9 se elige entre hidrógeno, grupos $-NR^{11}R^{12}$, grupos alquilo C_1-C_6, grupos -(alquil C_1-C_6)-CO_2H, grupos cicloalquilo C_3-C_8, y grupos heterociclilo C_3-C_8, donde los grupos $-NR^{11}R^{12}$, grupos alquilo C_1-C_6, grupos cicloalquilo C_3-C_8, y grupos heterociclilo C_3-C_8 pueden estar sin sustituir o sustituidos de 1-3 veces con un grupo elegido independientemente entre grupos alquilo C_1-C_6, grupos -(alquil C_1-C_6)-CO_2H, hidroxi, grupos halógeno, y grupos alcoxi C_1-C_6;

R^{10} se elige entre hidrógeno y grupos alquilo C_1-C_6;

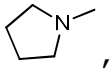
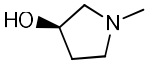
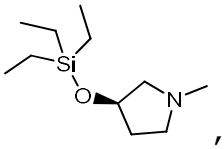
uno cualquiera de R^2 o R^3 se elige entre hidrógeno y grupos alquilo C_1-C_6, y el otro se elige entre hidrógeno, $-OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-OC(O)R^1$, y grupos alquilo C_1-C_6;

R^4 se elige entre hidrógeno e hidroxi;

R^5 y R^6 se eligen cada uno independientemente entre grupos alquilo C_1-C_6;

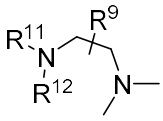
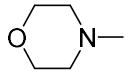
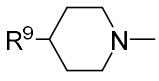
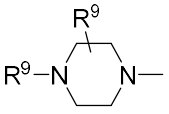
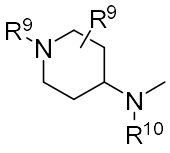
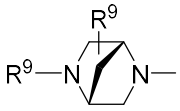
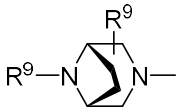
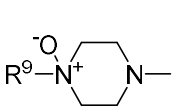
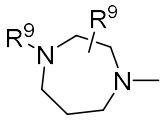
R_7 y R_8 se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxi, grupos alcoxi C_1-C_6, y grupos alquilo C_1-C_6; y

Y se elige entre fenilo, tiofenilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, y pirazinilo, donde Y puede estar sin sustituir o sustituido de 1-3 veces con grupos elegidos independientemente entre grupos oxo, grupos alquilo C_1-C_6, grupos cicloalquilo C_3-C_5, grupos hidroxi-alquilo C_1-C_6, grupos alcoxi C_1-C_6, grupos metoxi-alquilo

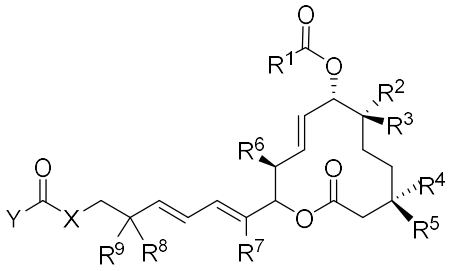
C_1-C_6, grupos $-NR^{11}R^{12}$,  ,  , y  , donde R^{11} y R^{12} se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo C_1-C_6.

En algunas realizaciones, en la Fórmula I, Y es  .

En algunas realizaciones, en la Fórmula I, Y se elige entre grupos fenilo opcionalmente sustituidos.

En algunas realizaciones, en la Fórmula I, R^1 se elige entre metilo,  ,  , grupos  , grupos  , grupos  , grupos  , grupos  , grupos  , grupos  , y grupos  , donde R^9, R^{10}, R^{11}, y R^{12} se definen como anteriormente.

También se proporcionan en el presente documento compuestos de Fórmula II:

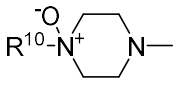
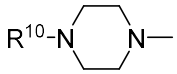


II

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

donde:

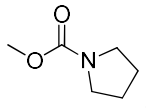
X se elige entre O, grupos NR', y CH_2, donde R' se elige entre hidrógeno y grupos alquilo C_1-C_6;

R^1 se elige entre metilo, grupos $NR^{11}R^{12}$, grupos  , y grupos  ;

R^{10} se elige entre grupos alquilo C_1-C_6, grupos cicloalquilo C_3-C_8, y grupos halo-alquilo C_1-C_6, donde los grupos cicloalquilo C_3-C_8 pueden estar sin sustituir o sustituidos de 1-3 veces con un grupo elegido independientemente entre grupos alquilo C_1-C_6, hidroxi, grupos halógeno, y grupos alcoxi C_1-C_6;

R^{11} y R^{12} se eligen cada uno independientemente entre grupos alquilo C_1-C_6;

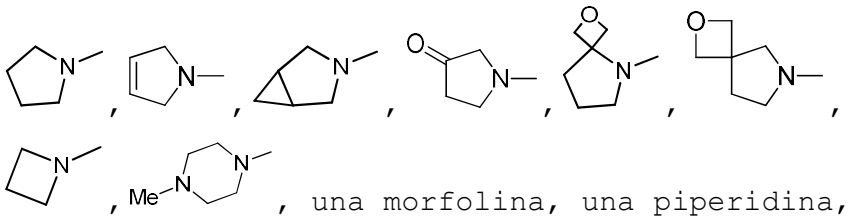
uno cualquiera de R^2 o R^3 se elige entre hidrógeno y grupos alquilo C_1-C_6, y el otro se elige entre hidrógeno, hidroxi y grupos alquilo C_1-C_6;

uno cualquiera de R^4 o R^5 es hidrógeno, y el otro se elige entre hidrógeno, hidroxi, y  ;

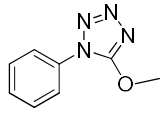
R^6 y R^7 se eligen cada uno independientemente entre grupos alquilo C_1-C_6;

R^8 y R^9 se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo C_1-C_6; o R^8 y R^9 se toman juntos para formar un anillo de ciclopropilo; y

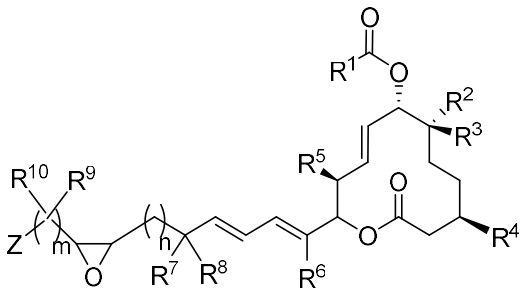
Y se elige entre grupos alquilo C_1-C_6, grupos cicloalquilo C_3-C_8, metoxi, y grupos $-NR^{13}R^{14}$, donde R^{13} y R^{14} se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_6, y grupos metoxi-alquilo C_1-C_6; o R^{13} y R^{14} pueden tomarse junto con N para formar un grupo elegido entre



, una morfolina, una piperidina, una tiazolidina, un indol, una indolina, y un anillo de isoindolina;

donde Y puede estar sin sustituir o sustituido de 1-3 veces con un grupo elegido independientemente entre grupos alquilo C_1-C_6, hidroxi, grupos hidroxi-alquilo C_1-C_6, metoxi, grupos metoxi-alquilo C_1-C_6, halo, grupos halo-alquilo C_1-C_6, , $-C(O)NH_2$, grupos $-NHCOO$-alquilo C_1-C_6, -COOH,  , y grupos $-NR^{15}R^{16}$, donde R^{15} y R^{16} se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo C_1-C_6.

También se divulgan en el presente documento compuestos de Fórmula III:

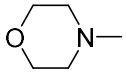


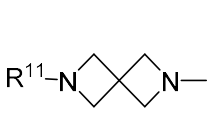
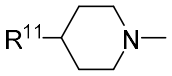
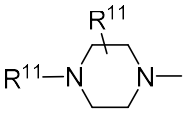
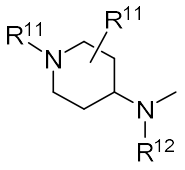
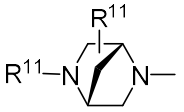
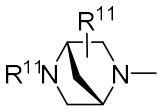
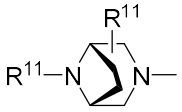
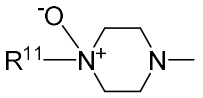
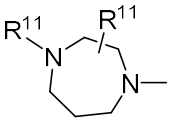
III

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

n se elige entre 0, 1 y 2;

m se elige entre 1, 2 y 3;

R^1 se elige entre grupos alquilo C_1-C_6, grupos cicloalquilo C_3-C_8, grupos $-NR^{11}R^{12}$,  , grupos

 , grupos  , grupos  , grupos  , grupos  , grupos  , grupos  , grupos  , y grupos  ,

R^{11} se elige entre hidrógeno, grupos $-NR^{16}R^{17}$, grupos alquilo C_1-C_6, grupos -(alquil C_1-C_6)-CO_2H, grupos -(alquil C_1-C_6)-CO_2R^{12}, grupos -(alquil C_1-C_6)-$NR^{16}R^{17}$, grupos cicloalquilo C_3-C_8, y grupos heterociclilo C_3-C_8, donde los grupos $-NR^{16}R^{17}$, grupos alquilo C_1-C_6, grupos cicloalquilo C_3-C_8 y grupos heterociclilo C_3-C_8 pueden estar sin sustituir o sustituidos de 1-3 veces con un grupo elegido independientemente entre grupos alquilo C_1-C_6, grupos -(alquil C_1-C_6)-CO_2H, hidroxi, grupos halógeno, y grupos alcoxi C_1-C_6;

R^{12} se elige entre hidrógeno y grupos alquilo C_1-C_6;

uno cualquiera de R^2 o R^3 se elige entre hidrógeno y grupos alquilo C_1-C_6, y el otro se elige entre hidrógeno, $-OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-OC(O)R^1$, y grupos alquilo C_1-C_6;

R^4 es hidrógeno o hidroxi;

R^5 y R^6 se eligen cada uno independientemente entre grupos alquilo C_1-C_6;

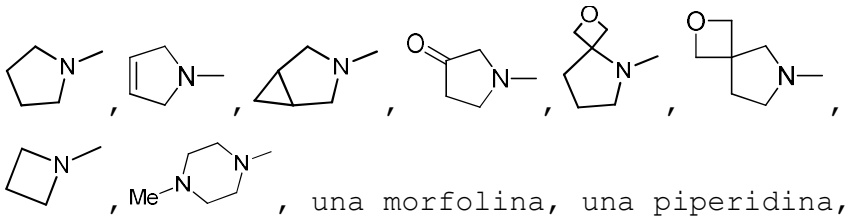
R_7 y R_8 se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxi, grupos alcoxi C_1-C_6, y grupos alquilo C_1-C_6; y

R^9 y R^{10} se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_6, hidroxi, y grupos alcoxi C_1-C_6; o, uno de R^9 o R^{10} es oxo y el otro está ausente;

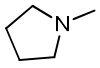
Z se elige entre grupos alquilo C_1-C_6, grupos -C(O)-alquilo C_1-C_6, $-OR^{13}$, y grupos $-NR^{14}R^{15}$,

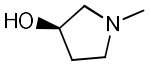
donde R^{13} se elige entre hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_6, y grupos -C(O)-alquilo C_1-C_6,

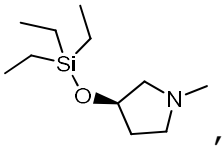
donde R^{14} y R^{15} se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_6, y grupos metoxi-alquilo C_1-C_6; o R^{14} y R^{15} pueden tomarse junto con N para formar un grupo elegido entre



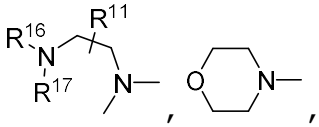
, una morfolina, una piperidina, una tiazolidina, un indol, una indolina, y un anillo de isoindolina;

donde Z puede estar sin sustituir o sustituido de 1-3 veces con un grupo elegido independientemente entre grupos alquilo C_1-C_6, grupos cicloalquilo C_3-C_5, grupos hidroxi-alquilo C_1-C_6, grupos alcoxi C_1-C_6, grupos metoxi-alquilo C_1-C_6, grupos $-NR^{16}R^{17}$, 

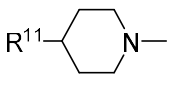
, 

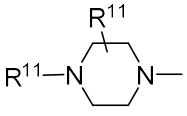
, y 

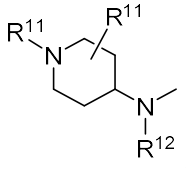
, donde R^{16} y R^{17} se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo C_1-C_6.

En algunas realizaciones, en la Fórmula III, R^1 se elige entre metilo, 

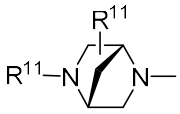
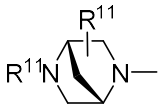
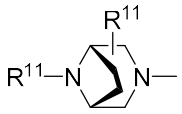
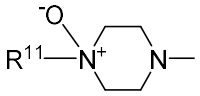
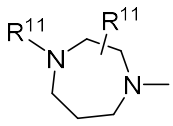
, grupos 

, grupos 

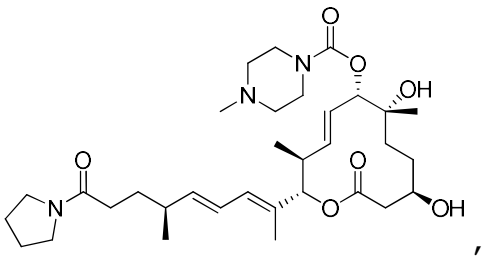
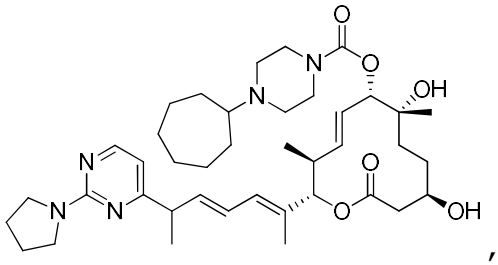
, grupos 

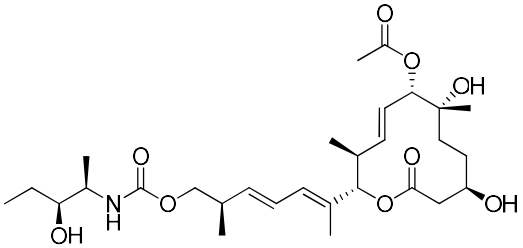
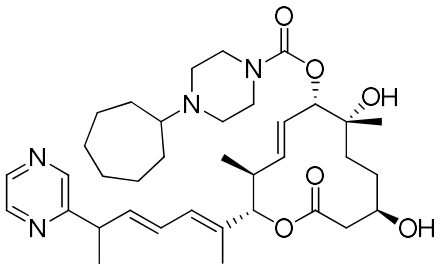
, grupos 

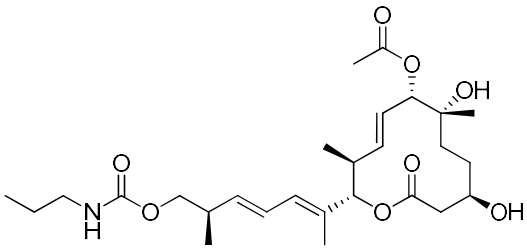
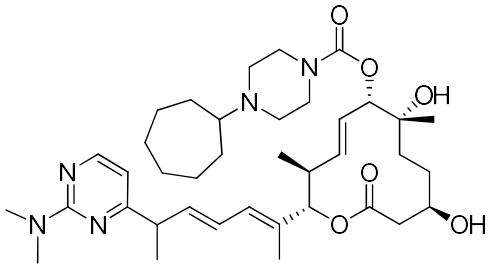
,

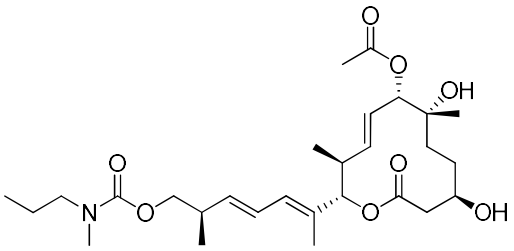
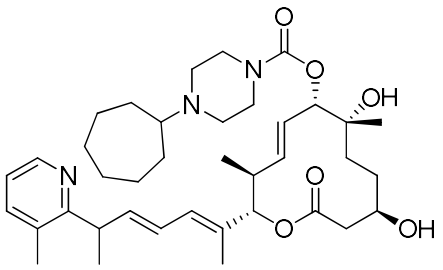
grupos  , grupos  , grupos  , grupos  , y grupos  , donde R^{11}, R^{12}, R^{16}, R^{17} se definen como anteriormente.

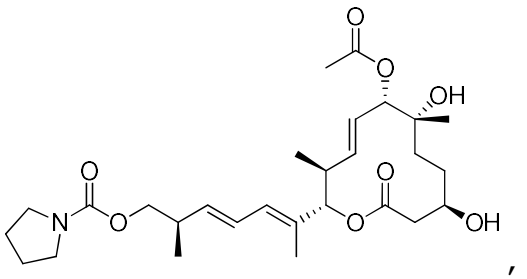
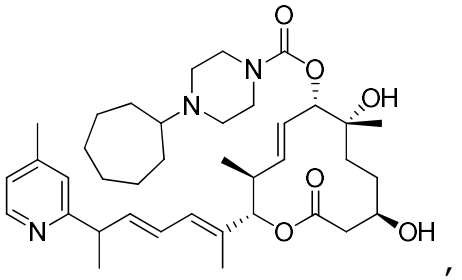
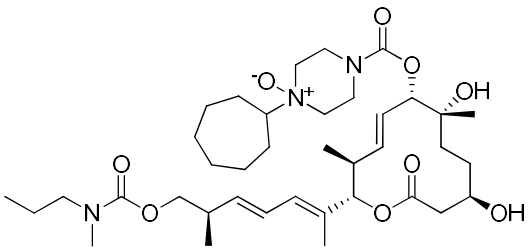
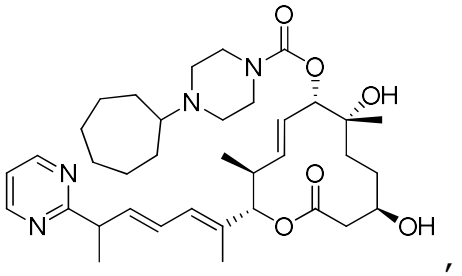
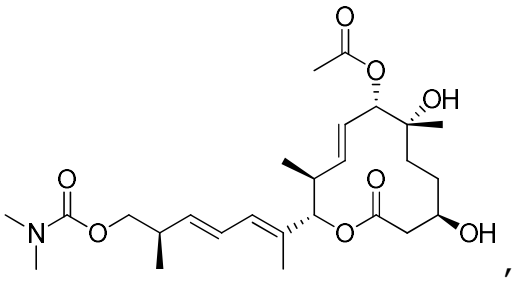
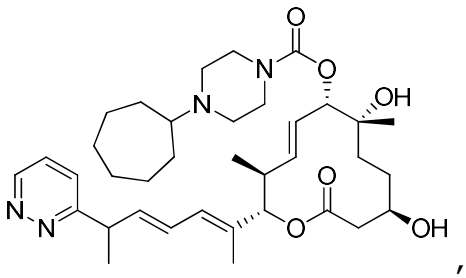
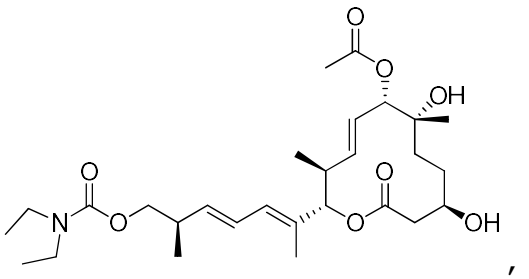
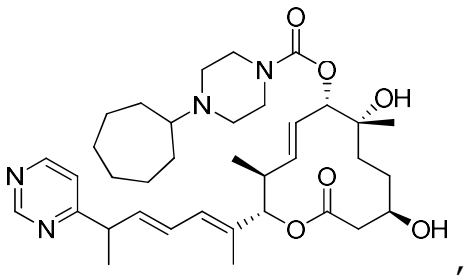
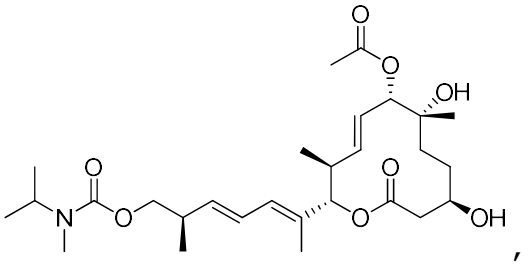
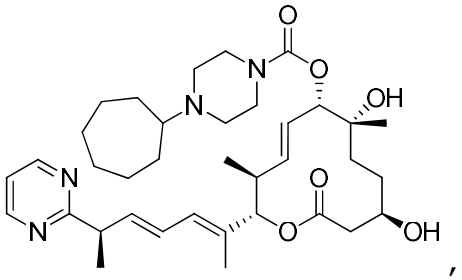
También se divulgan compuestos elegidos entre:

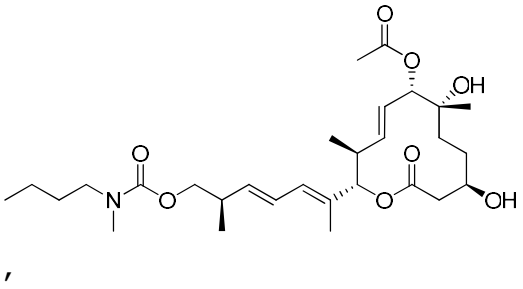
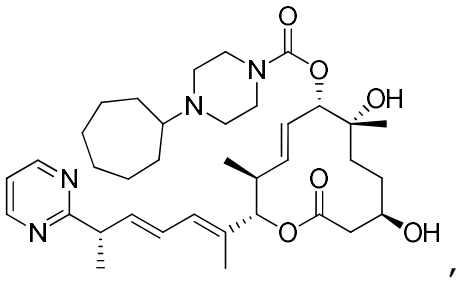
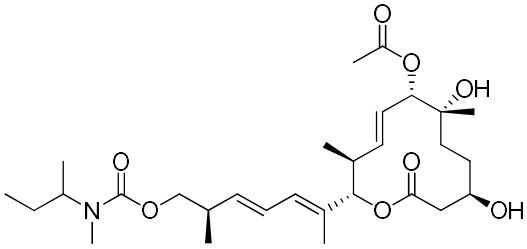
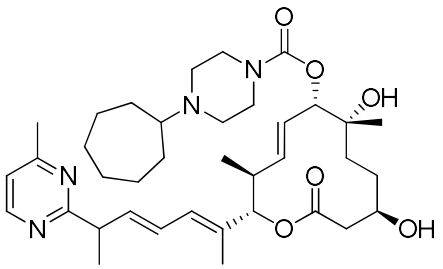
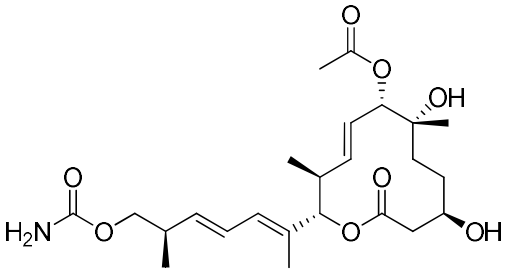
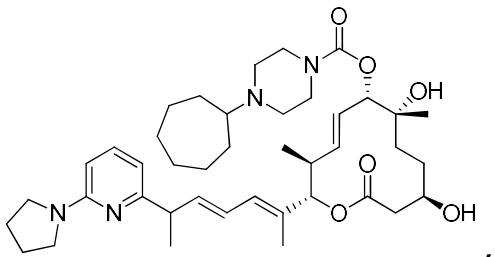
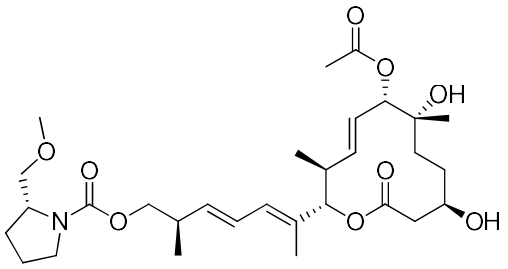
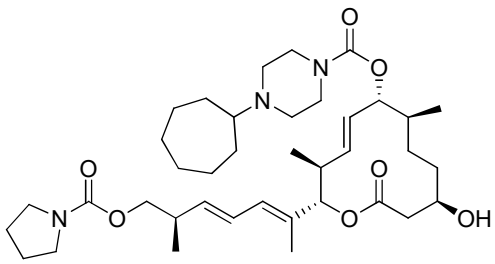
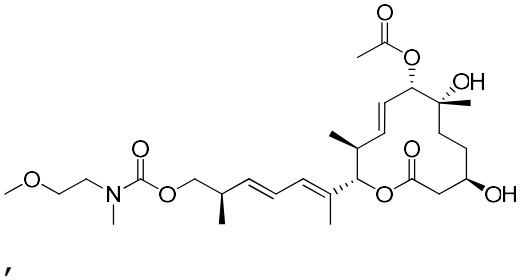
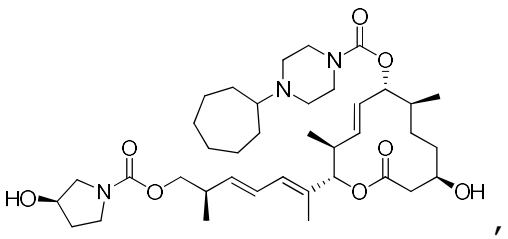
 ,  ,

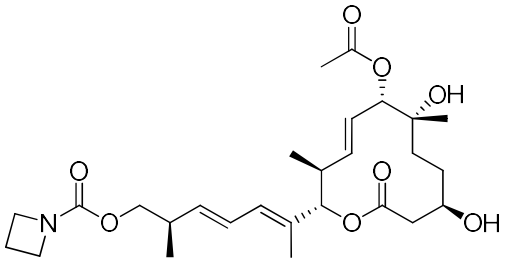
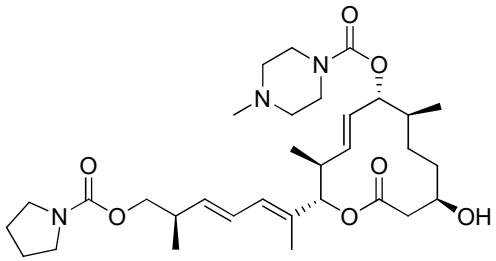
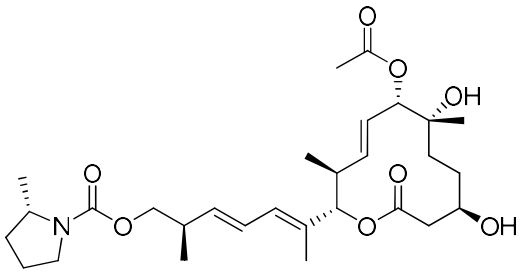
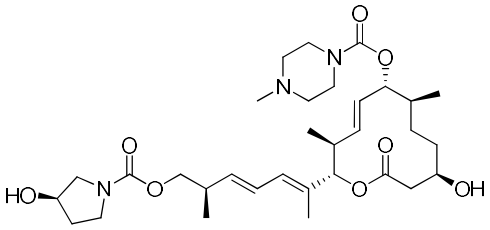
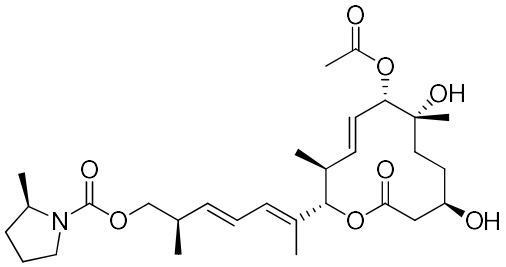
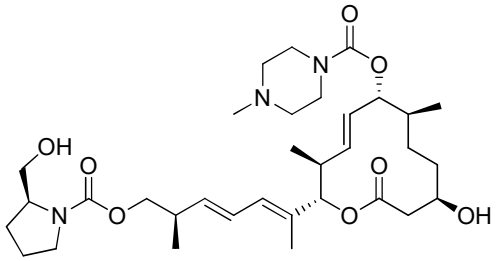
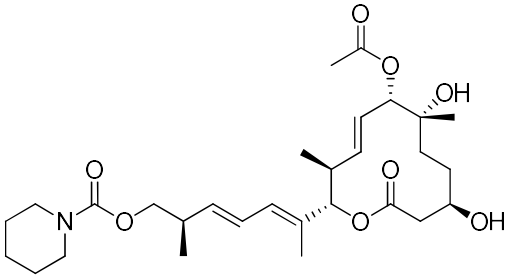
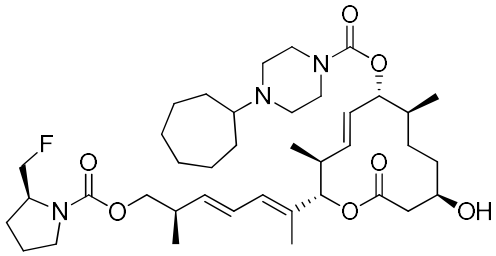
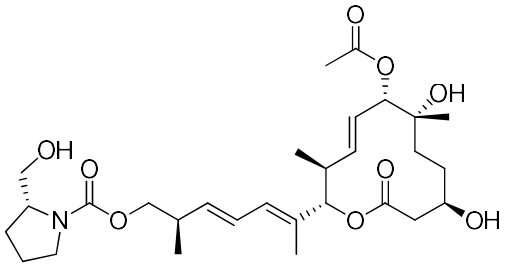
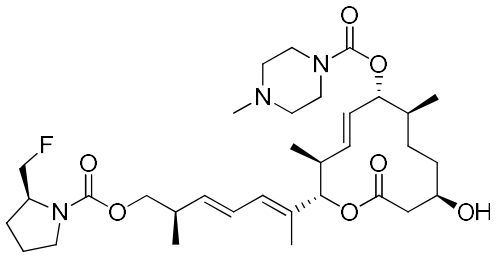
 ,  ,

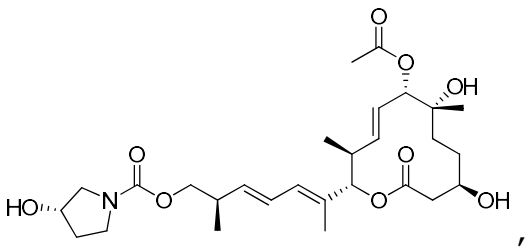
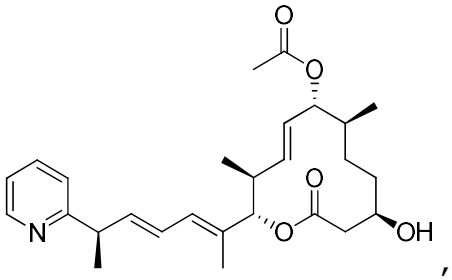
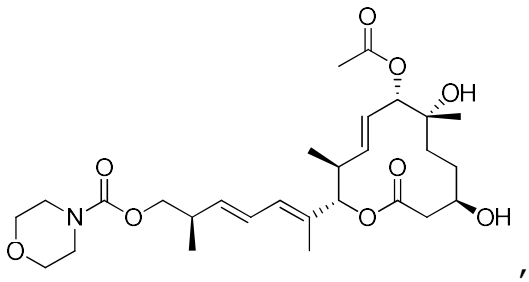
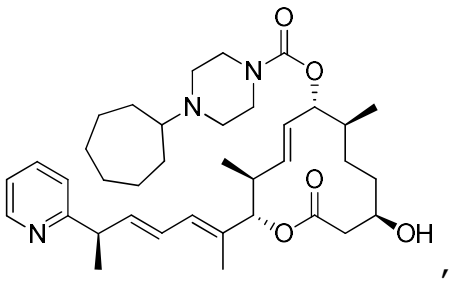
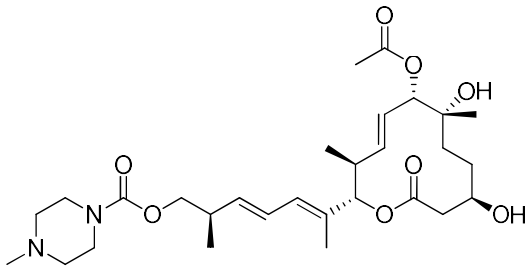
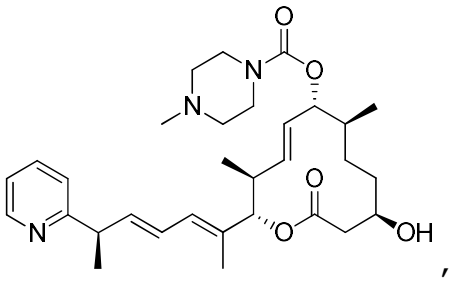
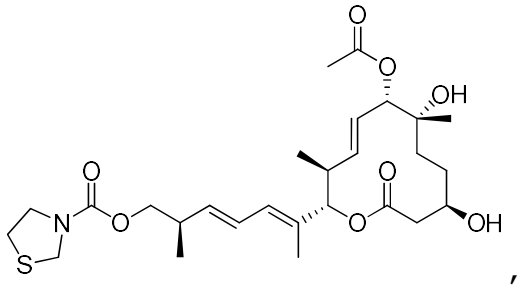
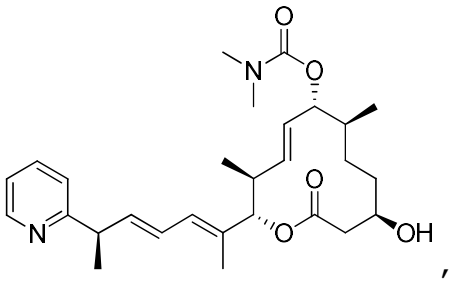
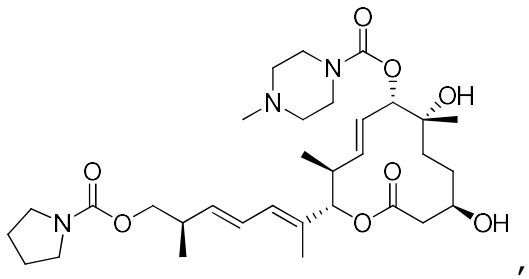
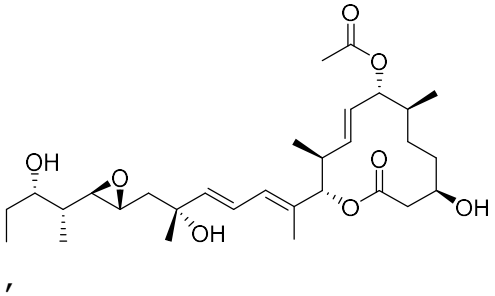
 ,  ,

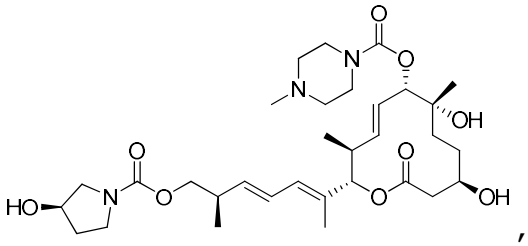
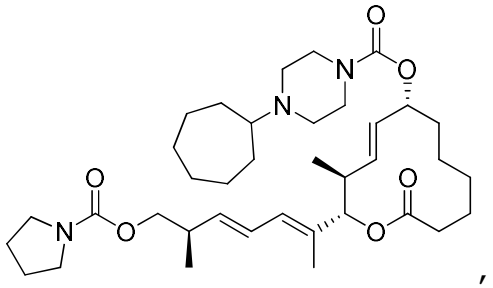
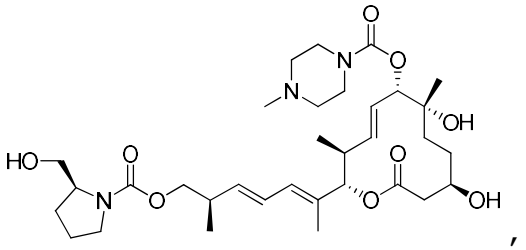
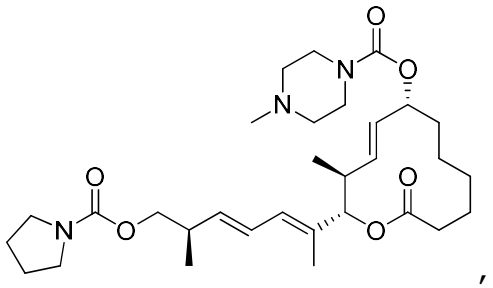
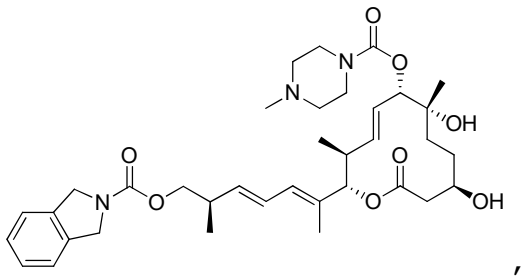
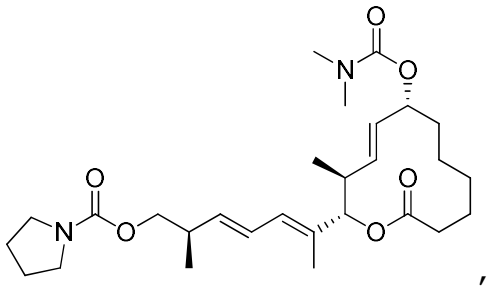
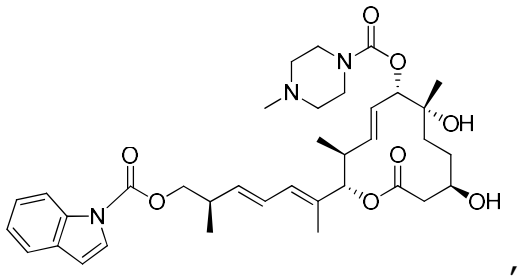
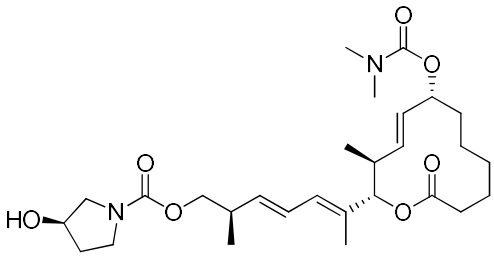
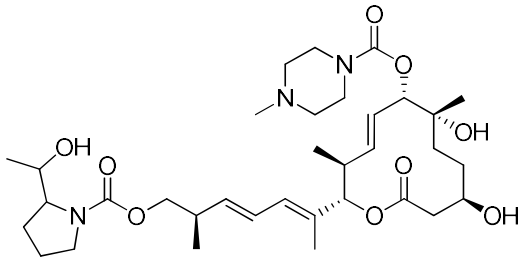
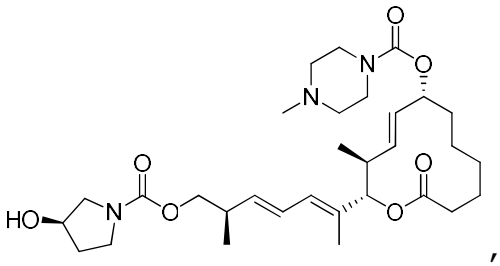
 ,  ,

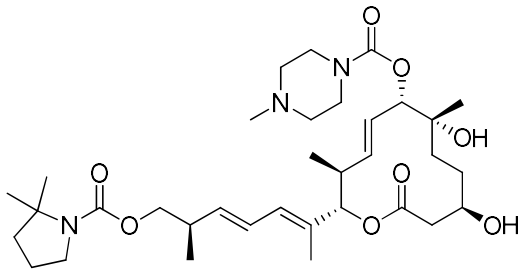
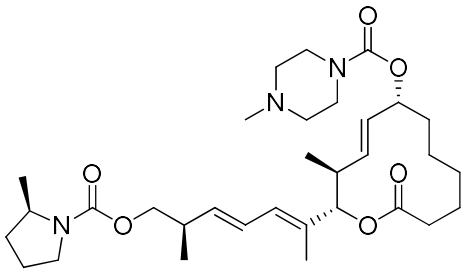
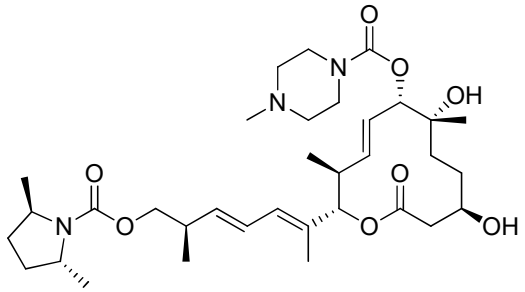
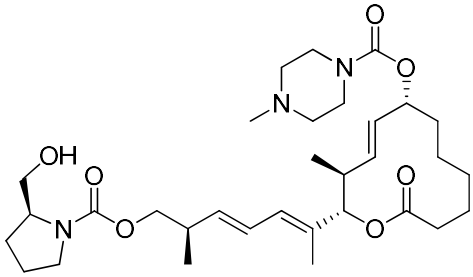
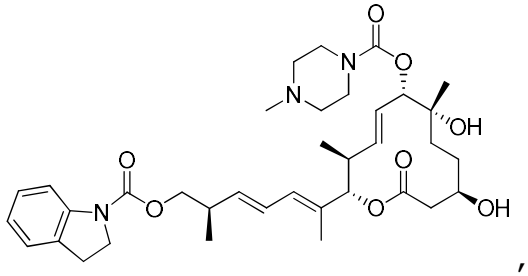
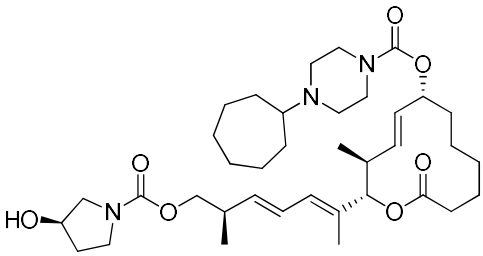
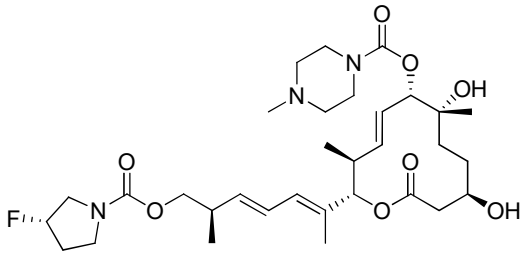
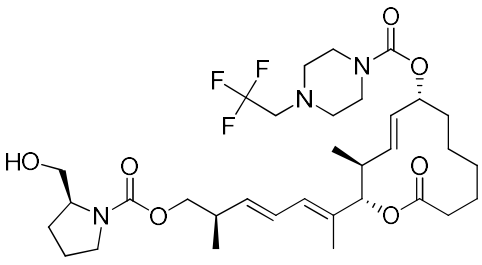
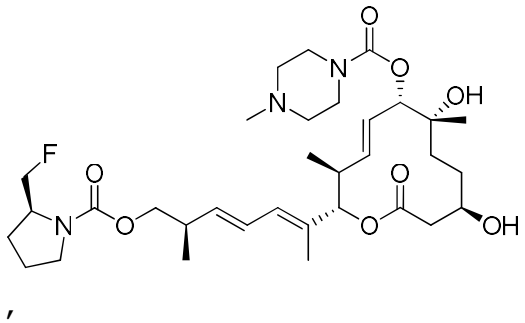
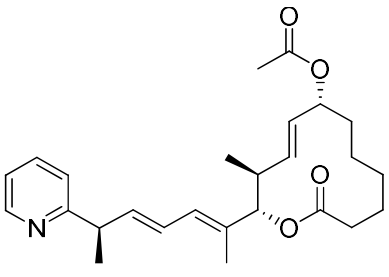

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

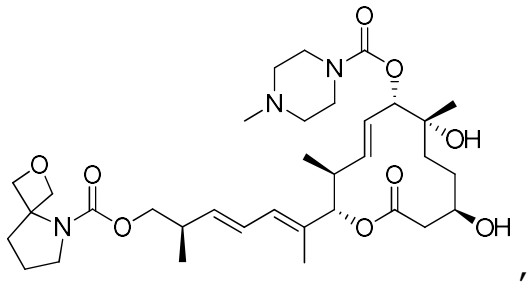
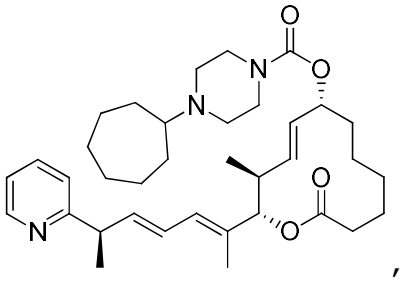
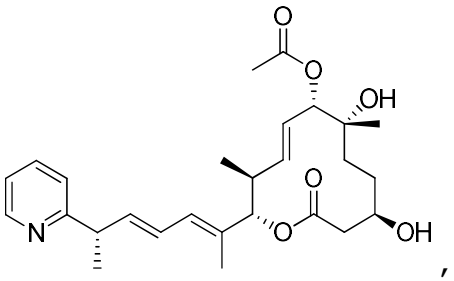
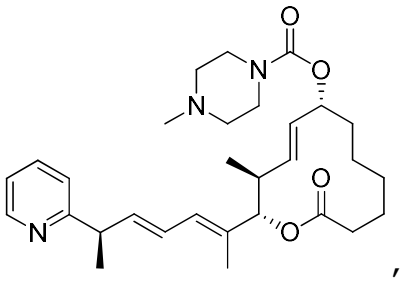
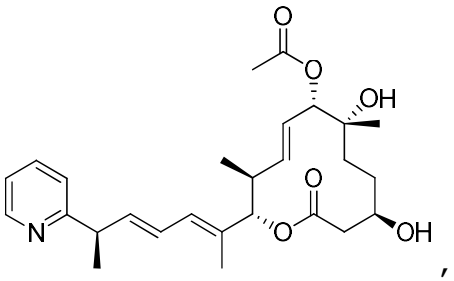
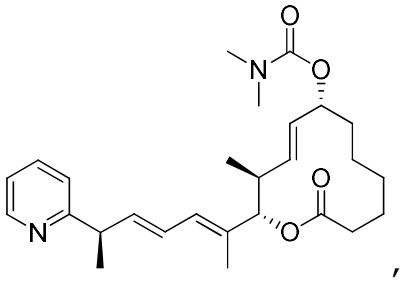
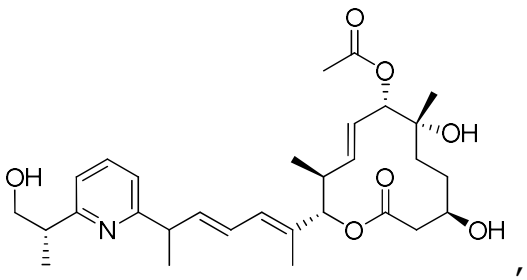
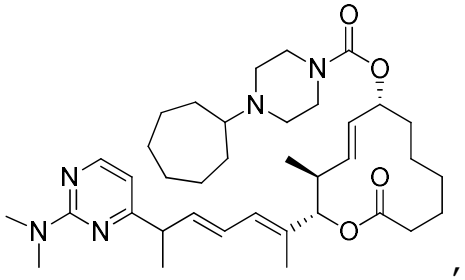
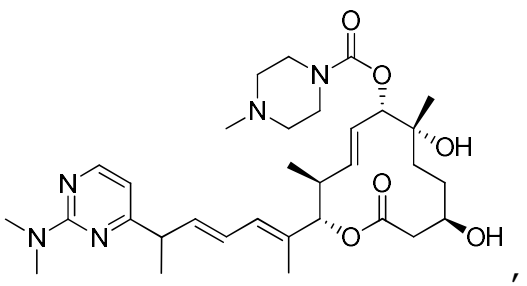
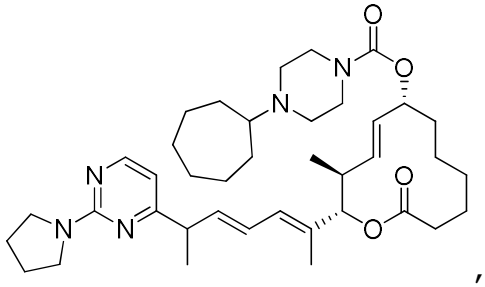

,

,

,

,

,

,

,
,

,

,

,

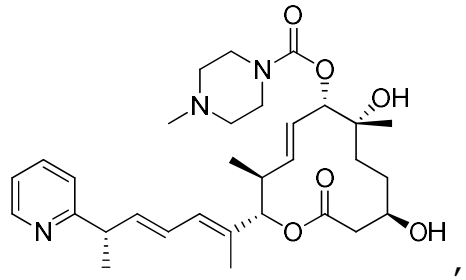
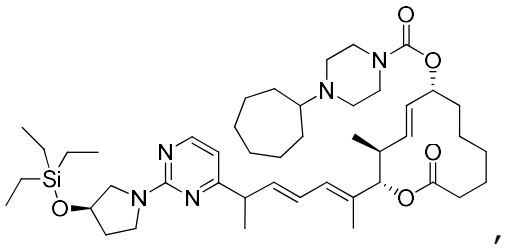
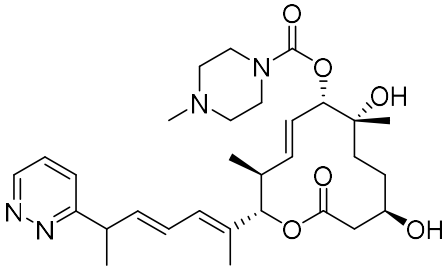
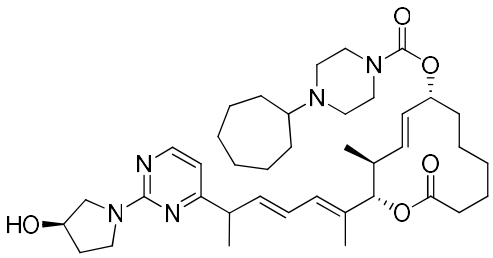
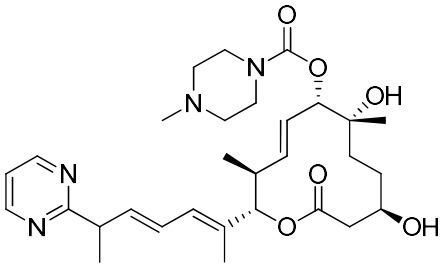
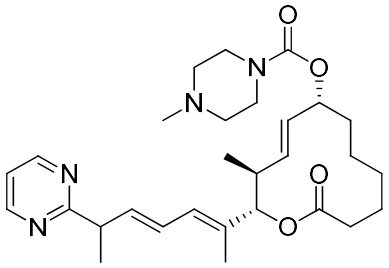
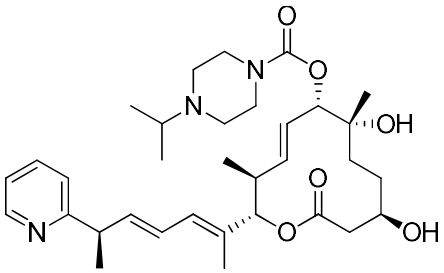
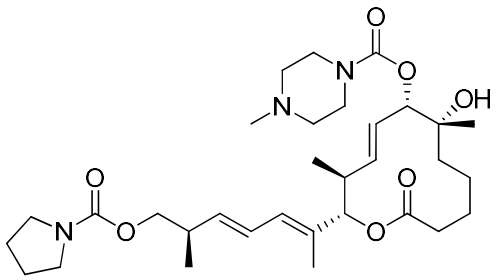
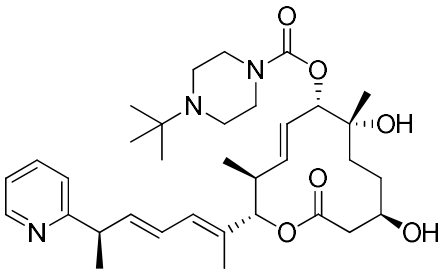
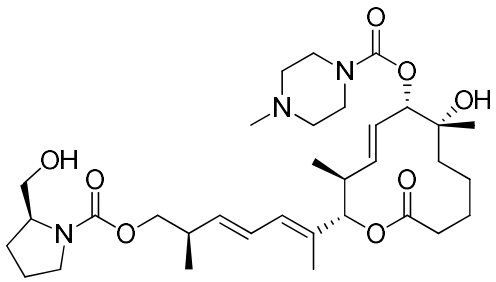

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

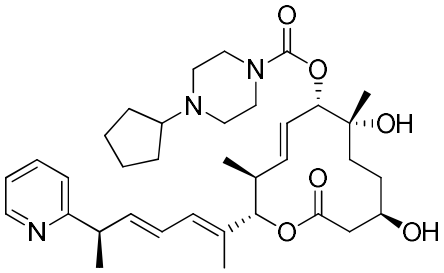
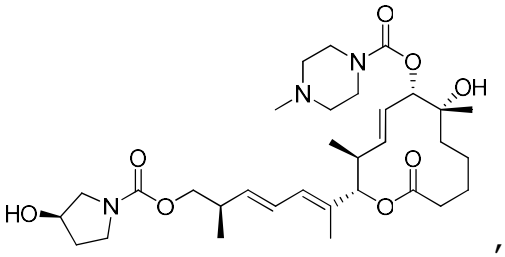
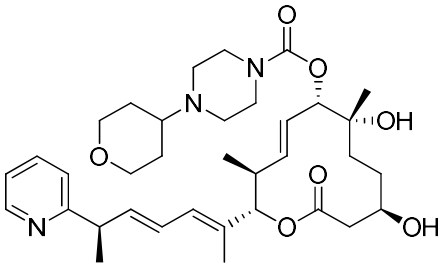
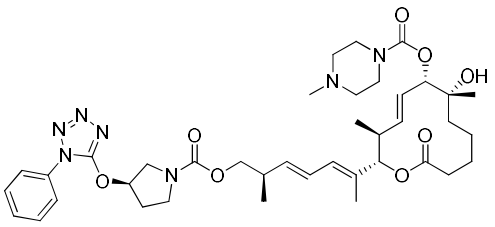
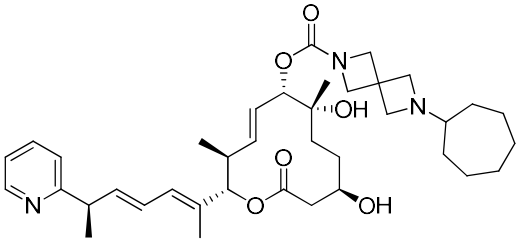
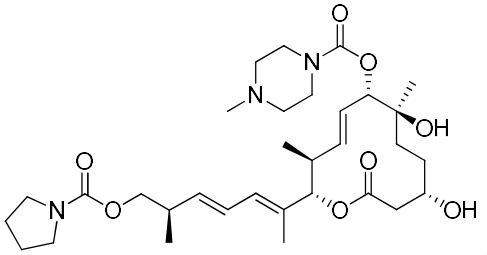
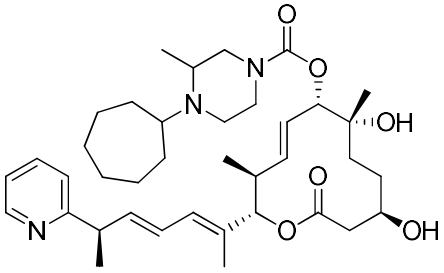
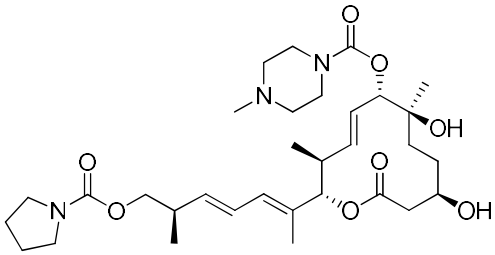
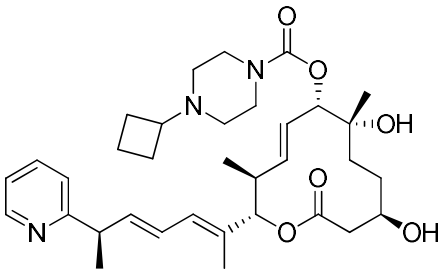
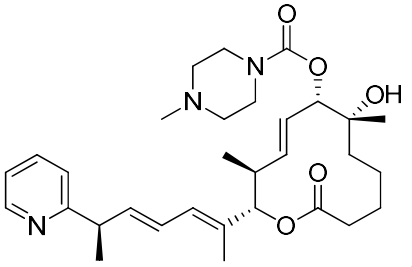

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

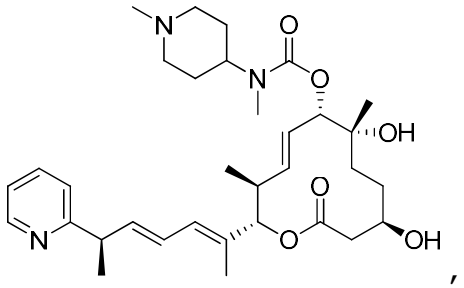
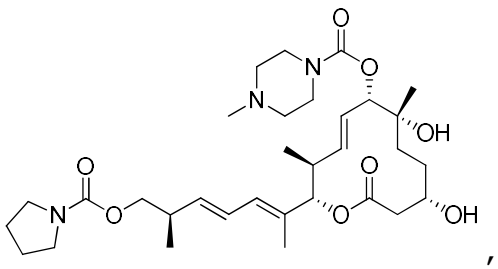
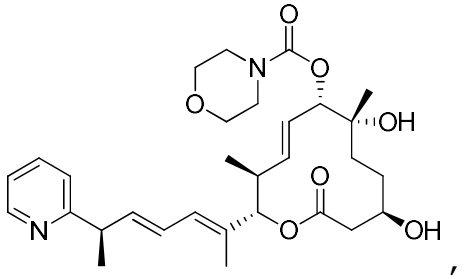
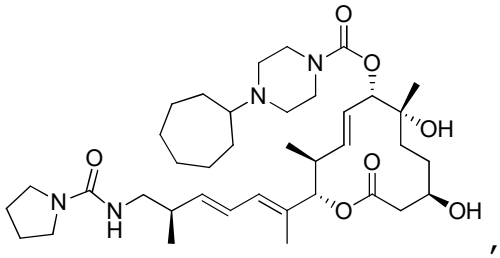
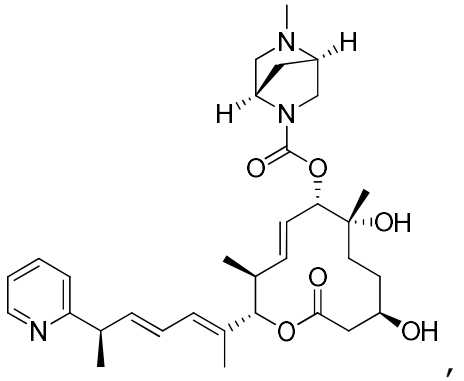
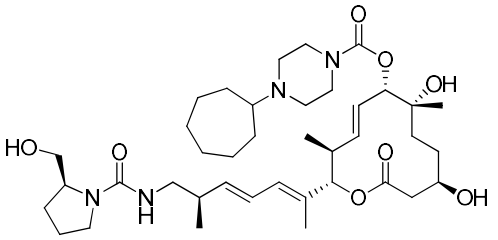
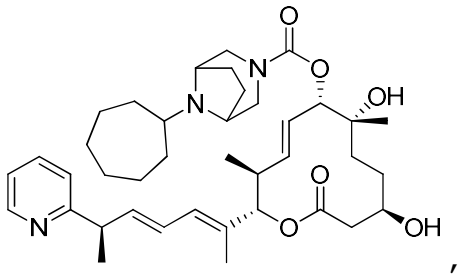
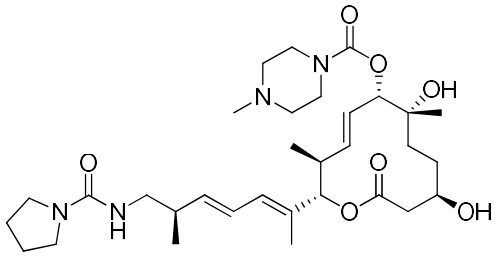
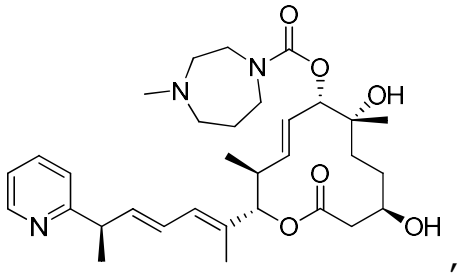
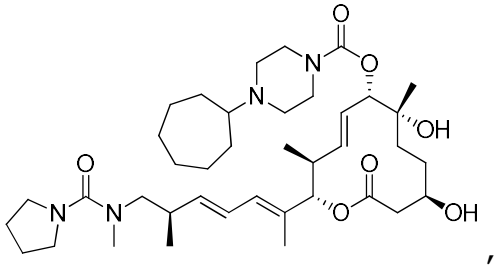

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

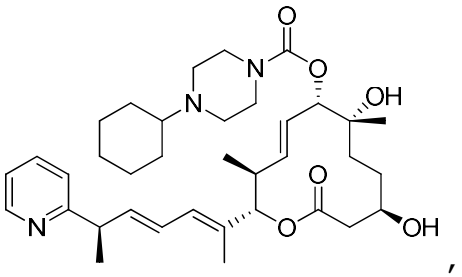
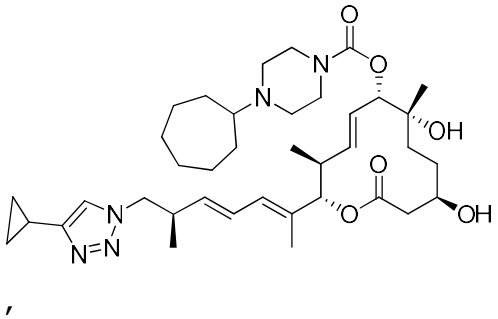
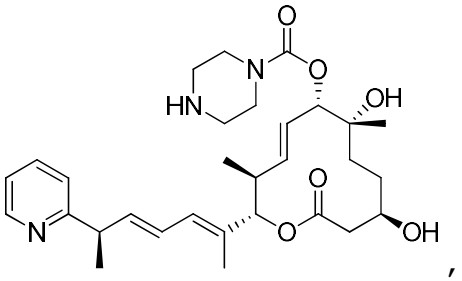
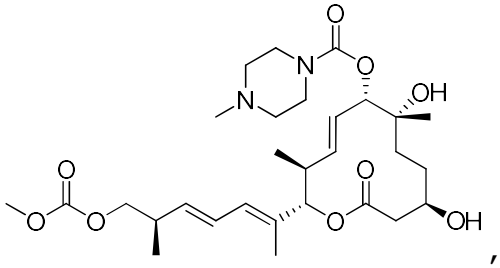
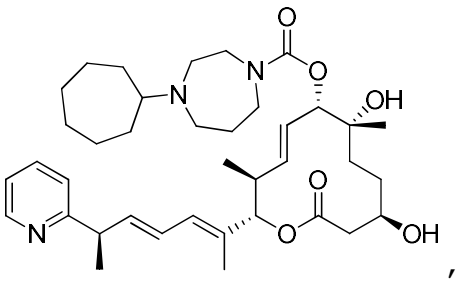
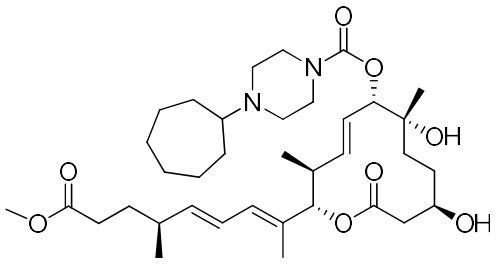
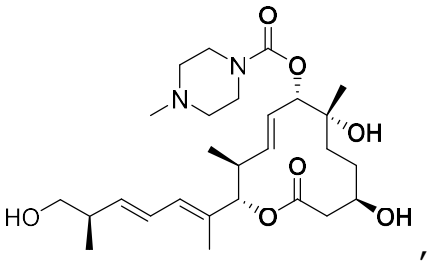
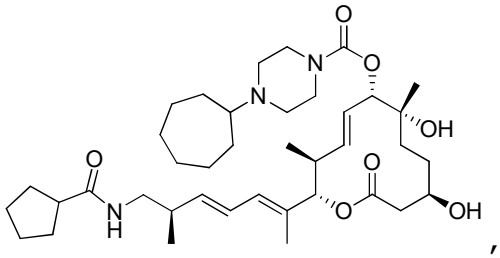
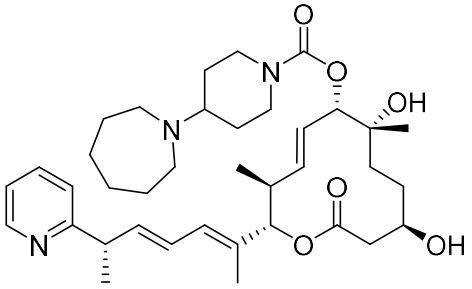
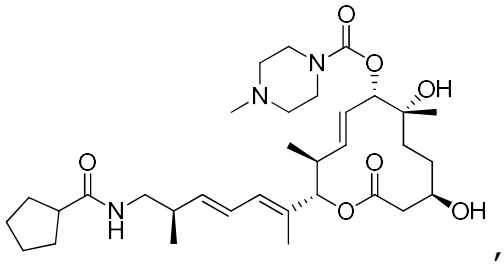

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

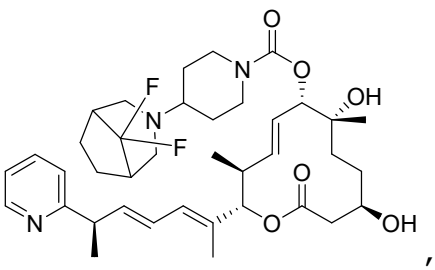
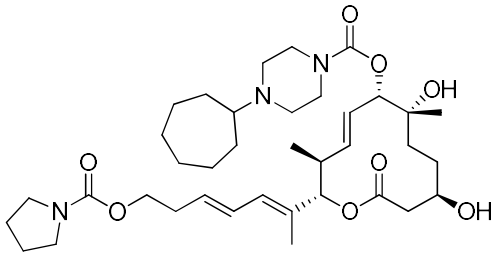
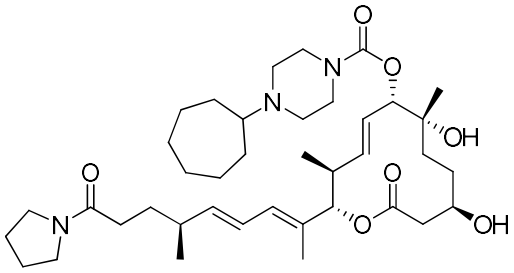
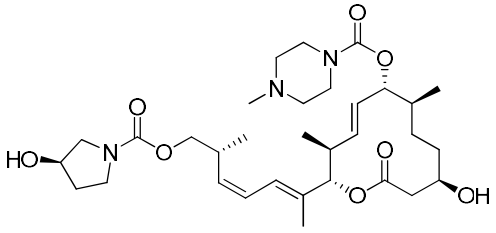
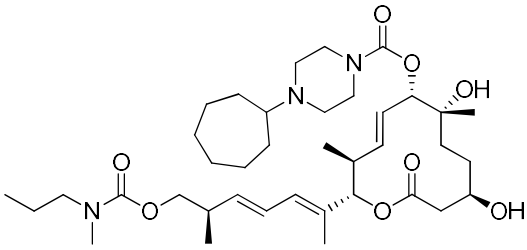
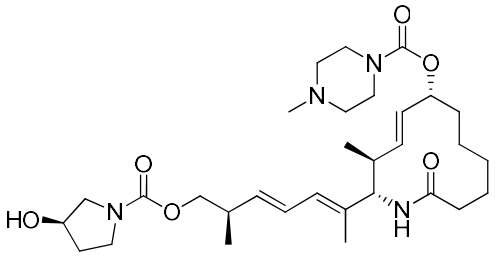
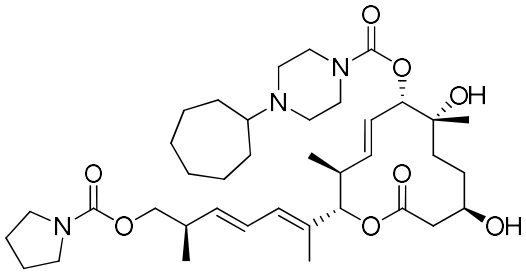
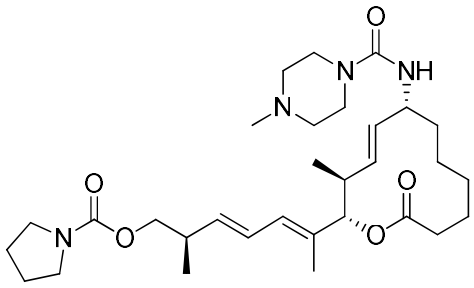
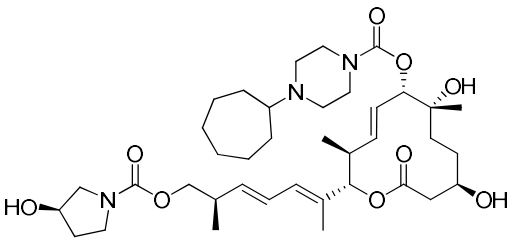
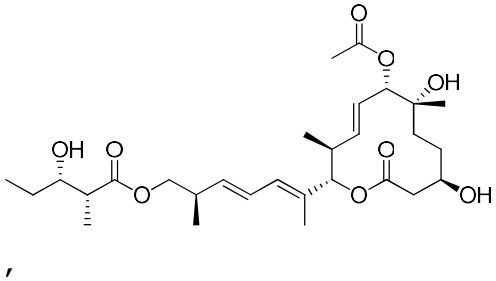

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

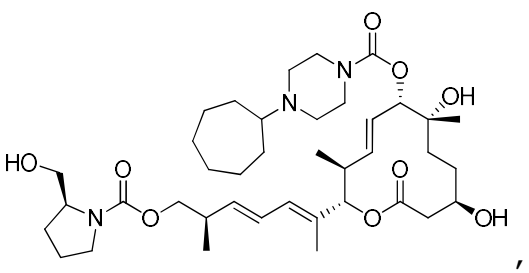
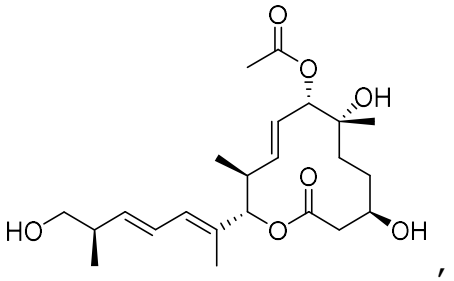
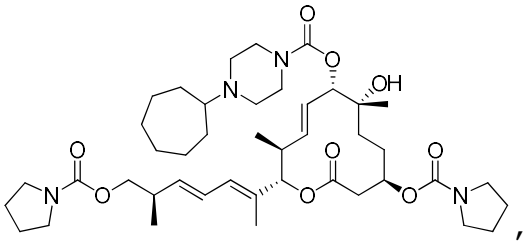
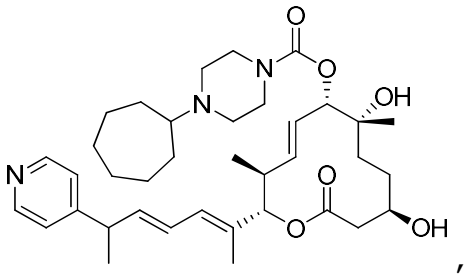
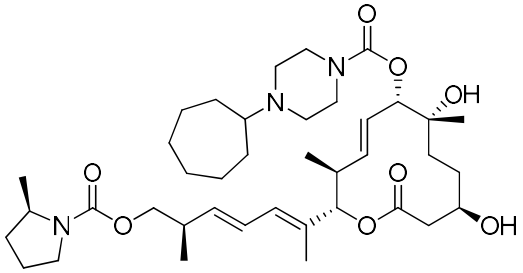
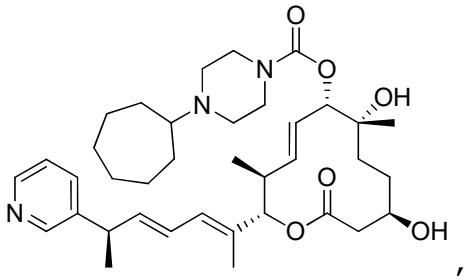
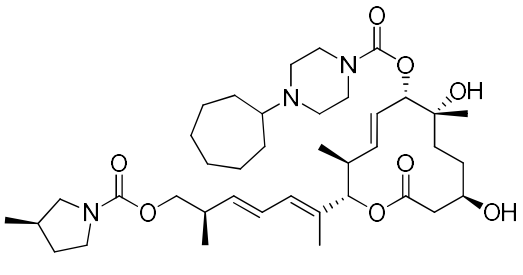
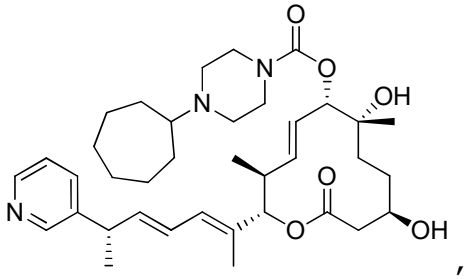
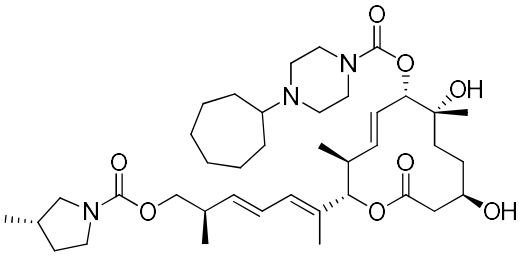
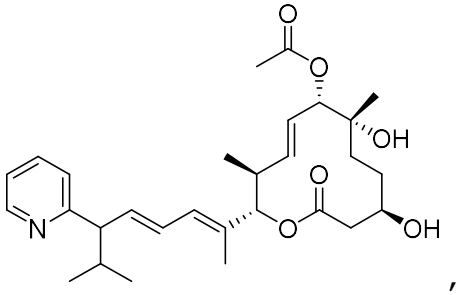

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

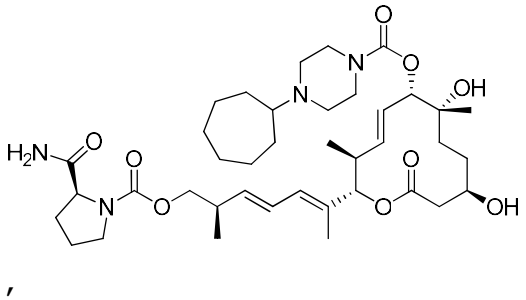
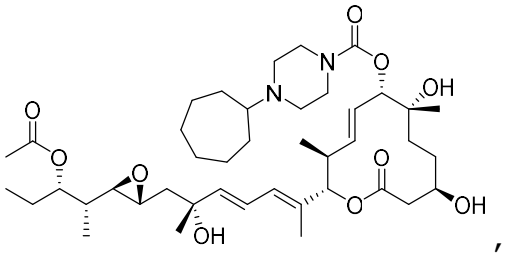
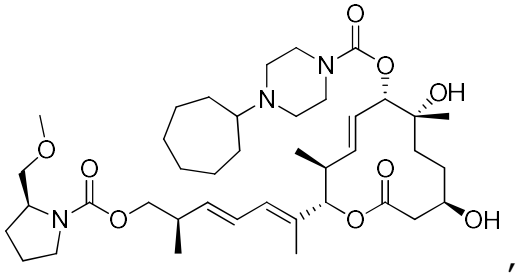
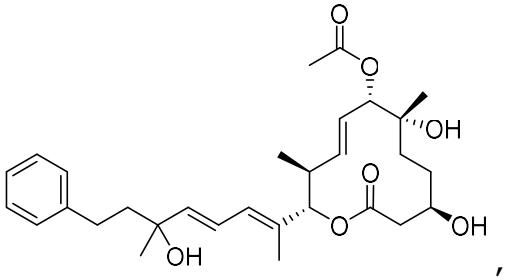
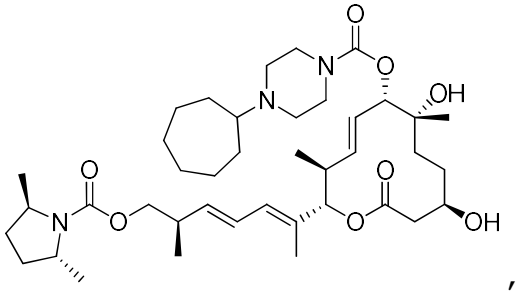
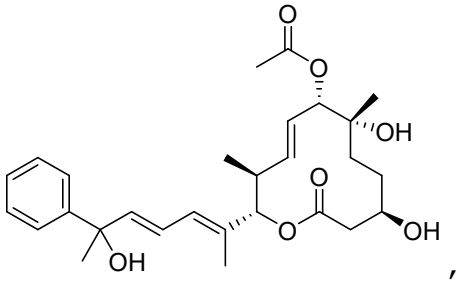
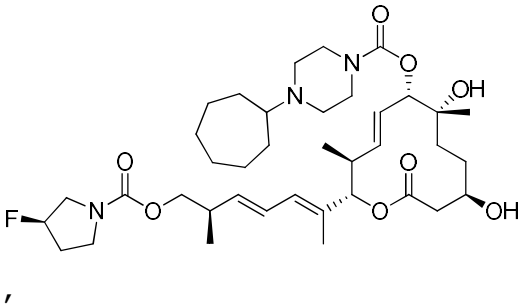
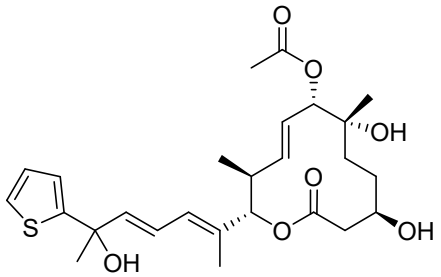
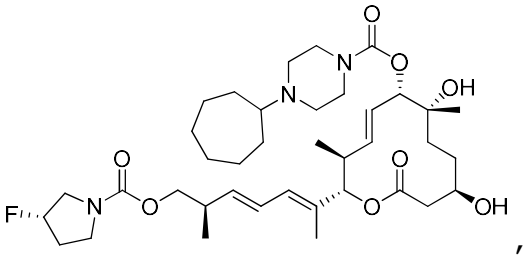
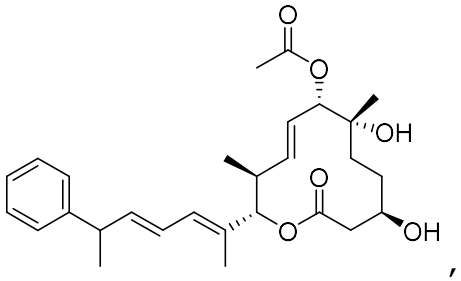

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

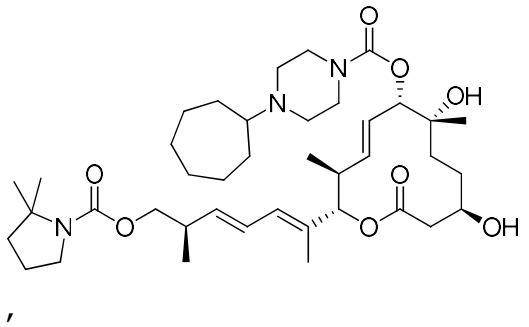
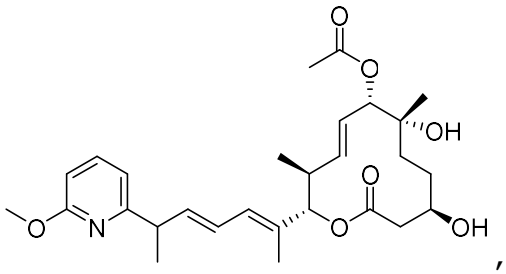
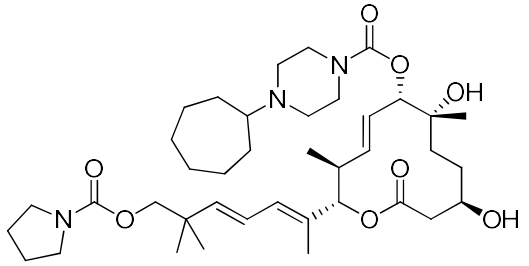
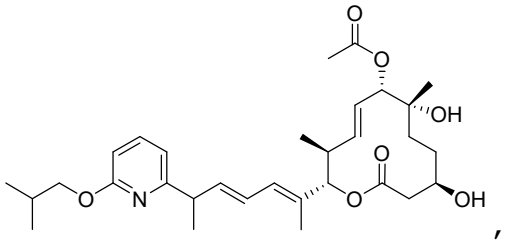
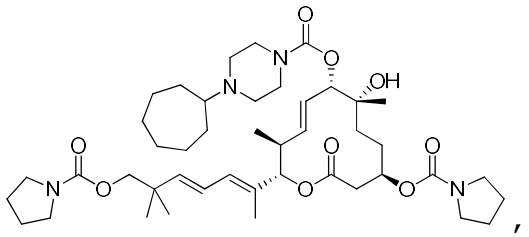
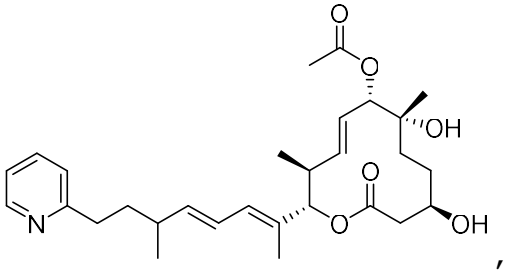
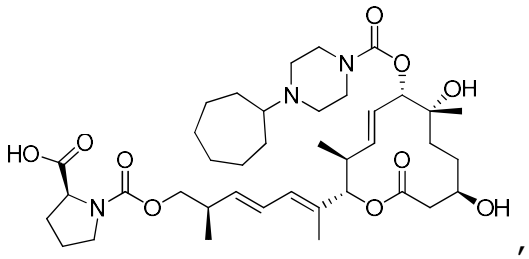
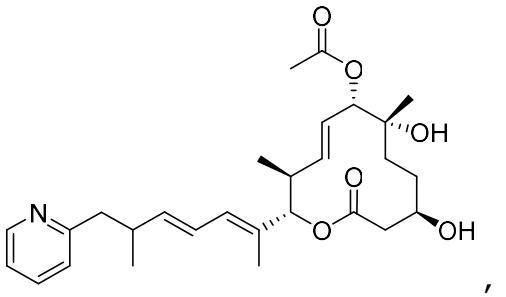
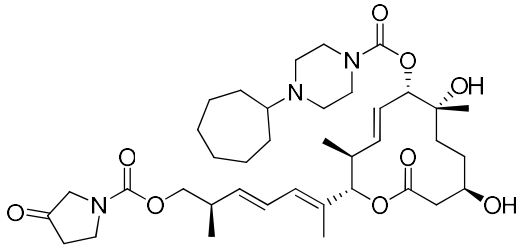
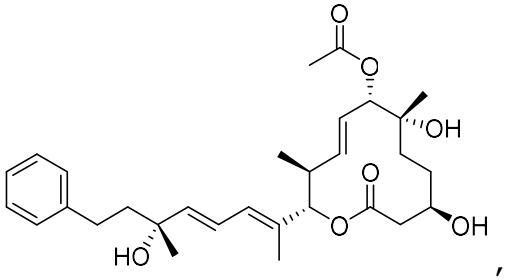

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

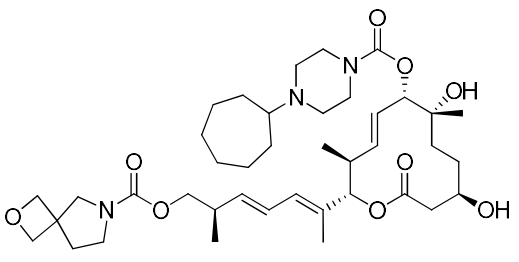
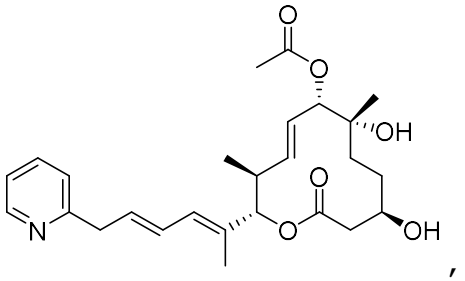
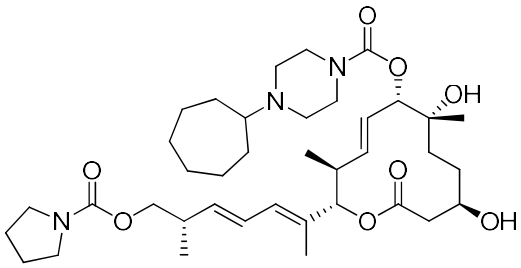
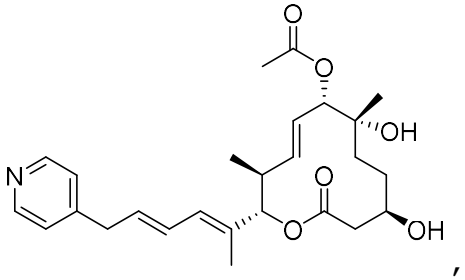
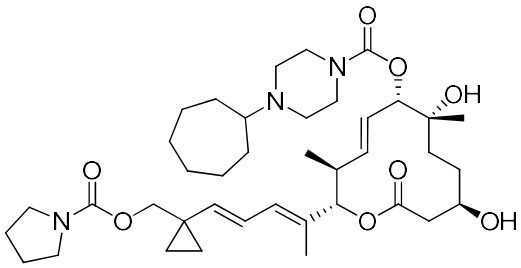
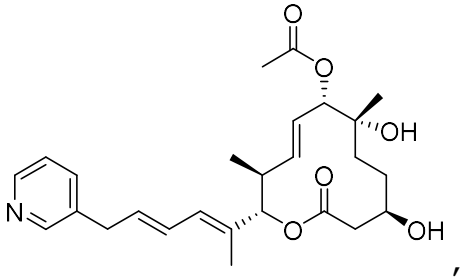
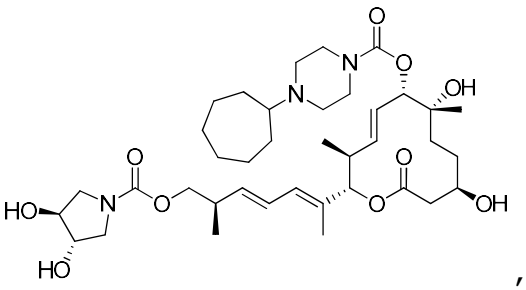
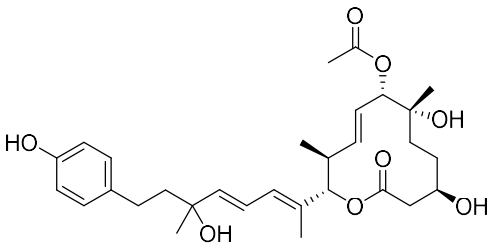
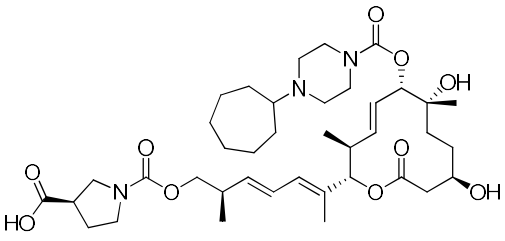
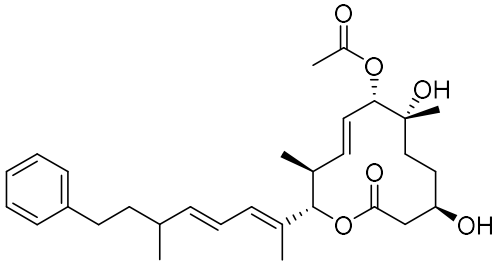

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

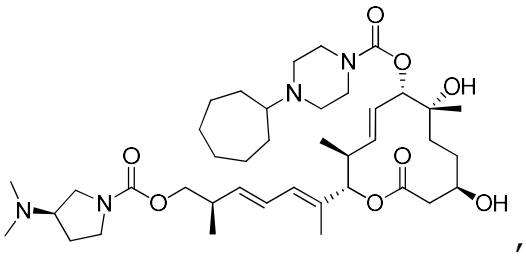
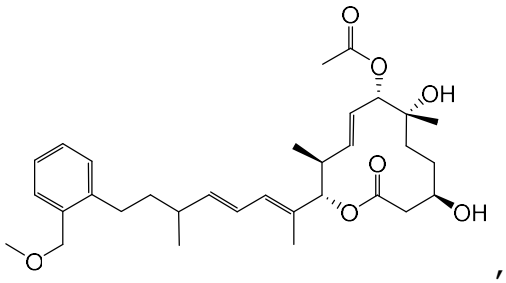
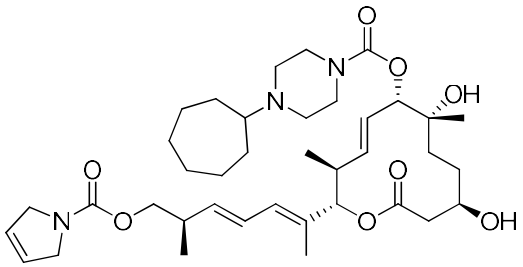
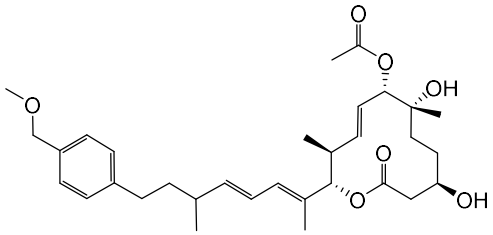
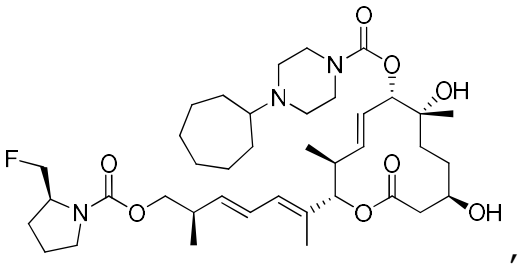
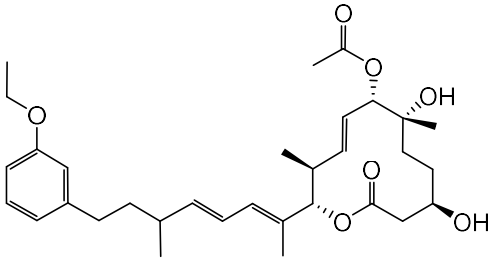
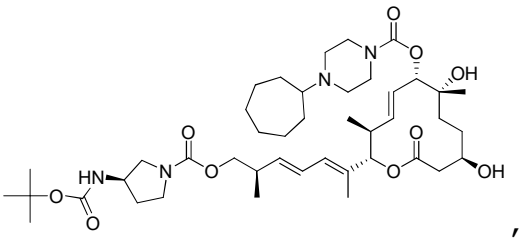
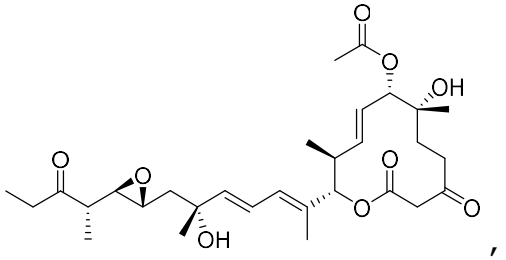
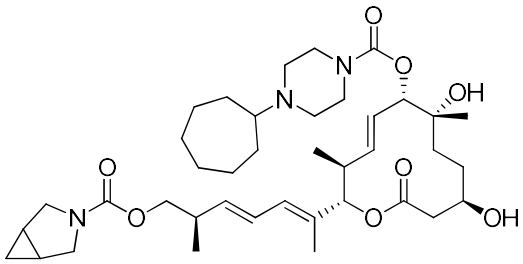
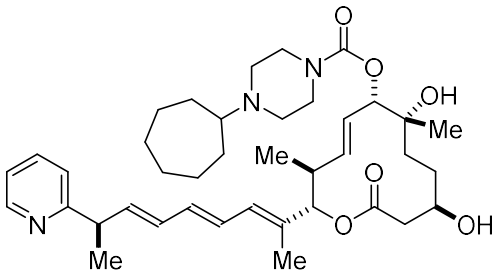

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

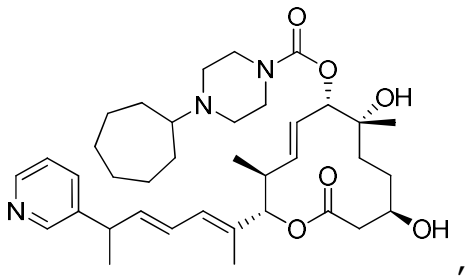
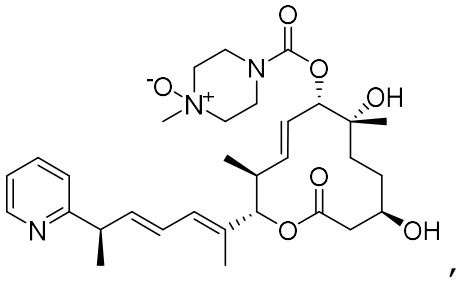
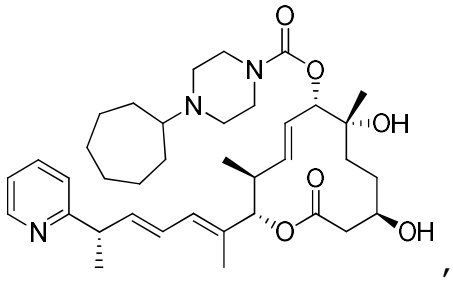
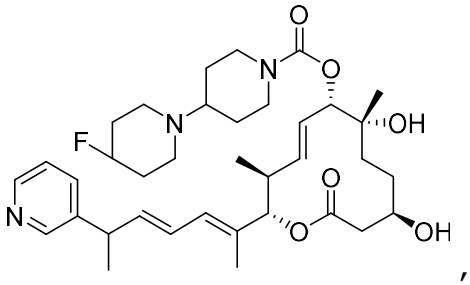
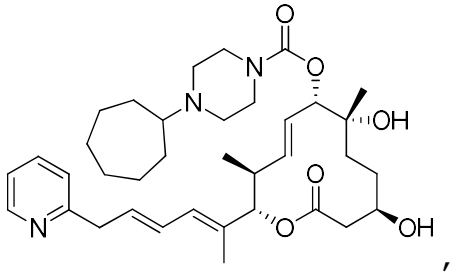
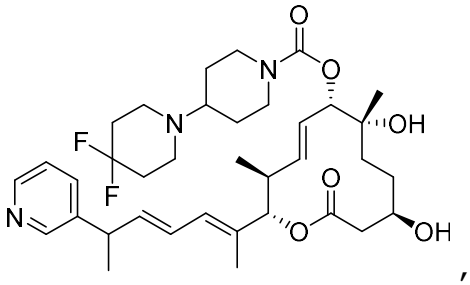
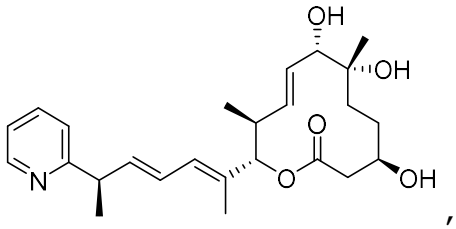
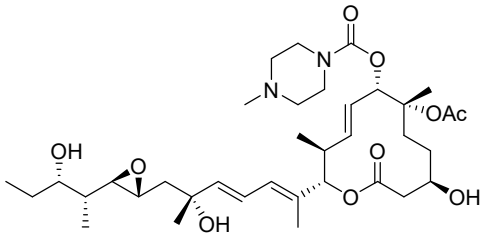
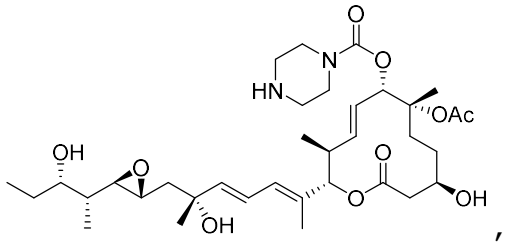
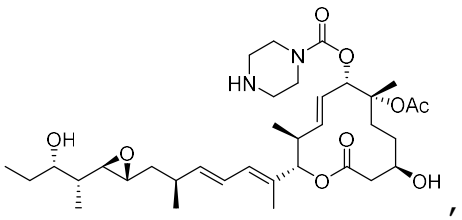

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

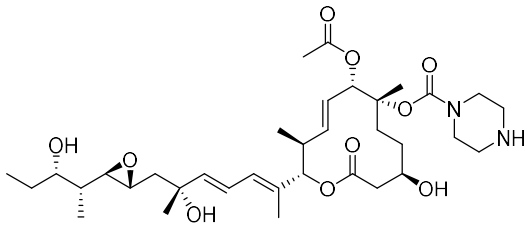
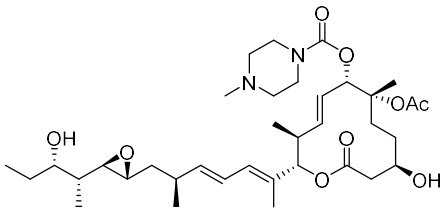
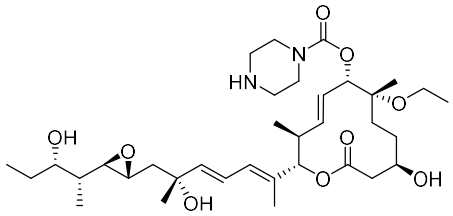
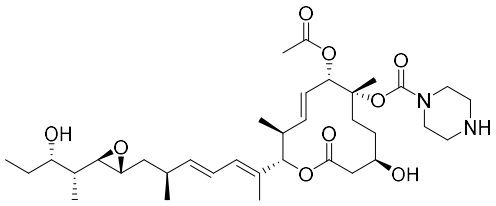
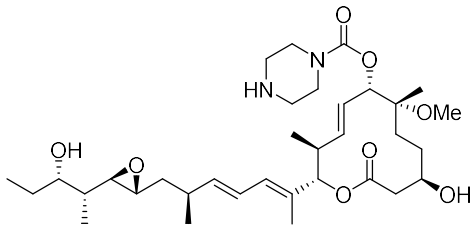
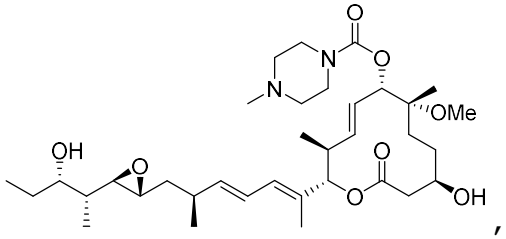
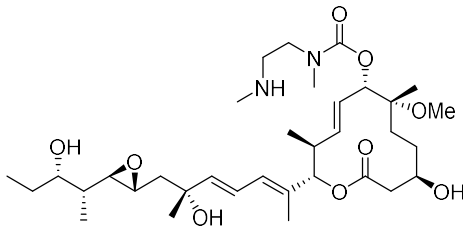
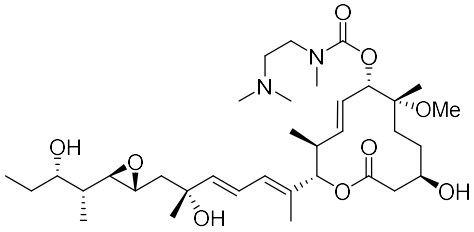
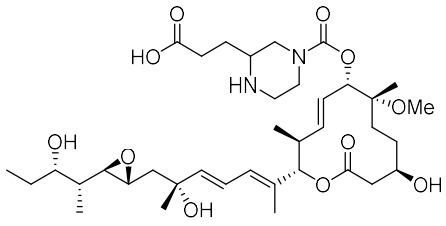
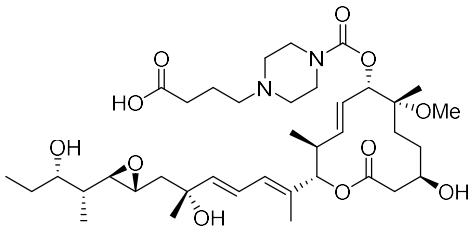
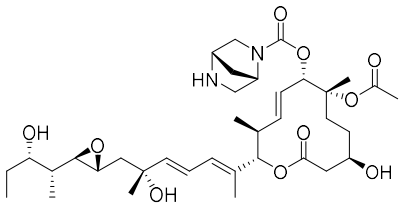
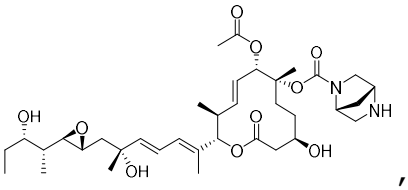

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

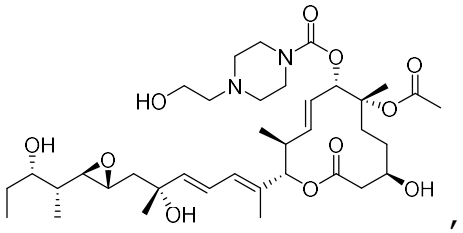
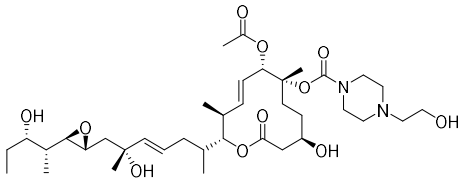
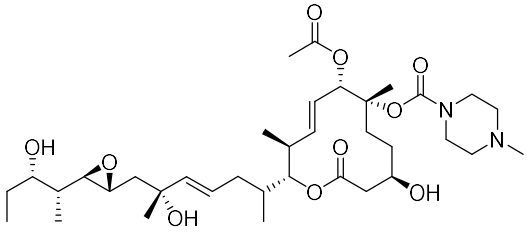
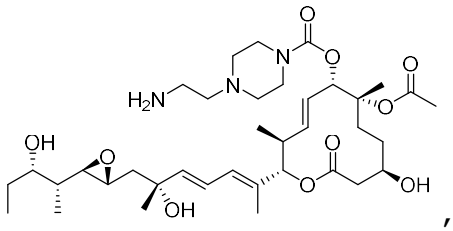
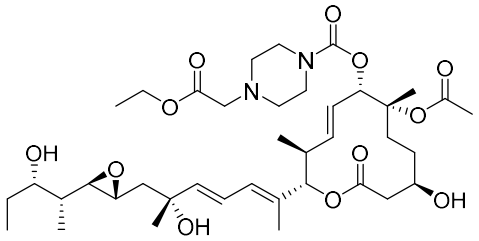
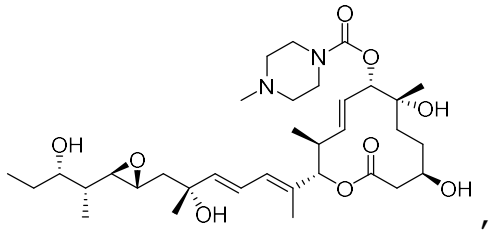
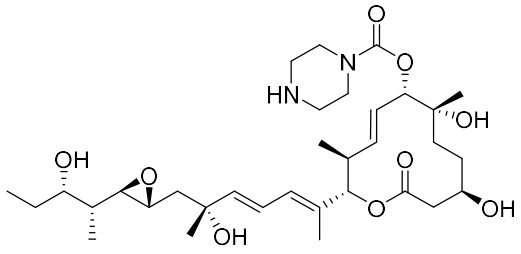

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También se divulgan compuestos elegidos entre:

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6S)-6-metil-9-oxo-9-pirrolidin-1-ilnona-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6S)-7-[[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]carbamoiloxi]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-

dimetil-2-[(2E,4E,6S)-6-metil-7-(propilcarbamoiloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6S)-6-metil-7-[metil(propil)carbamoil]oxihepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

pirrolidin-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo];

4-cicloheptil-4-oxidopiperazin-4-io-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6S)-6-metil-7-[metil(propil)carbamoil]oxihepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(dimetilcarbamoiloxi)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-(dietilcarbamoiloxi)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6S)-6-metil-7-[metil(propan-2-il)carbamoil]oxihepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-[butil(metil)carbamoil]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-[butan-2-il(metil)carbamoil]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-carbamoiloxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6S)-7-[2-metoxietil(metil)carbamoil]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

azetidin-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo];

(2S)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo];

(2S)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo];

piperidin-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo];

(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo];

(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo];

morfolin-4-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo];

[(2R,3E,5E)-6-[(2R,3S,4E,6R,7R,10R)-6-acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienil] éster del ácido 3-tiazolidincarboxílixo;

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonil]oxi-6-metilhepta-

2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

1,3-dihidroisoindol-2-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)oxi-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo];

indolo-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)oxi-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6S)-7-[2-(1-hidroxietil)pirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(2,2-dimetilpirrolidin-1-carbonil)oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

2,3-dihidroindolo-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)oxi-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-

ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-5-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)oxi-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E)-6-[6-[(2R)-1-hidroxipropan-2-il]piridin-2-il]hepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E)-6-[2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]hepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-piridazin-3-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-pirimidin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-propan-2-ilpiperazin-1-carboxilato de [(2R,3R,4E,6S,7R,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6R)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-terc-butilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-ciclopentilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(oxan-4-il)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

6-cicloheptil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptil-3-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)carbamato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

morfolin-4-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(1S,4R)-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de [(2R,3R,4E,6S,7R,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6R)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

8-cicloheptil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metil-1,4-diazepan-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-ciclohexilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptil-1,4-diazepan-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-hidroxi-6-metilhepta-

2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(azepan-1-il)piperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(8,8-difluoro-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6S)-6-metil-9-oxo-9-pirrolidin-1-ilnona-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6S)-6-metil-7-[metil(propil)carbamoil]oxihepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-

oxaciclododec-4-en-6-ilo];
4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de
[(2S,3S,4E,6S,7S,10R)-7-hidroxi-3,7-dimetil-2-
[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-
2,4-dien-2-il]-12-oxo-10-(pirrolidin-1-carboniloxi)-1-
oxaciclododec-4-en-6-ilo];
4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de
[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-
[(2E,4E,6R)-6-metil-7-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-
carbonilo]oxihepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-
oxaciclododec-4-en-6-ilo];
4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de
[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-
[(2E,4E,6R)-6-metil-7-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-
carbonilo]oxihepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-
oxaciclododec-4-en-6-ilo];
4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de
[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-
[(2E,4E,6R)-6-metil-7-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-
carbonilo]oxihepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-
oxaciclododec-4-en-6-ilo];
4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de
[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-
carbamoilpirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-
dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-
oxaciclododec-4-en-6-ilo];
4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de
[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6S)-7-
[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-
metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-
oxaciclododec-4-en-6-ilo];
4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de

[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(2,2-dimetilpirrolidin-1-carbonil)oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(2E,4E)-6,6-dimetil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(2E,4E)-6,6-dimetil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-7-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-10-(pirrolidin-1-carboniloxi)-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

ácido (2R)-1-[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-(4-cicloheptilpiperazin-1-carbonil)oxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-

metilhepta-3,5-dienoxi]carbonilpirrolidin-2-carboxílico;

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(3-oxopirrolidin-1-carbonil)oxihepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

2-oxa-7-azaespiro[3.4]octan-7-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-(4-cicloheptilpiperazin-1-carbonil)oxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-5-[1-(pirrolidin-1-carboniloximetil)ciclopropil]penta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3S,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

ácido (3S)-1-[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-(4-cicloheptilpiperazin-1-carbonil)oxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienoxi]carbonilpirrolidin-3-carboxílico;

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3S)-3-

(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(2,5-dihidropirrolo-1-carboniloxi)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-[(3S)-3-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]pirrolidin-1-carbonilo]oxihepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-(4-cicloheptilpiperazin-1-carbonil)oxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-piridin-3-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-

oxo-2-[(2E,4E)-6-piridin-2-ilhexa-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-4-il)hepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-pirazin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E)-6-[2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]hepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E)-6-(3-metilpiridin-2-il)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E)-6-(4-metilpiridin-2-il)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-pirimidin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-piridazin-3-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de

[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-pirimidin-4-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-pirimidin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-pirimidin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E)-6-(4-metilpirimidin-2-il)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il)hepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N,N-dimetilcarbamato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6S)-

6-hidroxi-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-3-metil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-3-metil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

pirrolidin-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6R)-6-(dimetilcarbamoiloxi)-3-metil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo];

(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6R)-6-(dimetilcarbamoiloxi)-3-metil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3-metil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-3-metil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-carbonilo]oxihepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3-metil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3-metil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3-metil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6R)-3-metil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-3-metil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-3-metil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N,N-dimetilcarbamato de [(2S,3S,4E,6R)-3-metil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E)-6-[2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]hepta-2,4-dien-2-il]-3-metil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-3-metil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-4-il)hepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-3-metil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-[2-[(3S)-3-trietilsililoxipirrolidin-1-il]pirimidin-4-il]hepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E)-6-[2-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]pirimidin-4-il]hepta-2,4-dien-2-il]-3-metil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-3-metil-

12-oxo-2-[(2E,4E)-6-pirimidin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-hidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-hidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-[(3S)-3-(1-feniltetrazol-5-il)oxipirrolidin-1-carbonilo]oxihepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-

7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carbonilamino)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonilo]amino]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carbonilamino)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-[metil(pirrolidin-1-carbonil)amino]hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(4-ciclopropiltriazol-1-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6S)-7-metoxicarboniloxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de

[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6R)-9-metoxi-6-metil-9-oxonona-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(ciclopentanocarbonilamino)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(ciclopentanocarbonilamino)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

[(2R,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-7-[oxo(1-pirrolidinil)metoxi]hepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-il] éster del ácido 4-cicloheptil-1-piperazinacarboxílico;

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3-metil-12-oxo-1-azaciclododec-4-en-6-ilo];

pirrolidin-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-2-metil-6-[(2S,3S,4E,6R)-3-metil-6-[(4-metilpiperazin-1-carbonil)amino]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]hepta-3,5-dienilo];

(2R,3R)-3-hidroxi-2-metilpentanoato de [(2S,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-hidroxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-piridin-4-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-3-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-3-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E)-7-metil-6-piridin-2-ilocta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-acetiloxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-hidroxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E)-6-hidroxi-6-metil-8-fenilocta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E)-6-hidroxi-6-fenilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E)-6-hidroxi-6-tiofen-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-fenilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E)-6-(6-metoxipiridin-2-il)hepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E)-6-[6-(2-metilpropoxi)piridin-2-il]hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E)-6-metil-8-piridin-2-ilocta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E)-6-metil-7-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6R)-6-hidroxi-6-metil-8-fenilocta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-piridin-2-ilhexa-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-piridin-3-ilhexa-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-piridin-4-ilhexa-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E)-6-hidroxi-8-(4-hidroxifenil)-6-metilocta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-

dimetil-2-[(2E,4E)-6-metil-8-fenilocta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E)-8-[2-(metoximetil)fenil]-6-metilocta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E)-8-[4-(metoximetil)fenil]-6-metilocta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E)-8-[3-(metoximetil)fenil]-6-metilocta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-hidroxi-2-[(2E,4E,6S)-6-hidroxi-6-metil-7-[(2R,3R)-3-[(2S)-3-oxopentan-2-il]oxiran-2-il]hepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-10,12-dioxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6E,8S)-8-piridin-2-ilnona-2,4,6-trien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metil-4-oxidopiperazin-4-io-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(4-fluoropiperidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-piridin-3-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-piridin-3-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

(4S,7S,8S,9E,11S,12S)-4,7,8-trihidroxi-7,11-dimetil-12-

[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-9-en-2-ona;

piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7-acetiloxi-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6S)-6-hidroxi-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-acetoxi-10-hidroxi-2-((R,2E,4E)-6-hidroxi-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo;

piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-acetoxi-10-hidroxi-2-((S,2E,4E)-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo;

piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6S)-6-hidroxi-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-7-ilo];

piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7-acetiloxi-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7R,10R)-7-etoxi-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6R)-6-hidroxi-7-[(2R,3R)-3-[(2S,3S)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-

acetiloxi-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-7-ilo];

piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7-metoxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7-metoxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-metil-N-[2-(metilamino)etil]carbamato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6S)-6-hidroxi-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7-metoxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

N-metil-N-[2-(dimetilamino)etil]carbamato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6S)-6-hidroxi-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7-metoxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo];

ácido 3-[4-[[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6S)-6-hidroxi-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7-metoxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-il]oxicarbonil]piperazin-2-il]propanoico;

ácido 4-[4-[[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6S)-6-hidroxi-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7-metoxi-

3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-il]oxicarbonil]piperazin-1-il]butanoico;

(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-acetoxi-10-hidroxi-2-((R,2E,4E)-6-hidroxi-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo;

2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-6-acetoxi-10-hidroxi-2-((R,2E,4E)-6-hidroxi-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-7-ilo;

4-propilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-acetoxi-10-hidroxi-2-((R,2E,4E)-6-hidroxi-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo;

4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de (2R,3S,6S,7R,10R,E)-6-acetoxi-10-hidroxi-2-((2S,6R,E)-6-hidroxi-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhept-4-en-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-7-ilo;

4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-6-acetoxi-10-hidroxi-2-((R,2E,4E)-6-hidroxi-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-7-ilo;

4-(2-aminoetil)piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-acetoxi-10-hidroxi-2-((R,2E,4E)-6-hidroxi-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo;

4-(2-etoxi-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-acetoxi-10-hidroxi-2-((R,2E,4E)-6-hidroxi-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo;

4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7,10-dihidroxi-2-((R,2E,4E)-6-hidroxi-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo;

piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7,10-dihidroxi-2-((R,2E,4E)-6-hidroxi-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En el presente documento se divulgan composiciones que comprenden al menos un compuesto de la presente divulgación (por ejemplo, compuestos de las Fórmulas I, II, y III) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable se puede elegir de acuerdo con la vía de administración particular para la que está destinada la composición.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden formularse para administración por vía parenteral, oral, inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o de depósito implantado, etc. El término "parenteral", como se usa en el presente documento, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e

intracraneal. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía intravenosa, oral, subcutánea o mediante administración intramuscular. Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente divulgación pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la especialidad usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, normalmente se emplean aceites estériles no volátiles como disolvente o medio de suspensión.

Puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tal como ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tal como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa, o agentes dispersantes similares, que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluidas emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras

farmacéuticamente aceptables, también pueden usarse para los propósitos de formulación.

Para administración oral, se puede proporcionar un compuesto de la presente divulgación (por ejemplo, Fórmulas I, II, o III) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una forma de dosificación oral aceptable, incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se pueden añadir agentes lubricantes, tal como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo puede combinarse con un agente emulsionante y/o de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, saporíferos o colorantes.

Los compuestos y composiciones de la presente divulgación pueden usarse para tratar diversos tipos de cánceres, incluyendo los que responden a agentes que se dirigen al espliceosoma, incluyendo SF3B1. Como se ha señalado anteriormente, se informa que la actividad antitumoral de la pladienolida B está relacionada con su direccionamiento del complejo SF3b, inhibe el corte y empalme y altera el patrón de la expresión génica (Kotake et al., "Splicing factor SF3b as a target of the antitumor natural product pladienolide", Nature Chemical Biology 2007, 3, 570-575). Se sabe que las mutaciones en la proteína de la subunidad 1 del factor de empalme 3B (SF3B1), están implicadas en varios cánceres, tales como las neoplasias hematológicas y los tumores sólidos. Scott et al., "Acquired mutations that affect pre-mRNA splicing in hematologic

malignancies and solid tumors", JNCI 105, 20, 1540-1549.

Por consiguiente, los compuestos (por ejemplo, compuestos de las Fórmulas I, II y III y sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores) y composiciones de la presente divulgación, pueden usarse para tratar neoplasias hematológicas, tales como, por ejemplo, cánceres de la sangre (leucemia) y cánceres de los ganglios linfáticos (linfomas). Las leucemias incluyen leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), leucemia monocítica aguda (AMoL), etc. Los linfomas incluyen linfomas de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. Otras neoplasias hematológicas pueden incluir síndrome mielodisplásico (MDS).

Los tumores sólidos incluyen carcinomas tales como adenocarcinoma, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de colon o colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de cuello del útero, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, colangiocarcinoma, glioma, melanoma, etc.

Los compuestos (por ejemplo, compuestos de Fórmulas I, II, y III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y las composiciones de la presente divulgación también se pueden usar para tratar cánceres que pueden responder a agentes que se dirigen a un gen o proteína de espliceosoma diferente de SF3B1. Los siguientes son ejemplos no limitantes de cánceres que responden a agentes que se dirigen al espliceosoma. Por lo tanto, los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar a sujetos para tratar una diversidad de dichos cánceres o afecciones, particularmente pacientes o sujetos que padecen:

a) Síndrome mielodisplásico (MDS): Véanse, por ejemplo,

"SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes: clinical associations and prognostic implications", Damm F. et al. Leukemia, 2011, 1-4; "Frequent pathway mutations in splicing machinery in myelodysplasia", Yoshida K. et al, Nature, 2011, 478, 64-69; "Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms", Malcovati L. et al., Blood, 2011, 118, 24, 6239-6246; "Mutations in the spliceosome machinery, a novel and ubiquitous pathway in leukemogenesis", Makishima et al, Blood, 2012, 119, 3203-3210; "Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts", Pappaemannuil, E. et al, New England J. Med. 2011, DOI 10.1056/NEJMoa1103283.

b) Leucemia linfocítica crónica (CLL): Véanse, por ejemplo, "Defects in the spliceosomal machinery: a new pathway of leukaemogenesis", Maciejewski, J.P., Padgett, R.A., Br. J. Haematology, 2012, 1-9; "Mutations in the SF3B1 splicing factor in chronic lymphocytic leukemia: associations with progression and fludarabine-refractoriness", Rossi et al, Blood, 2011, 118, 6904-6908; "Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia", Quesada et al, Nature Genetics, 2011, 44, 47-52.

c) Leucemia mielomonocítica crónica (CMML): Véanse, por ejemplo, Yoshida et al, Nature 2011; "Spliceosomal gene mutations are frequent events in the diverse mutational spectrum of chronic myelomonocytic leukemia but largely absent in juvenile myelomonocytic leukemia", Kar S.A. et al, Haematologia, 2012, DOI: 10.3324/haematol.2012.064048.

d) Leucemia mieloide aguda (AML): Véase, por ejemplo, Malcovati et al., Blood 2011; Yoshida et al, Nature 2011.

e) Cáncer de mama: Véase, por ejemplo, "Whole genome

analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition", Ellis et al, Nature, 2012, 486, 353-360.

f) Melanoma uveal: Véase, por ejemplo, "SF3B1 mutations are associated with alternative splicing in uveal melanoma", Furney et al, Cancer Disc. 2013, 10, 1122-1129.

g) Cáncer de endometrio: Véase, por ejemplo, Tefferi et al., "Myelodysplastic syndromes". N Engl J Med. 2009; 361:1872–85.

h) Cáncer gástrico: Véase, por ejemplo, Int J Cancer. 2013 Jul;133(1):260-5, "Mutational analysis of splicing machinery genes SF3B1, U2AF1 and SRSF2 in myelodysplasia and other common tumors". Je et al.

i) Cáncer de ovario: Véase, por ejemplo, Int J Cancer. 2013 Jul;133(1):260-5, "Mutational analysis of splicing machinery genes SF3B1, U2AF1 and SRSF2 in myelodysplasia and other common tumors". Je et al.

j) Cánceres de vías biliares tales como colangiocarcinoma y cáncer de páncreas: Véase, por ejemplo, Biankin et al., "Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes", Nature 2012, 491, 399-405.

k) Cáncer de pulmón: Véanse, por ejemplo, "Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia", Quesada et al., Nature Genetics 44, 47–52 (2012); Scott et al., "Acquired mutations that affect pre-mRNA splicing in hematologic malignancies and solid tumors", JNCI 105, 20, 1540-1549.

Además, el Catálogo de mutaciones somáticas en el cáncer (COSMIC) (Wellcome Trust Sanger Institute, Genome Research Limited, Inglaterra) informa que se han encontrado mutaciones SF3B1 en diversos tipos de muestras de cáncer.

Un compuesto de la presente divulgación (por ejemplo, un compuesto de las Fórmulas I, II, o III) puede administrarse a un sujeto en una cantidad eficaz para el tratamiento o terapéuticamente eficaz. La cantidad de un compuesto de la presente divulgación que puede combinarse con un material portador para producir una composición en una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del sujeto tratado y la vía particular de administración. En algunas realizaciones, se administra una dosis de 0.01 mg/kg - 100 mg/kg de peso corporal/día del al menos un compuesto divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, la dosis es de 0.01 mg a 50 mg del al menos un compuesto divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, se proporcionan de 0.1 mg a 25 mg del al menos un compuesto divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, se proporcionan de 5 mg a 40 mg del al menos un compuesto divulgado en el presente documento.

Un experto en la técnica comprenderá que una dosis y un régimen de tratamiento específicos para un paciente en particular dependerán de una diversidad de factores, incluida la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, el criterio del médico tratante, y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad del al menos un compuesto divulgado en el presente documento también dependerá del compuesto/sal particular que se utilice.

En algunas realizaciones, el cáncer se prueba y/o es positivo para una o más mutaciones en el gen o proteína de la subunidad 1 del factor de empalme 3B (SF3B1), donde la presencia de la mutación o mutaciones ("positivo") indica

que el cáncer del sujeto responde a un método de tratamiento que comprende la administración del al menos un compuesto divulgado en el presente documento que se dirige a esta proteína y/o al espliceosoma. Los ejemplos de dichos genes de espliceosoma incluyen, pero sin limitación, los presentados en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Genes de espliceosoma y enfermedades potenciales afectadas

Gen de espliceosoma	**Enfermedad(es)**
Subunidad 1 del factor de empalme 3B (SF3B1)	Véanse las listas anteriormente
Factor 1 auxiliar de ARN nuclear pequeño U2	MDS, AML, CMML, LUAD, UCEC
(U2AF1)	CMML, MDS, PMF, AML
Factor de empalme 2 rico en serina/arginina (SRSF2)	MDS
Motivo de unión a ARN de dedo de cinc (tipo CCCH) y rico en serina/arginina 2 (ZRSR2)	Retinitis pigmentosa
Factor de empalme 8 de procesamiento de pre-ARNm (PRPF8)	Neoplasias mieloides
Factor 2 auxiliar de ARN nuclear pequeño U2 (U2AF2)	MDS, PRAD, COAD
Factor de empalme 1 (SF1)	neoplasias mieloides, OV, COAD
Subunidad 1 del factor de empalme 3a (SF3A1)	MDS
Homólogo B del factor 40 de procesamiento de pre-ARNm PRP40 (PRPF40B)	LUAD

Proteína 10 del motivo de unión a ARN (RBM10)	COAD
Proteína 1 de unión a poli(rC) (PCBP1)	SKCM
Factor de empalme 1 de pre-ARNm de cuello torcido (CRNKL1)	LUSC
Helicasa 9 de caja DEAH (Asp-Glu-Ala-His) (DHX9)	STAD
Peptidil-prolil cis-trans isomerasa tipo 2 (PPIL2)	SKCM
Proteína 22 del motivo de unión a ARN (RBM22)	LUAD
Ribonucleoproteína nuclear pequeña Sm D3 (SNRPD3)	GM A, LGG
Helicasa de ARN dependiente de ATP probable DDX5 (DDX5)	LUAD
Helicasa de ARN dependiente de ATP del factor de empalme de pre-ARNm DHX15 (DHX15)	DLBCL
Proteína 1 de unión a poliadenilato (PABPC1)	Neoplasias mieloides

Leyenda:

MDS = Síndrome mielodisplásico

AML = Leucemia mieloide aguda

CMML = Leucemia mielomonocítica crónica

LUAD = Adenocarcinoma de pulmón

UCEC = Carcinoma endometrial de cuerpo uterino

PMF = Fibrosis masiva progresiva

PRAD = Adenocarcinoma de próstata

COAD = Adenocarcinoma de colon

OV = Cistadenocarcinoma seroso de ovario

SKCM = Melanoma cutáneo de piel

LUSC = Carcinoma de células escamosas de pulmón

STAD = Adenocarcinoma de estómago

GBM = Glioblastoma multiforme

LGG = Glioma cerebral de bajo grado

DLBCL = Linfoma difuso de linfocitos B grandes

En algunas realizaciones, el cáncer del sujeto puede responder a un método de tratamiento que comprende la administración de un compuesto dirigido a esta proteína y/o al espliceosoma incluso en ausencia de dicha mutaciones en un gen o proteína de espliceosoma.

El cribado o ensayo de las mutaciones se puede realizar por cualquier medio conocido, por ejemplo, genotipado, fenotipado, etc., mediante amplificación de ácido nucleico, electroforesis, micromatrices, transferencia, ensayos funcionales, inmunoensayos, etc. Los métodos de cribado pueden incluir, por ejemplo, extraer una muestra biológica de dicho sujeto que contiene las células/tejido canceroso.

En algunas realizaciones, un sujeto que tiene cáncer como se describe en el presente documento puede tratarse con al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y al menos una terapia adicional.

En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional comprende una terapia con citocinas o análogos de citocinas, por ejemplo, cualquier terapia con citocinas o análogos de citocinas divulgada en el presente documento. Las citocinas son una categoría amplia de proteínas pequeñas que se ha demostrado que participan en la señalización autocrina, la señalización paracrina y/o la señalización endocrina como agentes inmunomoduladores. En el presente

documento se divulgan citocinas ejemplares, e incluyen quimiocinas, interferones, interleucinas, linfocinas y factores de necrosis tumoral. Como se usa en el presente documento, el término "citocina" se refiere a un polipéptido secretado de una célula que influye en la función de otras células para mediar una respuesta inmunitaria, y el término "terapia con citocinas" se refiere a la administración y/o inducción de secreción de tal péptido. En algunas realizaciones, la citocina es una citocina recombinante o un análogo de la misma. En algunas realizaciones, la citocina es un análogo de citocina. Los términos "análogo de citocina" y "terapia con análogos de citocina" se refieren a una citocina modificada, donde uno o más residuos de aminoácidos de una citocina nativa han sido sustituidos por otros residuos de aminoácidos naturales o no naturales y/o donde uno o más residuos de aminoácidos naturales o no naturales se han añadido a una citocina nativa. En algunas realizaciones, una terapia con citocinas o análogos de citocinas comprende administrar al menos una citocina o análogo de citocina a un paciente que necesita dicho tratamiento.

En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional comprende uno o más linfocitos T dirigidos a tumor genomanipulados (por ejemplo, CAR-T u otra terapia a base de células), por ejemplo, cualquier terapia CAR-T divulgada en el presente documento. Los términos "CAR-T" y "terapia CAR-T" se usan indistintamente para referirse a una célula o población celular modificada con CAR (por ejemplo, un linfocito T o una población de linfocitos T). En algunas realizaciones, se puede diseñar un receptor de linfocitos T quimérico (CAR) usando secuencias de reconocimiento de antígenos de modo que cuando el CAR se exprese en una célula

(por ejemplo, un linfocito T), el CAR y/o la célula reaccionen con el antígeno diana. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un CAR puede diseñarse identificando en primer lugar anticuerpos que reconocen un dominio de proteína de antígeno expresado en la superficie celular. Las secuencias de reconocimiento de antígenos de dichos anticuerpos se pueden fusionar a continuación con un dominio del receptor de linfocitos T para el direccionamiento selectivo y la activación. En algunas realizaciones, las secuencias CAR se clonan en poblaciones de linfocitos T derivadas de pacientes y se expanden usando los protocolos actualmente disponibles. En algunas realizaciones, los linfocitos T genomanipulados se transfunden a continuación de nuevo a la circulación del paciente, antes, simultáneamente con, o después del tratamiento con al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Después del tratamiento con al menos un compuesto y/o sal farmacéuticamente aceptable, en algunas realizaciones, las células tumorales pueden comenzar a presentar un antígeno, por ejemplo, un antígeno dirigido por la población de linfocitos T genomanipulados. En algunas realizaciones, la población de linfocitos T genomanipulados puede interactuar con y destruir las células tumorales presentadoras de antígeno.

En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional comprende una terapia con inhibidores de puntos de control, por ejemplo, cualquier terapia con inhibidores de puntos de control divulgada en el presente documento. Los puntos de control inmunes son vías inhibitorias que ralentizan o detienen las reacciones inmunitarias y

previenen un daño tisular excesivo debido a la actividad incontrolada de las células inmunes. Como se usa en el presente documento, los términos "inhibidor de puntos de control" y "terapia con inhibidores de puntos de control" se usan indistintamente para referirse a cualquier agente terapéutico, incluido cualquier compuesto químico de molécula pequeña, anticuerpo, molécula de ácido nucleico, o polipéptido, o cualquier fragmento de los mismos, que inhiba una o más de las vías inhibidoras, lo que permite una actividad inmune más extensa. En algunas realizaciones, una terapia con inhibidores de puntos de control comprende administrar al menos un inhibidor de puntos de control a un paciente que necesita dicho tratamiento.

En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional comprende una vacuna de neoantígeno. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende administrar al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y administrar una vacuna de neoantígeno. En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende un neoantígeno de tumor y/o un neoantígeno inducido por el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende además administrar una terapia con inhibidores de puntos de control. En algunas realizaciones, la terapia con inhibidores de puntos de control está dirigida a PD1/PDL1, CTLA4, OX40, CD40, LAG3, TIM3, GITR, y/o KIR. En algunas realizaciones, la terapia con inhibidores de puntos de control está dirigida a PD1/PDL1 (por ejemplo, un anticuerpo

anti-PD1 o un anticuerpo anti-PDL1). En algunas realizaciones, la terapia con inhibidores de puntos de control está dirigida a CTLA4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA4). En algunas realizaciones, el tratamiento comprende administrar una terapia de combinación que comprende una vacuna de neoantígeno después de, en primer lugar, (i) administrar al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; y (ii) detectar la presencia de un neoantígeno (por ejemplo, un neoantígeno de la vacuna de neoantígeno). En algunas realizaciones, la expresión de neoantígenos se controla durante el curso del tratamiento. En algunas realizaciones, el tratamiento se interrumpe si no se detectan neoantígenos.

También se divulgan en el presente documento, en algunas realizaciones, métodos para tratar un paciente mediante la inducción de neoantígenos en células tumorales que pueden ser dirigidas por el sistema inmunitario del paciente para su depuración. Sin quedar ligado por la teoría, en algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, puede producir neoantígenos que inducen una respuesta inmunitaria, inducir una respuesta inmunitaria de ARN bicatenario, por ejemplo, como resultado de retrovirus endógenos residentes en intrones reexpresados, y/o producir neoantígenos que inducen la muerte celular inmunógena.

Como se usa en el presente documento, el término "neoantígeno" se refiere a cualquier antígeno al que el sistema inmunitario no ha estado expuesto previamente que

surge de una o más mutaciones específicas de tumor y/o de la exposición de un tumor al menos a un compuesto elegido entre al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Las mutaciones específicas de tumor pueden incluir mutaciones sin sentido, cambios de marco, translocaciones y variantes de corte y empalme de ARNm, así como mutaciones que influyen en el procesamiento postraduccional, tal como fosforilación y glucosilación. Estas mutaciones ejemplares, en algunas realizaciones, pueden derivarse de cambios codificantes no sinónimos y/o mutaciones que alteran el procesamiento del ARNm (por ejemplo, corte y empalme). Todas estas mutaciones ejemplares, en algunas realizaciones, pueden dar como resultado cambios moleculares que pueden ser discriminados por un receptor de linfocitos T apropiado. En algunas realizaciones, un neoantígeno ejemplar es un neoantígeno inducido por la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores puede inducir un corte y empalme de ARNm novedoso que da como resultado la traducción de proteínas que contienen uno o más dominios peptídicos novedosos a los que el sistema inmunitario no ha estado expuesto previamente. En algunas realizaciones, las mutaciones específicas de tumor pueden ser variantes de corte y

empalme de ARNm resultantes de la entrega o administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Sin quedar ligado por la teoría, en algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores puede inducir un corte y empalme de ARNm novedoso (por ejemplo, salto de exón, retención de intrón) que da como resultado la alteración de los marcos de lectura abiertos y/o secuencias codificantes de diversos genes. En algunas realizaciones, estos genes alterados se traducen en proteínas que contienen uno o más dominios peptídicos novedosos reconocidos por el sistema inmunitario como extraños. En algunas realizaciones, el uno o más dominios peptídicos novedosos no existen en las proteínas ni en ninguna otra parte del proteoma humano en ausencia del tratamiento con el compuesto. En algunas realizaciones, el proteasoma puede degradar las proteínas que contienen el uno o más dominios peptídicos novedosos para crear fragmentos peptídicos novedosos que actúan como sustratos para la maquinaria de presentación de inmunopéptidos, por ejemplo, mediante presentación de MHC. En algunas realizaciones, los fragmentos peptídicos novedosos que representan neoantígenos pueden presentarse en el peptidoma unido a MHC1, por ejemplo, en células tumorales.

En algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y

sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores puede conducir a uno o más eventos intrínsecos de células tumorales (por ejemplo, detención del crecimiento celular). En algunas realizaciones, el evento o eventos intrínsecos de células tumorales pueden conducir a (1) una activación mejorada por las células fagocíticas (Bracci *et al.* (2014) Cell Death Differ. 21(1):15-25); (2) el transporte de fragmentos peptídicos novedosos a un ganglio linfático que drena el tumor para interactuar con las células presentadoras de antígeno; (3) células presentadoras de antígeno que procesan fragmentos peptídicos novedosos de una célula tumoral fagocitada y que presentan los fragmentos como neoantígenos a poblaciones de linfocitos T sin tratar circulantes; (4) fragmentos peptídicos novedosos que interactúan con linfocitos T que expresan receptores que reconocen los fragmentos como neoantígenos; (5) maduración y activación de respuestas de linfocitos T efectores (por ejemplo, linfocitos T CD4+ y/o CD8+; y/o (6) activación de los linfocitos T con células tumorales adicionales expuestas al tratamiento con compuesto y que presentan fragmentos peptídicos novedosos que representan neoantígenos en sus complejos MHC1 de superficie. En algunas realizaciones, el evento o eventos intrínsecos de células tumorales pueden dar como resultado, directa o indirectamente, la activación de linfocitos T de la función efectora y/o la destrucción de las células tumorales presentadoras de neoantígeno.

Además, sin quedar ligado por la teoría, en algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los

anteriores puede causar la reexpresión de retrovirus endógenos residentes en intrones, lo que conduce a una respuesta inmunitaria de ARN bicatenario.

Además, sin quedar ligado por la teoría, en algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores puede conducir a la muerte celular inmunógena desencadenada por la liberación inducida por compuestos de neoantígenos derivados de mutaciones. En algunas realizaciones, la administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores puede inducir una respuesta inmunitaria de ARN bicatenario. En algunas realizaciones, la respuesta inmunitaria de ARN bicatenario puede ser resultado de la reexpresión de retrovirus endógenos residentes en intrones. En algunas realizaciones, la respuesta inmunitaria de ARN bicatenario puede dar como resultado la muerte de células tumorales. En algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores puede inducir la muerte celular inmunógena. En algunas realizaciones, la muerte celular inmunógena puede ser resultado de la liberación de neoantígenos derivados de mutaciones y/o una respuesta inmunitaria del huésped contra células tumorales.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, se divulgan métodos de tratamiento que comprenden inducir

neoantígenos administrando al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, el método comprende administrar una dosificación reducida del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores de los que sería necesaria en ausencia de la inducción de neoantígenos. En algunas realizaciones, el método comprende administrar una o más dosis de inducción iniciales para producir neoantígenos e inducir una respuesta inmunitaria (por ejemplo, convertir linfocitos T sin tratar en células de memoria), seguido de una reducción de la dosis o frecuencia de administración (es decir, debido al efecto combinatorio del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores y del direccionamiento inmune de los neoantígenos). En algunas realizaciones, el tratamiento puede comprender una combinación de administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores para inducir una respuesta inmunitaria basada en neoantígenos y al menos una terapia adicional (por ejemplo, una segunda terapia contra el cáncer). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el tratamiento puede comprender una combinación de administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales

farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores para inducir una respuesta inmunitaria basada en neoantígenos y uno o más inhibidores de puntos de control. En algunas realizaciones, el tratamiento puede comprender una combinación de administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores para inducir una respuesta inmunitaria basada en neoantígenos y una o más citocinas o análogos de citocinas. En algunas realizaciones, el tratamiento puede comprender una combinación de administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores para inducir una respuesta inmunitaria basada en neoantígeno y una o más vacunas de neoantígeno. En algunas otras realizaciones, el tratamiento puede comprender una combinación de administración del al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores para inducir una respuesta inmunitaria basada en neoantígeno y uno o más linfocitos T dirigidos a tumor genomanipulados (por ejemplo, CAR-T).

En algunas realizaciones, los neoantígenos pueden usarse para controlar la eficacia del tratamiento con al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Por ejemplo, después de la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I,

compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se puede obtener una muestra de paciente (por ejemplo, una biopsia de tumor) y cribarse en busca de neoantígenos o identificadores de una respuesta inmunitaria o inflamatoria. Puede proporcionarse un tratamiento adicional, por ejemplo, a una dosis reducida, si se detecta un neoantígeno y/o una respuesta inmunitaria.

En algunas realizaciones, se divulgan métodos de tratamiento que comprenden inducir una respuesta inmunitaria de ARN bicatenario administrando al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas realizaciones, se divulgan métodos de tratamiento que comprenden inducir la muerte celular inmunógena administrando al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores puede combinarse con cualquier terapia contra el cáncer conocida. Ejemplos de estrategias de activación inmunitaria disponibles para el tratamiento oncológico incluyen, pero sin limitación, el tratamiento con moléculas de inhibidores de puntos de control inmunes (ICI), el tratamiento con citocinas o análogos de citocinas, la vacunación con vacunas asociadas a tumor, y la

genomanipulación de linfocitos T dirigidos a tumor (por ejemplo, expansión de linfocitos infiltrantes de tumor o CAR-T). Estas tecnologías se centran principalmente en mejorar o inducir una respuesta inmunitaria a antígenos tumorales ya existentes (ya sea mutaciones o expresión aberrante de proteínas de la superficie celular). Una o más de estas estrategias pueden implicar una o más mutaciones que son capaces de inducir una respuesta antigénica de linfocitos T. Por ejemplo, las respuestas del paciente a la inhibición de puntos de control pueden correlacionarse con una carga mutacional no sinónima. Además, se pueden usar enfoques de vacunas contra el cáncer que se basan en mutaciones preexistentes y la antigenicidad de estas mutaciones.

Los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores pueden inducir cambios de amplio rango en el transcriptoma que tienen lugar en múltiples linajes. La traducción de estos cambios de ARNm puede producir cambios de proteína fuertes y reproducibles que producen neopéptidos unidos a MHC1 con alta afinidad a través de múltiples isotipos de HLA. Sin quedar ligado por la teoría, debido a la gran cantidad de cambios en el transcriptoma y el proteoma, el tratamiento con al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, puede enriquecer el número de neoantígenos potencialmente reactivos para la activación mejorada de la respuesta inmunitaria adaptativa.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inducir al menos un neoantígeno

poniendo en contacto una célula neoplásica con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inducir una respuesta inmunitaria de ARN bicatenario poniendo en contacto una célula neoplásica con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inducir la muerte celular inmunógena poniendo en contacto una célula neoplásica con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas realizaciones, la célula neoplásica está presente en un cultivo celular *in vitro*. En algunas realizaciones, la célula neoplásica se obtiene de un sujeto. En algunas realizaciones, la célula neoplásica está presente en un sujeto. En algunas realizaciones, la célula neoplásica se deriva de una neoplasia hematológica o un tumor sólido. En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica se elige entre una neoplasia de linfocitos B, una leucemia, un linfoma, y un mieloma. En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica se elige entre leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el tumor sólido se elige entre cáncer de

mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 positivo), cáncer gástrico (por ejemplo, adenocarcinoma gástrico), cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma de pulmón), cáncer de útero (por ejemplo, carcinoma endometrial seroso uterino), carcinoma del conducto salival, melanoma, cáncer de colon, y cáncer de esófago. En algunas realizaciones, el tumor sólido se elige entre cáncer de mama HER2 positivo, adenocarcinoma gástrico, y cáncer de próstata.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona además un método para inducir al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T en un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. También se proporciona en el presente documento, en algunas realizaciones, un método para tratar un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, donde la administración del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores induce al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T.

En diversas otras realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inducir una

respuesta inmunitaria de ARN bicatenario en un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. También se proporciona en el presente documento, en algunas realizaciones, un método para tratar un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, donde la administración del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores induce una respuesta inmunitaria de ARN bicatenario.

En aún otras realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inducir la muerte celular inmunógena en un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Se proporciona además en el presente documento, en algunas realizaciones, un método para tratar un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de

Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, que comprende al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, donde la administración del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores induce la muerte celular inmunógena.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona además un método para tratar un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, donde la administración del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores induce la muerte celular inmunógena, en combinación con una o más terapias adicionales que comprenden un segundo agente.

En algunas realizaciones de los métodos terapéuticos descritos en el presente documento, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, o el segundo agente administrado, se reduce debido a la inducción de al menos un neoantígeno y/o una

respuesta de linfocitos T, en comparación con una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, o el segundo agente. En algunas realizaciones, la cantidad administrada del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, o el segundo agente, se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, en comparación con una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, o el segundo agente. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, o el segundo agente, se administra al menos un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 % menos frecuentemente, en comparación con un régimen de dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, o el segundo agente. En algunas realizaciones, la cantidad y/o dosificación administrada del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, o el segundo agente, dan como resultado una

menor toxicidad sistémica y/o una mejor tolerancia.

Como se usa en el presente documento, el término "dosificación estándar" o "régimen de dosificación estándar" se refiere a cualquier régimen de dosificación habitual o de rutina para un agente terapéutico, por ejemplo, un régimen propuesto por el fabricante, aprobado por las autoridades reguladoras o probado de otra manera en sujetos humanos para satisfacer las necesidades del paciente promedio. En algunas realizaciones, el agente terapéutico es al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores con actividad anticancerosa.

Por ejemplo, un régimen de dosificación estándar para trastuzumab, un anticuerpo anti-HER2 ejemplar, puede ser de 8 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 90 minutos (semana 1) seguido de 6 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 30-90 minutos cada 3 semanas (semana 4 hasta el final del ciclo de terapia) (Suplemento de etiqueta de la FDA de Herceptin® (trastuzumab), 2017).

Como otro ejemplo, un régimen de dosificación estándar para ipilimumab, un anticuerpo inhibidor de puntos de control anti-CTLA4 ejemplar, puede ser de 3 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 90 min cada 3 semanas para 4 dosis (Suplemento de etiqueta de la FDA de Yervoy® (ipilimumab), 2018). Otro régimen de dosificación estándar para ipilimumab puede ser 10 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 90 min cada 3 semanas para 4 dosis, seguido de 10 mg/kg cada 12 semanas durante un máximo de 3 años (Suplemento de etiqueta de la FDA de Yervoy® (ipilimumab), 2018).

Como otro ejemplo, un régimen de dosificación estándar para nivolumab, un anticuerpo inhibidor de puntos de control anti-PD1 ejemplar, puede ser de 3 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 60 min cada 2 semanas (Etiqueta de la FDA de Opdivo® (nivolumab), 2015).

Como otro ejemplo, un régimen de dosificación estándar para atezolizumab, un anticuerpo inhibidor de puntos de control anti-PDL1 ejemplar, puede ser 1200 mg administrados por vía intravenosa durante 60 min cada 3 semanas (Suplemento de etiqueta de la FDA de Tecentriq® (atezolizumab), 2018).

Como otro ejemplo más, un régimen de dosificación estándar para T-DM1, un conjugado de anticuerpo anti-HER2-fármaco ejemplar, puede ser de 3.6 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 90 min cada 3 semanas (Suplemento de etiqueta de la FDA de Kadcyla® (T-DM1), 2016).

En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden comprender además administrar al menos una terapia adicional (por ejemplo, un inhibidor de puntos de control, una vacuna de neoantígeno, una citocina o análogo de citocina, CAR-T, etc.). En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o la al menos una terapia adicional administrada se reduce debido a la inducción de al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T, en comparación con una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los

anteriores, y/o la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o la al menos una terapia adicional administrada se reduce debido a la inducción de una respuesta inmunitaria de ARN bicatenaria, en comparación con una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o la al menos una terapia adicional administrada se reduce debido a la inducción de muerte celular inmunógena, en comparación con una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la cantidad administrada del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o la al menos una terapia adicional se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, en comparación con una dosificación

estándar del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o la al menos una terapia adicional se administra al menos un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 % menos frecuentemente, en comparación con un régimen de dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la cantidad y/o dosificación administrada del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o la al menos una terapia adicional dan como resultado una menor toxicidad sistémica y/o una mejor tolerancia.

En algunas realizaciones, la administración del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se inicia antes de la administración de la al menos una terapia adicional. En otras realizaciones, la administración del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente

aceptables de cualquiera de los anteriores se inicia después de la administración de la al menos una terapia adicional. En aún otras realizaciones, la administración del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se inicia concurrentemente con la administración de la al menos una terapia adicional.

En algunas realizaciones, la administración del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se repite al menos una vez después de la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores usada para la administración repetida se reduce en comparación con la cantidad usada para la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores usada para la administración repetida se reduce en comparación con una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y

sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores usada para la administración repetida se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, en comparación con una dosificación estándar o dosificación inicial del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas realizaciones, la administración de la al menos una terapia adicional se repite al menos una vez después de la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para administración repetida se reduce en comparación con la cantidad usada para la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para administración repetida se reduce en comparación con una dosificación estándar de la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para la administración repetida, se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, en comparación con una dosificación estándar o dosificación inicial de la al menos una terapia adicional.

En algunas realizaciones, la administración repetida del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores es concurrente con la administración repetida de la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la administración del al menos un compuesto

elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores es secuencial o escalonada con la administración repetida de la al menos una terapia adicional.

En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional comprende administrar un inhibidor de puntos de control, por ejemplo, cualquier inhibidor de puntos de control divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto es intolerante, no responde o responde mal al inhibidor de puntos de control cuando se administra en solitario. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a PD1/PDL1, CTLA4, OX40, CD40, LAG3, TIM3, GITR, y/o KIR. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a CTLA4, OX40, CD40, y/o GITR. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control es un anticuerpo que tiene actividad inhibidora o agonista con respecto a su diana. En algunas realizaciones, un inhibidor de puntos de control se dirige con un anticuerpo inhibidor u otra molécula inhibidora similar. En otras realizaciones, un inhibidor de puntos de control se dirige con un anticuerpo agonista u otra molécula agonista similar.

En algunas otras realizaciones, la al menos una terapia adicional comprende administrar una vacuna de neoantígeno, por ejemplo, cualquier vacuna de neoantígeno divulgada en el presente documento. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se administra antes de la administración de la vacuna de neoantígeno. En

algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra después de la administración de la vacuna de neoantígeno. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra concurrentemente con la administración de la vacuna de neoantígeno. En algunas realizaciones, la administración del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se repite al menos una vez después de la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores usada para la administración repetida se reduce en comparación con la cantidad usada para la administración inicial.

En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido de neoantígeno. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno varía de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un péptido

de neoantígeno comprende una o más de una secuencia de neoantígeno.

En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica no se solapa ni consiste exclusivamente en la secuencia peptídica canónica (por ejemplo, cualquiera de las secuencias peptídicas canónicas ejemplares subrayadas en la Tabla 13).

El término "porción antigénica" o "fragmento antigénico" de una secuencia de neoantígeno, como se usa en el presente documento, se refiere a uno o más fragmentos de una secuencia de neoantígeno que conservan la capacidad de inducir una respuesta de linfocitos T (por ejemplo, expansión específica de antígeno y/o maduración de la población o poblaciones de linfocitos T efectores). Una porción antigénica, en algunas realizaciones, también puede conservar la capacidad de ser internalizada, procesada y/o presentada por células presentadoras de antígeno (por ejemplo, células dendríticas). En algunas realizaciones, una porción antigénica también conserva la función de cebado de linfocitos T. En algunas realizaciones, una porción antigénica de una secuencia de neoantígeno varía de

aproximadamente 10 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, una porción antigénica de una secuencia de neoantígeno varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, una porción antigénica de una secuencia de neoantígeno varía de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, una porción antigénica de una secuencia de neoantígeno varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, una porción antigénica de una secuencia de neoantígeno (por ejemplo, una porción antigénica de cualquiera de las SEQ ID NOs: 30-57), o su ARNm codificante, se formula como una vacuna de neoantígeno.

Una realización ejemplar de una porción antigénica son las regiones que flanquean los aminoácidos 45-53 de SEQ ID NO: 30. Otra realización ejemplar de una porción antigénica son las regiones que flanquean los aminoácidos 82-90 de SEQ ID NO: 30. En algunas realizaciones, la porción antigénica es capaz de unirse al menos a un alelo HLA expresado en un sujeto (por ejemplo, HLA-A*02:01). En algunas otras realizaciones, la porción antigénica es capaz de unirse al menos a un alelo HLA expresado en al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, o al menos el 45 % de los sujetos en una población de sujetos que padecen un trastorno neoplásico. En algunas realizaciones, la porción antigénica es capaz de provocar una respuesta de linfocitos T contra un tumor presente en al menos el 1 %, al menos el 5 % o al menos el 10 % de una población de sujetos que padecen un trastorno neoplásico.

En algunas realizaciones, una porción antigénica no se

solapa ni consiste exclusivamente en una secuencia peptídica canónica. El término "secuencia peptídica canónica", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier secuencia peptídica contigua presente en el proteoma humano en ausencia de contacto con al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores (por ejemplo, en ausencia de contacto con al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores), y/o a la que se ha expuesto previamente el sistema inmunitario. En algunas realizaciones, la secuencia peptídica canónica se deriva y/o se codifica mediante el marco de lectura abierto del transcrito canónico. Las secuencias peptídicas canónicas ejemplares están subrayadas en la Tabla 13.

En algunas realizaciones, cuando se administra al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, una secuencia peptídica canónica se puede derivar de y/o codificarse por los 24 nucleótidos en marco 5' inmediatos que preceden a un evento de corte y empalme aberrante inducido por el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la secuencia peptídica canónica comprende o consiste en los 8 aminoácidos inmediatamente N-terminales a la secuencia de neoantígeno inducida por el al

menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, cuando una secuencia de exón 5' termina con un nucleótido terminal de un codón, la secuencia peptídica canónica termina en el extremo del exón. En algunas otras realizaciones, cuando una secuencia de exón 5' termina con uno o dos de los tres nucleótidos de un codón, la secuencia peptídica canónica se deriva y/o se codifica por los 24 nucleótidos que preceden al codón incompleto. En algunas realizaciones, las secuencias de ARNm 3' del evento de corte y empalme aberrante pueden traducirse en el mismo marco de lectura abierto derivado del exón 5' hasta alcanzar un codón de terminación, tras lo cual la traducción puede terminar. En algunas realizaciones, cuando el evento de corte y empalme aberrante (por ejemplo, salto de exón) da como resultado una conservación del marco de lectura abierto de la transcripción canónica, la secuencia C-terminal puede traducirse para 24 nucleótidos adicionales, que codifican 8 aminoácidos C-terminales. En este contexto, en algunas realizaciones, solo la región a través de la unión de exón aberrante puede codificar una secuencia de neoantígeno. En algunas realizaciones, cuando el marco de lectura abierto se desplaza (por ejemplo, retención de intrón), la secuencia C-terminal completa (codificada por el ARNm 3') puede codificar una secuencia de neoantígeno.

En algunas realizaciones, se elige una porción antigénica de una secuencia de neoantígeno comparando la secuencia de neoantígeno con la secuencia peptídica canónica; y seleccionando una porción de la secuencia de neoantígeno que no se solapa, consiste y/o se alinea

exclusivamente con la secuencia peptídica canónica. Una porción antigénica de una secuencia de neoantígeno, en algunas realizaciones, se puede cribar para determinar la antigenicidad y/o la función de cebado de linfocitos T de la misma manera que las secuencias de neoantígenos de longitud completa (por ejemplo, la secuencia de neoantígeno de la que se deriva la porción antigénica). En algunas realizaciones, una porción antigénica de una secuencia de neoantígeno se evalúa para determinar la antigenicidad y/o la función de cebado de linfocitos T usando un ensayo de cebado de linfocitos T, tal como los experimentos de cebado de linfocitos T ejemplares descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una secuencia de neoantígeno específica del sujeto. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una vacuna de neoantígeno personalizada para el sujeto. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno usada para crear una vacuna de neoantígeno personalizada para un sujeto es capaz de unirse al menos a un alelo HLA expresado en el sujeto. En algunas realizaciones, se selecciona una vacuna de neoantígeno personalizada identificando los neoantígenos expresados en el tumor de un sujeto, por ejemplo, después de la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y seleccionando una vacuna que comprende una secuencia de neoantígeno observada en el tumor del paciente.

El término "personalizado", cuando se usa para describir una vacuna de neoantígeno, se refiere a una

vacuna creada identificando uno o más neoantígenos producidos en un paciente, preferiblemente uno identificado en el paciente después de una exposición al menos a un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y después usando uno o más de estos neoantígenos como base de la vacuna para el mismo paciente. Por consiguiente, en algunas realizaciones, al paciente se le administra al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y se criba para determinar los neoantígenos producidos por el tratamiento. En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno seleccionada comprende un péptido o ARNm de neoantígeno divulgado en el presente documento y que se confirma que está presente en el paciente después de la exposición al menos a un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o vacunas de péptido o ARNm pueden administrarse al paciente una vez o repetidamente. Posteriormente, en algunas realizaciones, uno o más de estos neoantígenos se utilizan para crear una vacuna personalizada que se administra al paciente. En algunas realizaciones, el uno o más neoantígenos usados para crear una vacuna personalizada poseen afinidad de unión por uno o

más alelos HLA específicos del paciente. En algunas realizaciones, el paciente expresa uno o más alelos de MHC1 que se unen a uno o más neoantígenos. La predicción de si un neoantígeno dado se unirá a un alelo de MHC1 específico se puede determinar usando cualquier método de predicción computacional conocido en la técnica. Se divulgan métodos de predicción computacional ejemplares, por ejemplo, en Meydan *et al.* (2013) BMC Bioinformatics 14(Suppl. 2):S13, que se incorpora en el presente documento por referencia para dichos métodos.

En algunas otras realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una secuencia de neoantígeno universal. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una vacuna de neoantígeno universal.

El término "universal", cuando se usa para describir una vacuna de neoantígenos, se refiere a una vacuna que tiene una secuencia peptídica o de ARNm que se basa en uno o más neoantígenos comunes o conocidos observados mediante la secuenciación de neoantígenos producidos en múltiples pacientes y/o muestras tisulares de pacientes, preferiblemente después de una exposición al menos a un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. La secuencia peptídica o de ARNm utilizada en la vacuna no necesita estar presente en todos los pacientes, sino que debe observarse en al menos varios pacientes o muestras tisulares de pacientes. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o vacunas de

péptido o ARNm pueden administrarse al paciente una vez o repetidamente. Posteriormente, en algunas realizaciones, esa secuencia peptídica o de ARNm se usa para vacunar a más pacientes. En algunas realizaciones, a un paciente se le administra al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y después se le administra una vacuna de péptido o ARNm de neoantígeno conocido para potenciar la respuesta inmunitaria a los neoantígenos producidos por el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, a un paciente se le administra una vacuna de péptido o ARNm universal y después se le administra al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, la secuencia (o secuencias) de neoantígenos utilizada para crear una vacuna de neoantígeno universal se selecciona en función de la frecuencia del alelo de MHC1 general en una población de pacientes determinada (Maiers *et al.* (2007) Hum. Immunol. 68(9):779-88).

En algunas otras realizaciones, la secuencia de neoantígeno (por ejemplo, un neoantígeno universal) es capaz de unirse al menos a un alelo HLA expresado en al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, o al menos el 45 % de los sujetos en una población de sujetos que padecen el trastorno neoplásico. En algunas

realizaciones, la secuencia de neoantígeno es capaz de provocar una respuesta de linfocitos T contra un tumor presente en al menos el 1 %, al menos el 5 % o al menos el 10 % de una población de sujetos que padecen el trastorno neoplásico.

En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno se ha identificado secuenciando al menos un péptido de neoantígeno, o su ARNm codificante, inducido en el sujeto administrando una cantidad terapéuticamente eficaz del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno comprende una secuencia de neoantígeno inducida al poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad eficaz del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, la célula neoplásica está presente en un cultivo celular *in vitro*. En algunas realizaciones, la célula neoplásica se obtiene del sujeto. En algunas realizaciones, la célula neoplásica está presente en el sujeto.

En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido de neoantígeno y un vehículo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, cualquiera de los vehículos ejemplares descritos en el presente documento). En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno está unido al vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable se elige entre un péptido, una

albúmina de suero, una hemocianina de lapa californiana, una inmunoglobulina, una tiroglobulina, una ovoalbúmina, un toxoide o un derivado de toxoide atenuado, una citocina y una quimiocina. En algunas realizaciones, el péptido de neoantígeno y el vehículo farmacéuticamente aceptable se unen covalentemente mediante un enlazador. En algunas realizaciones, el péptido de neoantígeno y el vehículo farmacéuticamente aceptable se expresan como una proteína de fusión. En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido de neoantígeno y un diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido de neoantígeno y un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno. En algunas realizaciones, el al menos un ARNm de neoantígeno codifica una o más de una secuencia de neoantígeno.

En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una secuencia de neoantígeno específica del sujeto. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una vacuna de neoantígeno personalizada para el sujeto. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es capaz de unirse al menos a un alelo HLA expresado en el sujeto.

En algunas otras realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una secuencia de neoantígeno universal. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una vacuna de neoantígeno universal. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es capaz de unirse al menos a un alelo HLA expresado en al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, o al menos el 45 % de

los sujetos en una población de sujetos que padecen el trastorno neoplásico. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es capaz de provocar una respuesta de linfocitos T contra un tumor presente en al menos el 1 %, al menos el 5 % o al menos el 10 % de una población de sujetos que padecen el trastorno neoplásico.

En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno se ha identificado secuenciando la secuencia de proteína de al menos un neoantígeno. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno se ha identificado secuenciando al menos un ARNm que codifica un neoantígeno inducido en el sujeto administrando una cantidad terapéuticamente eficaz del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, el al menos un ARNm de neoantígeno comprende una secuencia de neoantígeno inducida al poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad terapéuticamente eficaz del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, la célula neoplásica está presente en un cultivo celular *in vitro*. En algunas realizaciones, la célula neoplásica se obtiene del sujeto. En algunas realizaciones, la célula neoplásica está presente en el sujeto.

En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno y un vehículo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, cualquiera de los vehículos ejemplares descritos en el presente documento). En algunas realizaciones, el al menos un ARNm de

neoantígeno está unido al vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable se elige entre un péptido, una albúmina de suero, una hemocianina de lapa californiana, una inmunoglobulina, una tiroglobulina, una ovoalbúmina, un toxoide o un derivado de toxoide atenuado, una citocina y una quimiocina. En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno y un diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno y un adyuvante farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el ARNm de neoantígeno se encapsula por un agente encapsulante. En algunas realizaciones, el agente encapsulante es un liposoma. En algunas realizaciones, el agente encapsulante es una nanopartícula.

En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional comprende administrar una citocina o un análogo de citocina, por ejemplo, cualquier citocina o análogo de citocina divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto es intolerante, no responde o responde mal a la citocina o al análogo de citocina cuando se administra en solitario. En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina comprenden un potenciador de linfocitos T. En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina comprenden IL-2, IL-10, IL-12, IL-15, IFNγ, y/o TNFα. En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina comprenden IL-2, IL-10, IL-12, y/o IL-15. En algunas realizaciones, la administración de la citocina o análogo de citocina mejora el cebado de linfocitos T tras la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos

de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores debido a la inducción y presentación de neoantígenos.

En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional comprende administrar linfocitos T dirigidos a tumor genomanipulados (es decir, CAR-T), por ejemplo, cualquier terapia CAR-T divulgada en el presente documento.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden comprender además detectar uno o más neoantígenos y/o una respuesta de linfocitos T en el sujeto después de la administración del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y, opcionalmente, continuar la administración del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores si se detectan uno o más neoantígenos y/o una respuesta de linfocitos T. En algunas realizaciones, la detección de uno o más neoantígenos y/o una respuesta de linfocitos T en el sujeto indica la eficacia del tratamiento con el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, el tratamiento con la terapia adicional, junto con el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se continúa si se detectan

uno o más neoantígenos y/o una respuesta de linfocitos T. En algunas realizaciones, el tratamiento se continúa a una dosificación y/o frecuencia reducidas si se detectan uno o más neoantígenos y/o una respuesta de linfocitos T.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden comprender además detectar una respuesta inmunitaria de ARN bicatenario en el sujeto después de la administración del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y, opcionalmente, continuar la administración del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores si se detecta una respuesta inmunitaria de ARN bicatenario. En algunas realizaciones, la detección de una respuesta inmunitaria de ARN bicatenario en el sujeto indica la eficacia del tratamiento con el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, el tratamiento con la terapia adicional, junto con el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se continúa si se detecta una respuesta inmunitaria de ARN bicatenario. En algunas realizaciones, el tratamiento se continúa a una dosificación y/o frecuencia reducidas si se detecta una respuesta inmunitaria de ARN bicatenario.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden comprender además detectar la muerte celular inmunógena en el sujeto después de la administración del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y, opcionalmente, continuar la administración del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores si se detecta la muerte celular inmunógena. En algunas realizaciones, la detección de la muerte celular inmunógena en el sujeto indica la eficacia del tratamiento con el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, el tratamiento con la terapia adicional, junto con el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se continúa si se detecta la muerte celular inmunógena. En algunas realizaciones, el tratamiento se continúa a una dosificación y/o frecuencia reducidas si se detecta la muerte celular inmunógena.

En algunas realizaciones, el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 150 mutaciones o menos. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 100 mutaciones o menos. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 50 mutaciones o

menos. En algunas realizaciones, el sujeto tiene o se sospecha que tiene un trastorno neoplásico, por ejemplo, una neoplasia hematológica o un tumor sólido. En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica se elige entre una neoplasia de linfocitos B, una leucemia, un linfoma, y un mieloma. En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica se elige entre leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el tumor sólido se elige entre cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de útero, carcinoma del conducto salival, melanoma, cáncer de colon, y cáncer de esófago. En algunas realizaciones, el tumor sólido se elige entre cáncer de mama HER2 positivo, adenocarcinoma gástrico, y cáncer de próstata.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona además un método para tratar un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico, que comprende: (a) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, donde la administración del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores induce al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T; (b) detectar uno o más neoantígenos y/o una respuesta de linfocitos T en el sujeto después de la administración del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de

los anteriores; y (c) continuar la administración del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores si se detectan uno o más neoantígenos y/o una respuesta de linfocitos T. En algunas realizaciones, la detección de uno o más neoantígenos y/o una respuesta de linfocitos T en el sujeto indica la eficacia del tratamiento con el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, el uno o más neoantígenos comprenden una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 1-29. En algunas realizaciones, el uno o más neoantígenos comprenden una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. En algunas realizaciones, el uno o más neoantígenos comprenden una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3. En algunas realizaciones, el uno o más neoantígenos comprenden una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 10-13.

En algunas realizaciones, un paciente que tiene un cáncer, como se describe en el presente documento, puede tratarse con una combinación de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y una terapia con inhibidores de puntos de control.

Se ha demostrado que el tratamiento de pacientes con inhibición de puntos de control inmunes tiene una eficacia sólida en ciertas indicaciones clínicas. Recientemente, la FDA aprobó el uso de un inhibidor de puntos de control en

pacientes con tumores que exhibían una alta inestabilidad de microsatélites, independiente del linaje tisular. Esta aprobación se basó, en parte, a la observación de que las tasas de respuesta se correlacionan positivamente con la carga mutacional (Rizvi *et al.* (2015) Science 348(6230):124-8; Hellmann *et al.* (2018) Cancer Cell 33(5):853-861). Las estimaciones de la bibliografía varían en números absolutos y por linaje, pero generalmente apoyan que por encima de un umbral de ~150-250 mutaciones, la probabilidad de respuesta aumenta. El análisis de los datos de TCGA muestra que un gran porcentaje de linajes tumorales de aparición en adultos tienen una carga mutacional no sinónima comparativamente baja (Vogelstein *et al.* (2013) Science 339:1549-58). La mayoría de los linajes tienen tasas mutacionales no sinónimas medias de ~30-80 por paciente, muy por debajo de los umbrales para mejores probabilidades de respuesta a los inhibidores de puntos de control.

Por ejemplo, se ha demostrado que el cáncer de mama HER2 positivo tiene una media de ~60 mutaciones no sinónimas presentes por muestra de paciente. Sin embargo, el umbral para la eficacia del tratamiento con inhibidores de puntos de control, como se ha mencionado anteriormente, se estima en el intervalo de ~150-250 mutaciones no sinónimas, es decir, los pacientes por encima de este umbral tienen más probabilidades de mostrar remisión completa, remisión parcial y/o enfermedad estable, mientras que los pacientes por debajo de este umbral tienen más probabilidades de presentar una enfermedad progresiva. Por lo tanto, son deseables estrategias para mejorar el número aparente de mutaciones no sinónimos y/o neoantígenos que se presentan en las células tumorales y pueden mejorar la probabilidad general de respuestas, por ejemplo, a las terapias con

inhibidores de puntos de control. Dado que las citocinas (y análogos de las mismas) actúan a través de un mecanismo de acción similar, dichas estrategias también pueden mejorar la probabilidad general de respuesta a las terapias a base de citocinas.

Las tasas de respuesta actuales en cáncer de mama HER2 positivo son ~15-25 % (CTI NCT02129556). En algunas realizaciones divulgadas en el presente documento, el tratamiento con al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores en combinación con una terapia con inhibidores de puntos de control y/o citocinas puede mejorar dichas tasas de respuesta. En algunas realizaciones, el tratamiento con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en combinación con una terapia con inhibidores de puntos de control y/o citocinas puede aplicarse a cualquier tumor de inicio en adultos, particularmente aquellos en los que la tasa mutacional no sinónima media está por debajo del umbral estimado de ~150 mutaciones. En algunas realizaciones, los tipos de cáncer ejemplares adecuados para el tratamiento con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en solitario o en combinación con una terapia adicional (por ejemplo, una terapia con inhibidores de puntos de control, una terapia con citocinas) incluyen, pero sin limitación, cáncer de

esófago, linfoma no Hodgkin, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, adenocarcinoma pancreático, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer hepatocelular, glioblastoma, cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama HER2 positivo), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), leucemia linfocítica crónica, y leucemia mieloide aguda. Otros tipos de cáncer adecuados ejemplares se identifican, por ejemplo, en Vogelstein *et al.* (2013) Science 339:1549-58, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Dado que muchas terapias con inhibidores de puntos de control se basan en la expresión crónica de antígenos asociados a tumor, se requieren refuerzos de tratamiento regulares para la eficacia y para "reestimular" poblaciones de linfocitos T reactivas. La naturaleza inducible de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, los neoantígenos derivados descritos en el presente documento proporcionan regímenes de dosificación terapéuticos que pueden diseñarse para mejorar la respuesta inmunitaria de los linfocitos T reactivos a neoantígenos, mientras se limita el agotamiento de los linfocitos T a menudo causado por la estimulación crónica de antígenos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una dosis inicial de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra a un sujeto para desencadenar el corte y empalme aberrante y la producción de péptidos de neoantígeno. Después de un periodo de tiempo para permitir

la producción de proteínas y la presentación de antígenos, en algunas realizaciones, a continuación, se administra al sujeto una dosis inicial de un inhibidor de puntos de control para estimular y/o mejorar el cebado y la expansión de los linfocitos T efectores. En algunas realizaciones, el periodo de espera entre dosis de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y el inhibidor de puntos de control es de aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, o aproximadamente 7 días. En algunas realizaciones, el periodo de espera es entre aproximadamente 3 días y aproximadamente 5 días.

En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a CTLA4, OX40, CD40, y/o GITR. En algunas realizaciones, el beneficio terapéutico de combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y un inhibidor de puntos de control puede ser aditivo o superaditivo.

En algunas realizaciones, la administración de la cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se inicia antes de la administración del inhibidor de puntos de control.

En algunas realizaciones, la administración de la cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula

II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores de los mismos se inicia después de la administración del inhibidor de puntos de control.

En algunas realizaciones, la administración de la cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se inicia concurrentemente con la administración del inhibidor de puntos de control, por ejemplo, en un producto formulado individualmente o productos formulados por separado administrados en un solo procedimiento.

En algunas realizaciones, después de un periodo para permitir el cebado y expansión de linfocitos T, a continuación, al sujeto se le administra una segunda dosis o posterior de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, para desencadenar la representación de péptidos de neoantígeno. En algunas realizaciones, el periodo de espera entre una dosis inicial de un inhibidor de puntos de control y una segunda dosis o posterior de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, es de aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, o aproximadamente 5 semanas. En algunas realizaciones, el periodo de espera es de aproximadamente 3 semanas. Después de una segunda dosis o posterior de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula

II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en algunas realizaciones, el sistema inmunitario puede interactuar con las células tumorales presentadoras de neoantígeno y/o provocar la muerte de los linfocitos tumorales. En algunas realizaciones, a continuación, al sujeto se le administra una segunda dosis o posterior del inhibidor de puntos de control para expandir más la población de linfocitos T efectores de memoria, después de permitir el cebado y la expansión de linfocitos T secundarios.

En algunas realizaciones, el periodo de espera entre una dosis inicial de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores y una segunda dosis o posterior de un inhibidor de puntos de control es de aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, o aproximadamente 5 semanas. En algunas realizaciones, el periodo de espera es de aproximadamente 3 semanas.

En algunas realizaciones, la dosificación de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, después de este régimen de tratamiento inicial ejemplar puede ser pulsátil, es decir, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se puede dosificar a intervalos (por ejemplo, aproximadamente cada 4 semanas, aproximadamente cada 5

semanas, aproximadamente cada 6 semanas) para permitir la presentación de antígenos, la activación de los linfocitos T y/o la destrucción de las células tumorales, y/o la recuperación de la población de linfocitos T de memoria. En momentos posteriores, en algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, el tratamiento puede combinarse con uno o más inhibidores de puntos de control dirigidos a restaurar la funcionalidad efectora en poblaciones de linfocitos T agotadas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, en momentos posteriores, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, el tratamiento puede combinarse con uno o más inhibidores de puntos de control dirigidos a PD1/PDL1, LAG3, y/o TIM3. En algunas realizaciones, la naturaleza pulsada de la presentación y cebado de neoantígenos puede permitir que un inhibidor de puntos de control y/o al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administren con menos frecuencia y/o en dosis más bajas. En algunas realizaciones, la naturaleza pulsada de la presentación de neoantígenos puede proporcionar uno o más beneficios de tratamiento para un inhibidor de puntos de control (por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA4 tal como ipilimumab), con respecto al inhibidor de puntos de control cuando se administra sin la administración concurrente de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido

entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, por ejemplo, reduciendo el riesgo potencial de reacciones adversas que a menudo se observan con el régimen de dosificación estándar del inhibidor de puntos de control.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor de la vía del antígeno asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA4). CTLA4, también conocido como CD152, es un receptor de proteínas que regula negativamente las respuestas inmunitarias. CTLA4 se expresa constitutivamente en los linfocitos T reguladores, pero solo se regula positivamente en los linfocitos T convencionales después de la activación. Como se usa en el presente documento, el término "inhibidor de CTLA4" se refiere a cualquier inhibidor de CTLA4 y/o la vía de CTLA4. Los inhibidores de CTLA4 ejemplares incluyen, pero sin limitación, anticuerpos anti-CTLA4. Los anticuerpos bloqueadores de CTLA4 para su uso en seres humanos se desarrollaron basándose en la actividad preclínica observada en modelos de ratón de inmunidad antitumoral. Los anticuerpos anti-CTLA4 ejemplares incluyen, pero sin limitación, ipilimumab (MDX-010) y tremelimumab (CP-675,206), ambos completamente humanos. El ipilimumab es una IgG1 con una semivida en plasma de aproximadamente 12-14 días; tremelimumab es una IgG2 con una semivida en plasma de aproximadamente 22 días. Véanse, por ejemplo, Phan *et al.* (2003) Proc Natl Acad Sci USA. 100:8372-7; Ribas *et al.* (2005) J Clin Oncol. 23:8968-77; Weber *et al.* (2008) J Clin Oncol. 26:5950-6. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CTLA4 es ipilimumab.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de puntos de

control es un inhibidor de la vía de muerte programada 1 (PD1). La vía de muerte celular programada 1 (PD1) representa un importante interruptor de control inmune que puede ser activado por las células tumorales para superar la vigilancia inmunitaria activa de los linfocitos T. Los ligandos para PD1 (PDL1 y PDL2) se expresan constitutivamente o pueden inducirse en diversos tumores. Se ha encontrado que la alta expresión de PDL1 en células tumorales (y en menor grado de PDL2) se correlaciona con un mal pronóstico y supervivencia en diversos otros tipos de tumores sólidos. Además, se ha sugerido que PD1 regula la expansión de linfocitos T específicos de tumor en pacientes con melanoma maligno. Estas observaciones sugieren que la vía de PD1/PDL1 desempeña un papel crítico en la evasión inmune del tumor y puede considerarse una diana atractiva para la intervención terapéutica. Como se usa en el presente documento, el término "inhibidor de PD1" se refiere a cualquier inhibidor de PD1 y/o la vía de PD1. Los inhibidores de PD1 ejemplares incluyen, pero sin limitación, anticuerpos anti-PD1 y anti-PDL1. En ciertas realizaciones, el inhibidor de puntos de control es un anticuerpo anti-PD1. Los anticuerpos anti-PD1 ejemplares incluyen, pero sin limitación, nivolumab y pembrolizumab (MK-3475). Nivolumab, por ejemplo, es un anticuerpo inhibidor de puntos de control inmunes PD1 de inmunoglobulina G4 (IgG4) completamente humana que altera la interacción del receptor PD1 con sus ligandos PDL1 y PDL2, inhibiendo así la respuesta inmunitaria celular (Guo *et al.* (2017) J Cancer 8(3):410-6). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD1 es nivolumab. Pembrolizumab, por ejemplo, es un mAb humanizado potente y altamente selectivo del isotipo de IgG4/kappa diseñado para bloquear directamente la interacción entre PD1 y sus ligandos, PDL1

y PDL2. Pembrolizumab mejora en gran medida las respuestas inmunitarias de los linfocitos T en cultivos de células sanguíneas de donantes humanos sanos, pacientes con cáncer, y primates. También se ha informado que pembrolizumab modula el nivel de interleucina-2 (IL-2), factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), interferón gamma (IFNγ), y otras citocinas. Los anticuerpos anti-PDL1 ejemplares incluyen, pero sin limitación, atezolizumab, avelumab y durvalumab. Atezolizumab, por ejemplo, es un mAb humanizado de IgG1 que se informa que bloquea la interacción PD1/PDL1, al dirigir el PDL1 expresado en numerosos tipos de células neoplásicas. Este bloqueo de la vía PD1/PDL1 puede estimular los mecanismos de defensa inmunes contra los tumores (Abdin *et al.* (2018) Cancers (Basel) 10(2):32). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PDL1 es atezolizumab.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a PD1/PDL1, CTLA4, OX40, CD40, LAG3, TIM3, GITR, y/o KIR. En ciertas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a CTLA4, OX40, CD40, y/o GITR. En ciertas realizaciones, un inhibidor de puntos de control se dirige con un anticuerpo inhibidor u otra molécula inhibidora similar (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor anti-CTLA4 o anti-PD1/PDL1). En algunas otras realizaciones, un inhibidor de puntos de control se dirige con un agonista para la diana; ejemplos de esta clase incluyen las dianas estimuladoras OX40, CD40 y/o GITR. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control dirigido a OX40, CD40 y/o GITR es un anticuerpo agonista. Los anticuerpos agonistas dirigidos contra OX40 pueden tener un papel doble, inhibir la supresión de linfocitos T reguladores, mientras mejoran las funciones de los linfocitos T efectores. También se ha demostrado que los anticuerpos agonistas anti-GITR hacen que

los linfocitos T efectores sean más resistentes a la inhibición inducida por los linfocitos T reguladores (Karaki *et al.* (2016) Vaccines (Basel) 4(4):37). Asimismo, los anticuerpos agonistas CD40 demuestran actividad antitumoral dependiente de linfocitos T. La activación de CD40 en células dendríticas aumenta la presentación cruzada de antígenos tumorales y, en consecuencia, el número de linfocitos T efectores activados dirigidos a tumor (Ellmark *et al.* (2015) Oncoimmunol. 4(7):e1011484).

En ciertas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a CTLA4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA4). En ciertas realizaciones, el direccionamiento de CTLA4 facilita el cebado y la activación de los linfocitos T sin tratar. En ciertas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a OX40 (por ejemplo, un anticuerpo anti-OX40). En ciertas realizaciones, el direccionamiento de OX40 mejora la expansión de los linfocitos T efectores. En ciertas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a CD40 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD40). En ciertas realizaciones, el direccionamiento de CD40 inhibe el cebado "tolerogénico" de linfocitos T y/o la formación de linfocitos T reguladores. En ciertas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a GITR (por ejemplo, un anticuerpo anti-GITR). En ciertas realizaciones, el direccionamiento de GITR inhibe la actividad de los linfocitos T reguladores. En ciertas realizaciones, el beneficio de la terapia de combinación (por ejemplo, el efecto sobre al menos un síntoma o el riesgo/tasa de progresión de la enfermedad) con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente

aceptables de cualquiera de los anteriores, y un agente dirigido a CTLA4, OX40, CD40, y/o GITR es aditivo. En algunas realizaciones, el beneficio de la terapia de combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y un agente dirigido a CTLA4, OX40, CD40, y/o GITR es superaditivo (es decir, sinérgico).

Las estrategias de tratamiento con inhibidores de puntos de control se basan en la hipótesis de que el tratamiento facilita y/o mejora el cebado de las respuestas de los linfocitos T a tumores débiles o deficientes en antígeno (por ejemplo, CTLA4) o que el tratamiento restaura y/o revitaliza los linfocitos T que responden a antígenos tumorales, pero se han "agotado" debido a la naturaleza crónica de la presentación del antígeno (por ejemplo, PD1, PDL1) (Chen y Mellman (2013) Immunity 39(1):1-10). Se conocen en la técnica ejemplos de agentes y terapias de inhibición de puntos de control adecuados, por ejemplo, anticuerpos anti-PD1, anti-PDL1, o anti-CTLA4. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 2001/014424 WO 2013/173223, WO 2016/007235.

Combinar estas respuestas de linfocitos T cebados después de la terapia con inhibidores de puntos de control con tratamiento para inducir neoantígenos en células tumorales (por ejemplo, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores) con las que puede reaccionar el sistema inmunitario cebador, puede proporcionar una sinergia beneficiosa. Como compuestos

elegidos entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, aún no se han presentado neoantígenos derivados para el cebado de linfocitos T, la combinación con un inhibidor de CTLA4 puede ser particularmente beneficiosa. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, para inducir la producción de neoantígenos., seguido antes, simultáneamente o después de una administración inicial de un inhibidor de CTLA4 para estimular el cebado de linfocitos T CD8. En algunas realizaciones, se proporcionan al paciente administraciones adicionales de un inhibidor de CTLA4, por ejemplo, para estimular adicionalmente el cebado y/o la activación de poblaciones de CD8 reactivas a neoantígenos. En algunas realizaciones, se pueden administrar al paciente administraciones adicionales de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, para aumentar la presentación de neoantígenos por el tumor. Las administraciones repetidas de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y la terapia con inhibidores de puntos de control puede tener lugar al mismo tiempo o en intervalos escalonados. En algunas realizaciones, el tratamiento

comprende además administrar un tratamiento conjunto con inhibidores de PD1/PDL1, por ejemplo, para restaurar la función efectora de los linfocitos T dirigidos a neoantígenos agotados dentro del microambiente tumoral.

Los términos "combinación" o "terapia de combinación", como se usan en el presente documento, se refieren a la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, junto con un agente o terapia adicional (por ejemplo, un inhibidor de puntos de control, una citocina o análogo de citocina, una vacuna de neoantígeno, CAR-T), como parte de un régimen de tratamiento destinado a proporcionar un efecto beneficioso (es decir, aditivo o sinérgico) de la acción conjunta de uno o más de los agentes administrados. En algunas realizaciones, la combinación también puede incluir uno o más agentes adicionales, incluyendo, pero sin limitación, agentes quimioterapéuticos, agentes anti-angiogénesis, y agentes que reducen la inmunosupresión (por ejemplo, un segundo inhibidor de puntos de control). El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero sin limitación, la acción farmacocinética o farmacodinámica conjunta resultante de la combinación de los agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación se lleva a cabo típicamente a lo largo de un periodo de tiempo definido (por ejemplo, minutos, horas, días o semanas, dependiendo de la combinación seleccionada).

Administrado "en combinación" o "administración conjunta", como se usan en el presente documento, significan que se administran dos o más tratamientos diferentes a un

sujeto durante la aflicción del sujeto con una afección médica (por ejemplo, cáncer o un trastorno neoplásico), en cualquier orden. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los dos o más tratamientos se administran después de que el sujeto haya sido diagnosticado con una enfermedad o trastorno, y antes de que la enfermedad o trastorno se haya curado o eliminado, o cuando se identifique que un sujeto está en riesgo pero antes de que el sujeto haya desarrollado síntomas de la enfermedad. En algunas realizaciones, la administración de un tratamiento todavía está ocurriendo cuando comienza la administración del segundo tratamiento, de modo que hay superposición. En algunas realizaciones, el primer y segundo tratamientos se inician al mismo tiempo. Estos tipos de administración se denominan a veces en el presente documento como administración "simultánea", "concurrente" o "concomitante". En otras realizaciones, la administración de un tratamiento finaliza antes de que comience la administración del segundo tratamiento. Este tipo de administración a veces se denomina en el presente documento administración "sucesiva" o "secuencial".

En algunas realizaciones, los dos tratamientos (por ejemplo, al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y un inhibidor de puntos de control) se incluyen en la misma composición. Dichas composiciones se pueden administrar en cualquier forma apropiada y por cualquier vía adecuada. En otras realizaciones, los dos tratamientos (por ejemplo, al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y un inhibidor

de puntos de control) se administran en composiciones separadas, en cualquier forma apropiada, y por cualquier vía adecuada. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y una composición que comprende un inhibidor de puntos de control pueden administrarse de forma simultánea o secuencial, en cualquier orden en diferentes momentos; en cualquier caso, deben administrarse lo suficientemente cerca en el tiempo como para proporcionar el efecto terapéutico o profiláctico deseado.

En realizaciones de administración simultánea o secuencial, el tratamiento puede ser más eficaz debido a la administración combinada. En algunas realizaciones, el primer tratamiento es más eficaz, por ejemplo, se observa un efecto equivalente con menos del primer tratamiento (por ejemplo, con una dosis más baja), de lo que se vería si el primer tratamiento se administrara en ausencia del segundo tratamiento. En algunas realizaciones, el primer tratamiento es más eficaz, de manera que la reducción de un síntoma, u otro parámetro asociado con la enfermedad o trastorno, es mayor que lo que se observaría con el primer tratamiento administrado en ausencia del segundo tratamiento. En otras realizaciones, se observa una situación análoga con el segundo tratamiento. En algunas realizaciones, el beneficio de la terapia de combinación (por ejemplo, el efecto sobre al menos un síntoma o el riesgo/tasa de progresión de la enfermedad) es aditivo. En algunas realizaciones, el beneficio de la terapia de combinación es superaditivo.

En algunas realizaciones, la presente divulgación

proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite y/o un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico, administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; y al menos una terapia adicional (por ejemplo, una terapia con inhibidores de puntos de control, una citocina o análogo de citocina, una vacuna de neoantígeno, CAR-T). En algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, induce al menos un neoantígeno y/o una respuesta de linfocitos T. En algunas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, induce una respuesta inmunitario de ARN bicatenario. En algunas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, induce la muerte celular inmunógena. En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional puede comprender al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco terapias adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente

aceptables de cualquiera de los anteriores, puede administrarse en combinación con dos terapias de puntos de control, es decir, usando dos inhibidores de puntos de control diferentes. En algunas realizaciones, al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, puede administrarse en combinación con una terapia con inhibidores de puntos de control y una vacuna de neoantígeno.

En algunas realizaciones de terapia de combinación, la cantidad administrada del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o la al menos una terapia adicional se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, con respecto a una dosificación estándar de al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o la al menos una terapia adicional se administra al menos un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 % menos frecuentemente, con respecto a un régimen de dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los

anteriores, y/o la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la cantidad y/o dosificación administrada del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o la al menos una terapia adicional dan como resultado una menor toxicidad sistémica y/o una mejor tolerancia.

En algunas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se inicia antes de la administración de la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se inicia después de la administración de la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se inicia concurrentemente con la administración de la al menos una terapia adicional.

En algunas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se repite al

menos una vez después de la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, usada para la administración repetida se reduce con respecto a la cantidad usada para la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores usada para la administración repetida se reduce con respecto a una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores usada para la administración repetida se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, con respecto a una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas realizaciones, la administración de la al menos una terapia adicional se repite al menos una vez después de la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para la administración repetida, se reduce

con respecto a la cantidad utilizada para la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para la administración repetida, se reduce con respecto a una dosificación estándar de la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para la administración repetida, se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, con respecto a una dosificación estándar de la al menos una terapia adicional.

En algunas realizaciones, la administración repetida de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, es concurrente con la administración repetida de la al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la administración repetida de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, es secuencial o escalonada con la administración repetida de la al menos una terapia adicional.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita y/o un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; y una terapia con inhibidores de puntos de control. En algunas

realizaciones, la terapia con inhibidores de puntos de control comprende administrar al menos un inhibidor de puntos de control. En algunas realizaciones, el sujeto es intolerante, no responde o responde mal al menos a un inhibidor de puntos de control cuando se administra en solitario. En algunas realizaciones, se puede considerar que un sujeto no responde o responde mal al menos a un inhibidor de puntos de control según se determina usando, por ejemplo, los Criterios de respuesta relacionados con la inmunidad (irRC) y/o los Criterios de evaluación de respuesta relacionados con la inmunidad en tumores sólidos (irRECIST). Véanse, por ejemplo, Wolchok *et al.* (2009) Clin Cancer Res. 15(23):7412-20; Bohnsack *et al.* "Adaptation of the Immune-Related Response Criteria:irRECIST" (Abstract 4958) ESMO 2014. Los criterios ejemplares pueden incluir los utilizados en la técnica para definir cuándo los tumores en pacientes con cáncer mejoran ("responden"), permanecen iguales ("se estabilizan"), o empeorar ("avanzan") durante el tratamiento, cuando el tratamiento que se está evaluando es un fármaco inmunoncológico (por ejemplo, un inhibidor de puntos de control). En algunas realizaciones, un sujeto puede considerarse intolerante al menos a un inhibidor de puntos de control si el sujeto presenta uno o más de un evento adverso (grado 2+) identificado para el inhibidor de puntos de control respectivo (por ejemplo, ipilimumab). En algunas realizaciones, por ejemplo, un sujeto puede considerarse intolerante al tratamiento con ipilimumab si el sujeto presenta uno o más eventos adversos elegidos entre enterocolitis, hepatitis, dermatitis (incluida necrólisis epidérmica tóxica), neuropatía y endocrinopatía (Suplemento de etiqueta de la FDA de Yervoy® (ipilimumab), 2018).

En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de

control está dirigido a PD1/PDL1, CTLA4, OX40, CD40, LAG3, TIM3, GITR, y/o KIR. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a CTLA4, OX40, CD40, y/o GITR. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control se dirige con un anticuerpo inhibidor u otra molécula inhibidora similar. En algunas otras realizaciones, el inhibidor de puntos de control se dirige con un anticuerpo agonista u otra molécula agonista similar. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control comprende un inhibidor de la vía del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA4). En algunas realizaciones, el inhibidor de CTLA4 es un anticuerpo anti-CTLA4. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CTLA4 es ipilimumab. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control comprende un inhibidor de la vía de muerte programada 1 (PD1). En algunas realizaciones, el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PD1. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD1 es nivolumab. En algunas realizaciones, el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PDL1. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PDL1 es atezolizumab. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control comprende un inhibidor de CTLA4 y un inhibidor de PD1. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a OX40. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a CD40. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control está dirigido a GITR. En algunas realizaciones, el beneficio de la terapia de combinación (por ejemplo, el efecto sobre al menos un síntoma o el riesgo/tasa de progresión de la enfermedad) con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales

farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y un inhibidor de puntos de control (por ejemplo, un anticuerpo o molécula dirigida a CTLA4, PD1/PDL1, OX40, CD40, y/o GITR) es aditivo. En algunas realizaciones, el beneficio de la terapia de combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y un inhibidor de puntos de control (por ejemplo, un anticuerpo o molécula dirigida a CTLA4, PD1/PDL1, OX40, CD40, y/o GITR) es superaditivo (es decir, sinérgico).

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita y/o un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; y una terapia con citocinas o análogos de citocinas. En algunas realizaciones, la terapia con citocinas o análogos de citocinas comprende administrar al menos una citocina o análogo de citocina. En algunas realizaciones, el sujeto es intolerante, no responde o responde mal al menos a una citocina o análogo de citocina cuando se administra en solitario.

En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina comprenden un potenciador de linfocitos T. En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina comprenden IL-2, IL-10, IL-12, IL-15, IFNγ, y/o TNFα. En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina

comprenden IL-2, IL-10, IL-12, y/o IL-15. En algunas realizaciones, la administración de la citocina o análogo de citocina mejora el cebado de linfocitos T tras la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores debido a la inducción y presentación de neoantígenos.

En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina comprenden IL-2. En algunas realizaciones, IL-2 estimula las señales a las células efectoras promoviendo su expansión (Rosenberg (2014) J Immunol. 192(12):5451-8). En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina comprenden IL-10. En algunas realizaciones, IL-10 estimula el cebado y la activación de linfocitos T CD8+ (Mumm *et al.* (2011) Cancer Cell 20(6):781-96). En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina comprenden IL-12. En algunas realizaciones, IL-12 une las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas para estimular el cebado específico de antígeno y el direccionamiento (Tugues *et al.* (2015) Cell Death Differ. 22(2):237-46). En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina comprenden IL-15. En algunas realizaciones, IL-15 estimula el cebado y/o la activación de los linfocitos T efectores (CD8). En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina comprenden IFNγ. En algunas realizaciones, IFNγ complementa la secreción de linfocitos T efectores de IFNγ. En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina comprenden TNFα. En algunas realizaciones, TNFα complementa la secreción de linfocitos T efectores de TNFα.

En algunas realizaciones, una dosis inicial de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto

elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra a un sujeto para desencadenar el corte y empalme aberrante y la producción de péptidos de neoantígeno. Después de un periodo de tiempo para permitir la producción de proteínas y la presentación de antígenos, en algunas realizaciones, a continuación, se administra al sujeto una dosis inicial de una citocina o análogo de citocina para estimular y/o mejorar el cebado y la expansión de los linfocitos T efectores. En algunas realizaciones, el periodo de espera entre dosis de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y una citocina o análogo de citocina es de aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, o aproximadamente 7 días. En algunas realizaciones, el periodo de espera es entre aproximadamente 3 días y aproximadamente 5 días. En algunas realizaciones, la citocina o el análogo de citocina es IL-2, IL-10, IL-12, IL-15, IFNγ, y/o TNFα. En algunas realizaciones, el beneficio terapéutico de combinación del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y una citocina o análogo de citocina, puede ser aditivo o superaditivo.

En algunas realizaciones, después de un periodo para permitir el cebado y expansión de linfocitos T, a continuación, al sujeto se le administra una segunda dosis o posterior de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I,

compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, para desencadenar la representación de péptidos de neoantígeno. En algunas realizaciones, el periodo de espera entre una dosis inicial de una citocina o análogo de citocina y una segunda dosis o posterior de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, es de aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, o aproximadamente 5 semanas. En algunas realizaciones, el periodo de espera es de aproximadamente 3 semanas. En algunas realizaciones, las dosis posteriores de la citocina o análogo de citocina pueden administrarse, por ejemplo, intercaladas entre dosis posteriores de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Después de una segunda dosis o posterior de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en algunas realizaciones, el sistema inmunitario puede interactuar con las células tumorales presentadoras de neoantígeno y/o provocar la muerte de los linfocitos tumorales. En algunas realizaciones, la dosificación de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, después de este

régimen de tratamiento inicial ejemplar puede ser pulsátil, es decir, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se puede dosificar a intervalos (por ejemplo, aproximadamente cada 4 semanas, aproximadamente cada 5 semanas, aproximadamente cada 6 semanas) para permitir la presentación de antígenos, la activación de los linfocitos T y/o la destrucción de las células tumorales, y/o la recuperación de la población de linfocitos T de memoria.

En algunas realizaciones, el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 150 mutaciones o menos. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 100 mutaciones o menos. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 50 mutaciones o menos. En algunas realizaciones, el sujeto tiene o se sospecha que tiene un trastorno neoplásico, por ejemplo, una neoplasia hematológica o un tumor sólido. En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica se elige entre una neoplasia de linfocitos B, una leucemia, un linfoma, y un mieloma. En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica se elige entre leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el tumor sólido se elige entre cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de útero, carcinoma del conducto salival, melanoma, cáncer de colon, y cáncer de esófago. En algunas realizaciones, el tumor sólido se elige entre cáncer de mama HER2 positivo, adenocarcinoma gástrico, y cáncer de próstata.

En algunas realizaciones, el sujeto necesita un método para tratar el cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer

es una neoplasia hematológica o un tumor sólido. En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica se elige entre una neoplasia de linfocitos B, una leucemia, un linfoma, y un mieloma. En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica se elige entre leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el tumor sólido se elige entre cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de útero, carcinoma del conducto salival, melanoma, cáncer de colon, y cáncer de esófago. En algunas realizaciones, el tumor sólido se elige entre cáncer de mama HER2 positivo, adenocarcinoma gástrico, y cáncer de próstata.

En algunas realizaciones, un paciente que tiene un cáncer, como se describe en el presente documento, puede tratarse con una combinación de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y una vacuna de neoantígeno. Sin quedar ligado por la teoría, las vacunas, utilizadas en solitario o en combinación con moléculas de inhibidor de puntos de control inmunes (ICI), se han mostrado prometedoras en los primeros ensayos (Ott *et al.* (2017) Nature 547(7662):217-21; Sahin *et al.* (2017) Nature 547(7662):222-6), pero generalmente requieren la secuenciación de las mutaciones tumorales del paciente (Ott *et al.* (2017) Nature 547(7662):217-21; Aldous y Dong (2018) Bioorg. Med. Chem. 26(10):2842-9). Como tal, las vacunas a menudo dependen de un número suficiente de mutaciones no sinónimas que son antigénicas. En general, los tumores con una carga mutacional muy baja proporcionan pocos antígenos candidatos, y aquellos con crecimiento rápido proporcionan un tiempo limitado para identificar y

producir vacunas específicas para el paciente.

Hasta la fecha, los intentos de desarrollar vacunas que sean ampliamente inmunógenas en un gran porcentaje de pacientes se han centrado en proteínas que están mutadas frecuentemente, sobreexpresadas ectópicamente, o amplificadas, y/o que existen como proteínas "propias" dentro del organismo. Además, estas proteínas a menudo se expresan en tejidos inmunológicamente restringidos (por ejemplo, marcadores neuronales expresados en tipos de tumores neuroendocrinos), mientras que otras pueden expresarse normalmente durante la embriogénesis (por ejemplo, antígenos oncofetales). Por lo tanto, la utilidad de las vacunas que utilizan dichas proteínas como antígenos, a menudo se limita a linajes o subconjuntos tumorales específicos en los que se presentan uno o más de los antígenos. La utilidad de la vacuna también debería confirmarse mediante la secuenciación de muestras de tumores de pacientes, lo que puede llevar mucho tiempo.

Además, si estos antígenos existen como proteínas "propias", el sistema inmunitario probablemente estaría preparado para reconocerlas como "propias" y, por lo tanto, no respondería. O, como alternativa, si el sistema inmunitario puede montar una respuesta efectora a estos antígenos, puede provocar efectos secundarios en el lado específico en los tejidos donde se puede expresar el antígeno. En ambos casos, uno de los desafíos clave es que la mayoría de los péptidos antigénicos se derivan de genes "pasajeros" (es decir, genes que están mutados o amplificados en el curso de la tumorigénesis, pero que no desempeñan un papel crítico en la supervivencia continuada o la proliferación del propio tumor). Como tal, estos genes pueden silenciarse sin consecuencias significativas para la

progresión tumoral y, por lo tanto, permitirán que un tumor "escape" de una respuesta inmunitaria contra estos antígenos. Sin desear quedar ligando a la teoría, este mecanismo puede desempeñar un papel en la evolución del tumor, donde las mutaciones aleatorias que son fuertemente antigénicas a menudo se "seleccionan contra" por el tumor durante las primeras etapas de la tumorigénesis (Dunn *et al.* (2004) Annu. Rev. Immunol. 22:329-60).

Además, cierta evidencia también indica que la presentación crónica de antígenos y la estimulación inmune pueden conducir a la anergia y el agotamiento de las células inmunes (Pardoll (2012) Nat. Rev. Cancer 12(4):252-64). Estos fenotipos son la base del fundamento terapéutico detrás de los tratamientos actuales con ICI, ya que se ha demostrado que un ICI reprime el fenotipo de células inmunes agotadas (α-PD1/PD-L1) o facilita respuestas de células inmunes adicionales (α-CTLA4). En particular, con la terapia α-CTLA4, se ha informado que un cierto subconjunto de pacientes exhibe eventos adversos graves relacionados con el sistema inmunitario que pueden atribuirse a la promoción de la activación de los linfocitos T y una ruptura de los mecanismos de tolerancia inmunitaria que restringen las respuestas inmunitarias autorreactivas.

Ambos enfoques (es decir, desencadenar o mejorar las respuestas inmunitarias *de novo* a los neoantígenos o desreprimir la anergia o el agotamiento de las respuestas inmunitarias existentes) están vinculados a una activación inmunitaria crónica. Como tal, estos enfoques son sensibles a la anergia, la edición, y otros mecanismos mediados por tumores diseñados para suprimir el compromiso inmunológico.

Por el contrario, el tratamiento con al menos un

compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, puede inducir una respuesta inmunitaria a secuencias novedosas que representan neoantígenos. En algunas realizaciones, la presentación de neoantígenos proporciona el sistema inmunitario adaptativo dianas más divergentes con las que acoplarse y activarse. En algunas realizaciones, la capacidad de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, para inducir de forma precisa el corte y empalme alternativo y los neoantígenos resultantes puede reducir el riesgo de fatiga del sistema inmunitario debido a la exposición crónica a neoantígenos inducidos por mutaciones, y/o limitar la capacidad de las células tumorales para adaptarse con el fin de evadir la terapia. En algunas realizaciones, la administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores en combinación con una vacuna de neoantígeno mejora la respuesta inmunitaria a los neoantígenos producidos por el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se administra

antes, durante, o después de la vacunación. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o la vacuna, pueden administrarse una vez o más de una vez durante el curso del tratamiento. En algunas realizaciones, la vacuna se administra una vez y el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se administra más de una vez durante el curso de tratamiento. En algunas realizaciones, la vacuna se administra una vez y después se administran uno o más refuerzos durante el curso del tratamiento.

Como se usa en el presente documento, el término "vacuna de neoantígeno" se refiere a una muestra combinada de uno o más péptidos o ARNm de neoantígeno inmunógeno, por ejemplo, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, o más péptidos de neoantígeno. El término "vacuna" se refiere a una composición para generar inmunidad para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad (por ejemplo, un trastorno neoplásico, por ejemplo, una neoplasia hematológica o un tumor sólido). Por consiguiente, las vacunas son medicamentos que comprenden agentes inmunógenos y están destinados a ser utilizados en seres humanos o animales para generar defensas inmunitarias específicas y sustancias protectoras después de la vacunación. Una vacuna de neoantígeno puede incluir adicionalmente un vehículo, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en el presente documento, el término

"inmunógeno" se refiere a cualquier agente o composición que pueda provocar una respuesta inmunitaria, por ejemplo, una respuesta de linfocitos T. La respuesta inmunitaria puede ser mediada por anticuerpos o por células, o ambos.

En algunas realizaciones, a un paciente se le administra al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y después se le administra una vacuna de péptido o ARNm de neoantígeno conocido para potenciar la respuesta inmunitaria a los neoantígenos producidos por el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas otras realizaciones, a un paciente se le administra al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y se criba para determinar los neoantígenos producidos por el tratamiento. Posteriormente, uno o más de estos neoantígenos se utilizan para crear una vacuna personalizada que se administra al paciente. En cualquiera de estas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o vacunas de péptido o ARNm pueden administrarse al paciente una vez o repetidamente.

En algunas realizaciones, se puede identificar un neoantígeno adecuado para una vacuna cribando un panel de transcritos con corte y empalme alterado y una expresión

robusta de una o más muestras tisulares en un paciente (por ejemplo, de una biopsia tumoral). En algunas realizaciones, se identifican secuencias de proteínas variantes en la muestra cribada basándose en la traducción a través de la unión de ARNm de corte y empalme aberrante mientras se conservan porciones de la secuencia de proteínas (hasta 12 aminoácidos) que flanquean los cambios de aminoácidos que abarcan la unión. En algunas realizaciones, estos fragmentos de péptidos que abarcan la unión se escanean en busca de unión de alta afinidad a los alelos de MHC1, por ejemplo, utilizando una herramienta tal como NetMHC1 (Nielsen *et al.* (2003) Protein Sci 12(5):1007-17; Andreatta y Neilsen (2016) Bioinformatics 32(4):511-7). Estos resultados permiten filtrar los neopéptidos con respecto a aquellos que se predice que son aglutinantes de alta afinidad para una composición única de alelos HLA de un paciente, así como el ensamblaje de grupos de neopéptidos que se predice que se unen ampliamente a los alelos HLA que están presentes con altas frecuencias en diferentes poblaciones (Maiers *et al.* (2007) Hum Immunol 68(9):779-88). En algunas realizaciones, a continuación, los neopéptidos identificados se formulan como una vacuna, por ejemplo, mediante conjugación con un vehículo o adyuvante adecuados (Ott *et al.* (2017) Nature 547(7662):217-21), o para administración como un ARNm (Sahin *et al.* (2017) Nature 547(7662):222-6).

En algunas realizaciones, el neoantígeno seleccionado se basa en un cribado de la respuesta tumoral de un paciente individual al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores para identificar

uno o mas neoantígenos resultantes del tratamiento para usar en una vacunación posterior. En otras realizaciones, se elige un neoantígeno, por ejemplo, basándose en el cribado de un panel de muestras de diferentes pacientes, para identificar neoantígenos comunes producidos por el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y a continuación se usa como una vacuna universal para futuros pacientes.

Sin quedar ligado por la teoría, en algunas realizaciones, el uso de una vacuna de neoantígeno universal evitaría la necesidad de secuenciar y analizar el estado de mutación único del tumor de cada paciente porque los neoantígenos elegidos no dependen de la mutación del tumor, sino que imitan a un neoantígeno producido por al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y generalmente se reconocen por el organismo como extraños. Además, en algunas realizaciones, el uso de una vacuna de neoantígeno puede ser particularmente eficaz, ya que las células tumorales de un paciente pueden ser más propensas a mutar para no producir uno o más neoantígenos que dependan de la mutación tumoral, en comparación con las que imitan un neoantígeno producido por al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Esto puede permitir la formulación de una vacuna a granel que sería ampliamente inmunógena en un gran porcentaje de pacientes, acelerando el inicio de un régimen

de tratamiento. Los pacientes pueden ser vacunados de acuerdo con los programas descritos en el presente documento y, antes de completar la vacunación, podrían ser tratados adicionalmente con al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, por ejemplo, para inducir la expresión de los péptidos de neoantígeno. En algunas realizaciones, a los pacientes se les puede administrar al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, antes, al mismo tiempo, o después de la vacunación. En algunas realizaciones, a los pacientes se les administra al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se criban para uno o más neoantígenos encontrados en un panel de neoantígenos universales, y se vacunan con una vacuna de neoantígeno universal que comprende al menos un neoantígeno universal identificado en el sujeto. En algunas realizaciones, a los pacientes se les puede administrar al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores una vez o más de una vez después de la vacunación. El al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o la vacuna, pueden administrarse una vez o más de una vez durante el

curso del tratamiento.

En algunas realizaciones, una vacuna puede comprender uno o más de un péptido o ARNm de neoantígeno. En algunas realizaciones, una vacuna puede comprender uno o más de un péptido de neoantígeno largo. Dichos péptidos de neoantígeno "largos", en algunas realizaciones, experimentan una internalización, procesamiento, y presentación cruzada eficientes en células presentadoras de antígeno profesionales, tales como células dendríticas. De manera similar, se ha demostrado que los péptidos de vacuna largos, en otros contextos, inducen linfocitos T citotóxicos en seres humanos (Melief y van der Burg (2008) Nat Rev Cancer 8(5):351-60). En algunas realizaciones, un péptido de neoantígeno se extiende para comprender la propia secuencia de péptidos de neoantígeno además de las secuencias de aminoácidos flanqueantes. En algunas realizaciones, la secuencia de péptidos extendida facilita la captación de proteína por las células presentadoras de antígeno, por ejemplo, células dendríticas. En algunas realizaciones, la secuencia de péptidos extendida permite una presentación de antígeno eficaz y un cebado de linfocitos T en modelos con diferentes isotipos de HLA. En algunas realizaciones, un péptido de neoantígeno más largo y/o una secuencia peptídica extendida exhibe un aumento de la captación por las células presentadoras de antígeno (por ejemplo, células dendríticas), un aumento de la presentación de antígeno, y/o un aumento del cebado de linfocitos T, en comparación con un péptido de neoantígeno más corto y/o una secuencia peptídica más corta (por ejemplo, una secuencia peptídica de menos de aproximadamente 10 o menos de aproximadamente 5 aminoácidos de longitud). En algunas realizaciones, un péptido de

neoantígeno largo varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, un péptido de neoantígeno largo varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, un péptido de neoantígeno largo varía de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud.

En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica no se solapa ni consiste exclusivamente en la secuencia peptídica canónica (por ejemplo, cualquiera de las secuencias peptídicas canónicas ejemplares subrayadas en la Tabla 13).

Las secuencias de aminoácidos de péptidos de neoantígeno largos ejemplares se exponen en la Tabla 13.

Estos péptidos de neoantígeno ejemplares se generan después de la administración de ADC que contienen moduladores de corte y empalme de pladienolidas, sin embargo, dado el mecanismo de acción similar (es decir, mecanismos similares de modulación de corte y empalme), se pueden producir péptidos de neoantígeno similares mediante compuestos elegidos entre compuestos de Fórmula I,

compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Tabla 12. Neopéptidos

Neopéptido		SEQ ID NO	Unión (HG19)	Gen	Tipo de evento	Observado en
1	SPTLPPRSL	1	chr12: 49663470-49663610:+	TUBA1C	Retención de intrón	H1568
2	HPSIKRGLSSL	2	chr12: 42729776-42781257:+	PPHLN1	Salto de exón	H1568
3	LLLPHHVL	3	chr12: 49663470-49663610:+	TUBA1C	Retención de intrón	H1568
4	RTAPGVRPPF	4	chr14: 35182767-35183743:-	CFL2	Retención de intrón	H1568
5	RPQKSIQAL	5	chr10: 28822963-28823162:+	WAC	Retención de intrón	H1568

6	APAPPPLPA	6	chr17:80009840-80011149:+	GPS1	Retención de intrón	H1568
7	RPRPSFPVSL	7	chr7:55087058-55134942:+	EGFR	Retención de intrón	H1568
8	RPKHGDGFSL	8	chr11:57472287-57472444:-	MED19	Retención de intrón	H1568
9	GPAPGKTGL	9	chr7:75932393-75933118:+	HSBP1	Retención de intrón	H1568
10	EAARKGNSL	10	chr1:53480715-53504588:+	SCP2	Salto de exón	H1568
11	RIKEKIEEL	11	chr9:72897499-72912881:+	SMC5	Salto de exón	H1568
12	EIKKRFRQF	12	chr1:2853186	DNAJC8	Salto de exón	H1568

			0-285414 50:-			
13	HESAAMAET	13	chr11: 102272 937-102323 254:-	TMEM123	Salto de exón	HCC1954
14	ALKLKQVGV	14	chr1:1536109 24-153617 539:+	CHTOP	Salto de exón	H1568
15	DLKKRHITF	15	chr13: 413234 17-413310 08:-	MRPS31	Salto de exón	H1568
16	DVKRNDIAM	16	chr1:4121327 7-412188 22:+	NFYC	Salto de exón	H1568
17	IPSDHILTPA	17	chr6:1497189 00-149720 239:+	TAB2	Salto de exón	H1568
18	TVFSTSSLK	18	chr11: 611976 54-612134	SDHAF2	Salto de exón	H1568

			12:+			
19	ITSCLLNF	19	chr5:137892555-137893090:-	HSPA9	Retención de intrón	H1568
20	RASPVRGQL	20	chr7:7567754-75677893:+	MDH2	Retención de intrón	H1568
21	VVRKPVIAL	21	chr1:3692358-36929406:-	MRPS15	Salto de exón	H1568
22	LLSEKKKIS	22	chr6:3175062-31750872:-	VARS	Retención de intrón	H1568
23	APASKPRPRL	23	chr19:3573798-3574380:+	HMG20B	Retención de intrón	H1568
24	RYGQLSEKF	24	chr19:33076813-33078158:+	PDCD5	Salto de exón	HCC1954

25	VYISNVSKL	25	chr3:53920961-53925796:-	SELK	Salto de exón	HCC1954
26	LPTKETPSF	26	chr2:85133241-85133394:+	TMSB10	Alt 3'ss	HCC1954
27	GEAPPPPPA	27	chr17:80223672-80231181:-	CSNK1D	Retención de intrón	HCC1954
28	LEEISKQEI	28	chr17:27804724-27807385:+	TAOK1	Salto de exón	HCC1954
29	IYNHITVKI	29	chr4:2886393-2896308:+	ADD1	Salto de exón	HCC1954

Las secuencias de proteínas de los veintinueve neopéptidos enumerados en la Tabla 12 se pueden extender. La secuencia de proteína extendida incorpora tanto la propia secuencia de neopéptidos como las secuencias de aminoácidos flanqueantes. La secuencia de proteína extendida facilita mejor la captación de proteína por las células dendríticas y permite la presentación de antígenos

y el cebado de linfocitos T en modelos con diferentes isotipos de HLA. Las secuencias de aminoácidos de los veintinueve neopéptidos extendidos se exponen en la Tabla 13.

Tabla 13. Secuencias de aminoácidos de neopéptidos extendidos

Gen	**SEQ ID NO**	**Secuencia de aminoácidos de neopéptidos extendida***
TUBA1C	30	VDLEPTVIGELTSVTQVRSQGAGTGGLSWGG SAGHSPTLPPRSLSLLLLPHHVLQMKFALAL TASSSTLSNSSQARKMLPITMPEGTTPLARR SLTSCWTEFASWLTSAPVFRASWFSTALVGE LVLGSPRCSWNVSQLIMARSPSWSSPFTRRP RFPQL
PPHLN1	31	APPRSHPSIKRGLSSL
CFL2	32	MVRRARWPGGRGEARKAPRTAPGVRPPF
WAC	33	WVNCLFVSGRAAAGGGGGGAVPPYLELAGPP FLLLTLIRIGLGRRSGRAGGRAGTQCGGERG PGFAAFRPLRPFRRLRVCAVCVRGSALGRSV GLPRGGAAGAPFSSSPAPHPRRVLCRCLLFL FFSCHDRRGDSQPYQVPAEAGVEGLEGAGGG REGLLLERRPQKSIQALRCNTSETSTADPLK IPGLVPLALSSKV
GPS1	34	MPLPVQVFNLQVTSRGRPGPPRPRAPRHWGR AEVEQGRGACARSRSGTLRAGPPRAARVGGC RAEGASPPWLRAAIGGRRAAPAPPPLPAAHG RGSRPPRR
EGFR	35	QPAQPRTGAPARRPRPRPSFPVSLRSAAPPT GTAGGTGRFVLRPGESGAGGGGDAWDTGLQA RRGTAAGTSGAPNRSQLSSLTFPAQLRRIGV SGRKPGAGGRLGPGSRTCAPRCLPRARRGPG AHPRGGRCPPAETALFREAEEGTQKYSLPSD

		PAGQAAF
MED19	36	FRLHTGPVSPVGGRRQMGRPKHGDGFSLQVCSFIMEQNG
HSBP1	37	GVVEITGEPPCSCRGEEEASRAGRAGGVRLKRGSRGPGELNVGPAPGKTGLLIPLLRNWECGSLLRALSAL
SCP2	38	KMGFPEAARKGNSL
SMC5	39	LEARIKEKIEELQQALI
DNAJC8	40	EIKKRFRQFKQAVYKQ
TMEM123	41	AHESAAMAETLQHVPS
CHTOP	42	NRPSVQAALKLKQVGV
MRPS31	43	KTDDLKKRHITFTLGCGIC
NFYC	44	MKLDEDVKRNDIAMAI
TAB2	45	NSISQIPSDHILTPALFITFMTILDL
SDHAF2	46	TVFSTSSLKLNQPQKYLKMKSWPC
HSPA9	47	AEEDRRKKVITSCLLNFNLSKAQS
MDH2	48	RSFSTSAQVGQTRGGLQAEAPRPGPRASPVRGQL
MRPS15	49	RGYVVRKPVIALSVKI
VARS	50	VDMDFGTGGQGAGPVGRGKDWSCTLAVHLLSEKKKISFSQIDRAWGGSQGTVLDKWGPGVVSELHPSAKEVSVGRNSVESLMTWAS
HMG20B	51	EKGSHEEEVRVPALSWGRPRAPAPASKPRPRLDLNCLWLRPQPIFLWKLRPRPVPAATPLTGPLPL
PDCD5	52	RYGQLSEKFNRRKVMDS
SELK	53	MVYISNVSKLCFSKM
TMSB10	54	NTLPTKETPSFLLNPHTSWVPRPHREAPRLRVGVAAPLQRPLPALHSH
CSNK1D	55	FGDIYLGEAPPPPPAARRPGPCGCQDQARSRKEVVAPAGSPRKSRHRRIVARTQRPLG
TAOK1	56	GSASDLLEEISKQEISF

ADD1	57	QLIYNHITVKINLQGD

* El subrayado indica aminoácidos derivados del marco abierto de lectura de transcrito canónico (es decir, la secuencia peptídica canónica).

Como se usa en el presente documento, una vacuna de péptidos o ARNm de neoantígeno incluye el uso de un fragmento de un péptido de neoantígeno o su ARNm codificante, siempre que ese fragmento conserve el potencial inmunógeno.

En algunas realizaciones, una vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido de neoantígeno. En algunas realizaciones, una vacuna de neoantígeno comprende al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 12, al menos 15, o al menos 20 péptidos de neoantígeno. En algunas realizaciones, el uno o más péptidos de neoantígeno varían de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el uno o más péptidos de neoantígeno varían de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el uno o más péptidos de neoantígeno varían de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los

anteriores; y una vacuna de neoantígeno. Una vacuna de neoantígeno puede ser, por ejemplo, una vacuna de neoantígeno de péptido o ARNm. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se administra antes de la administración de la vacuna de neoantígeno. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra después de la administración de la vacuna de neoantígeno. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra concurrentemente con la administración de la vacuna de neoantígeno. En algunas realizaciones, la administración del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se repite al menos una vez después de la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores usada para la administración repetida se reduce en comparación con la cantidad usada para la administración inicial.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona además una combinación que comprende al menos

un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; y una vacuna de neoantígeno (por ejemplo, una vacuna de neoantígeno universal) para su uso en el tratamiento de un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico. En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno es una vacuna de neoantígeno de péptido o ARNm. En algunas realizaciones, la combinación comprende además al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional comprende al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco terapias adicionales.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona además un método para tratar un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico (a) administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; (b) detectando uno o más neoantígenos en el sujeto después de la administración del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; (c) comparando el uno o más neoantígenos con un panel de neoantígenos universales; y (d) administrando al sujeto una vacuna de neoantígeno universal que comprende al menos un neoantígeno universal presente en el sujeto. En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno universal se administra en solitario o en combinación con al menos una terapia adicional. En algunas realizaciones, la al

menos una terapia adicional comprende al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco terapias adicionales.

En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional comprende la administración repetida del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, la administración repetida del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se inicia antes de la administración de la vacuna de neoantígeno universal. En algunas realizaciones, la administración repetida del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se inicia después de la administración de la vacuna de neoantígeno universal. En algunas realizaciones, la administración repetida del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se inicia concurrentemente con la administración de la vacuna de neoantígeno universal. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores usada para la administración repetida se reduce en comparación con la cantidad usada para la administración

inicial. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores usada para la administración inicial y/o repetida se reduce en comparación con una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores cuando se usa sin un tratamiento de vacuna. En algunas realizaciones, la cantidad del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, usada para la administración inicial y/o repetida se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, en comparación con una dosificación estándar del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas realizaciones, la al menos una terapia adicional comprende administrar un inhibidor de puntos de control (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de puntos de control ejemplares descritos en el presente documento). En algunas realizaciones, la administración del inhibidor de puntos de control se inicia antes de administración de la vacuna de neoantígeno universal y/o la administración repetida del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente

aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, la administración del inhibidor de puntos de control se inicia después de la administración de la vacuna de neoantígeno universal y/o la administración repetida del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, la administración del inhibidor de puntos de control se inicia concurrentemente con la administración de la vacuna de neoantígeno universal y/o la administración repetida del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, la administración del inhibidor de puntos de control se repite al menos una vez después de la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de puntos de control usada para administración repetida se reduce en comparación con la cantidad usada para la administración inicial. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de puntos de control usada para administración repetida se reduce en comparación con una dosificación estándar del inhibidor de puntos de control. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de puntos de control usada para la administración repetida, se reduce en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 %, o un 90 %, en comparación con una dosificación estándar del inhibidor de puntos de control. En algunas realizaciones, el sujeto es intolerante, no responde o responde mal al inhibidor de puntos de control cuando se administra en solitario.

También se proporcionan en el presente documento, en algunas realizaciones, vacunas de neoantígeno que comprenden al menos un péptido de neoantígeno o al menos un ARNm de neoantígeno. En algunas realizaciones, una vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido de neoantígeno. En algunas otras realizaciones, una vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno.

También se proporcionan en el presente documento, en algunas realizaciones, kits que comprenden al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; y una vacuna de neoantígeno (por ejemplo, una vacuna de neoantígeno universal). En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno es una vacuna de neoantígeno de péptido o ARNm. En algunas realizaciones, el kit comprende además uno o más componentes adicionales, incluyendo, pero sin limitación: instrucciones de uso; otros agentes, por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos adicionales; dispositivos, recipientes u otros materiales para preparar el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o una vacuna de neoantígeno para administración terapéutica; vehículos farmacéuticamente aceptables; y dispositivos, recipientes u otros materiales para administrar el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o una vacuna de neoantígeno a un paciente. Las instrucciones de uso pueden incluir orientación para aplicaciones terapéuticas,

incluyendo dosis sugeridas y/o modos de administración, por ejemplo, en un paciente que tiene o se sospecha que tiene un trastorno neoplásico. En algunas realizaciones, el kit contiene además instrucciones para uso terapéutico, por ejemplo, el uso del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y la vacuna de neoantígeno para tratar o prevenir un trastorno neoplásico en un paciente. En algunas realizaciones, el kit contiene además al menos un agente terapéutico adicional (por ejemplo, para administrar junto con el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y la vacuna de neoantígeno, por ejemplo, un inhibidor de puntos de control). En algunas realizaciones, el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y/o una vacuna de neoantígeno se formula como una composición farmacéutica.

En algunas realizaciones de los métodos y composiciones que se divulgan en el presente documento, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido de neoantígeno. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno varía de aproximadamente 15 a

aproximadamente 25 aminoácidos de longitud.

En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno comprende una o más de una secuencia de neoantígeno divulgada en el presente documento.

En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica no se solapa ni consiste exclusivamente en la secuencia peptídica canónica (por ejemplo, cualquiera de las secuencias peptídicas canónicas ejemplares subrayadas en la Tabla 13).

En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una secuencia de neoantígeno específica del sujeto. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una vacuna de neoantígeno personalizada para el sujeto. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es capaz de unirse al menos a un alelo HLA expresado en el sujeto.

En algunas otras realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una secuencia de neoantígeno universal. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una vacuna de neoantígeno universal. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es capaz de unirse al menos a un alelo HLA expresado en al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, o al menos el 45 % de los sujetos en una población de sujetos que padecen el

trastorno neoplásico. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es capaz de provocar una respuesta de linfocitos T contra un tumor presente en al menos el 1 %, al menos el 5 % o al menos el 10 % de una población de sujetos que padecen el trastorno neoplásico.

En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno se ha identificado secuenciando al menos un péptido de neoantígeno inducido en el sujeto administrando una cantidad terapéuticamente eficaz del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno comprende una secuencia de neoantígeno inducida al poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad eficaz del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, la célula neoplásica está presente en un cultivo celular *in vitro*. En algunas realizaciones, la célula neoplásica se obtiene del sujeto. En algunas realizaciones, la célula neoplásica está presente en el sujeto.

En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido o ARNm de neoantígeno y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, un péptido o ARNm de neoantígeno puede estar unido a un vehículo adecuado para ayudar a provocar una respuesta inmunitaria. Los vehículos ejemplares para unirse a agentes inmunógenos (por ejemplo, un péptido o ARNm de neoantígeno) incluyen albúminas de suero, hemocianina de

lapa californiana, moléculas de inmunoglobulina, tiroglobulina, ovoalbúmina, toxoide tetánico, o un toxoide de otras bacterias patógenas, tales como difteria, *E. coli*, cólera, o *H. pylori*, o un derivado de toxina atenuada. Otros vehículos para estimular o potenciar una respuesta inmunitaria incluyen citocinas tales como IL-1, IL-1α y β, péptidos, IL-2, γINF, IL-10, GM-CSF y quimiocinas, tales como M1P1α y β y RANTES. Los agentes inmunógenos también se pueden unir a péptidos que mejoran el transporte a través de los tejidos, como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 97/17613 y WO 97/17614. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable se elige entre un péptido, una albúmina de suero, una hemocianina de lapa californiana, una inmunoglobulina, una tiroglobulina, una ovoalbúmina, un toxoide o un derivado de toxoide atenuado, una citocina y una quimiocina.

En algunas realizaciones, el péptido o ARNm de neoantígeno puede estar unido al vehículo farmacéuticamente aceptable. Los agentes inmunógenos se pueden unir a los vehículos mediante entrecruzamiento químico. Las técnicas para unir un péptido inmunógeno a un vehículo incluyen la formación de enlaces disulfuro usando 3-(2-piridil-tio)propionato de N-succinimidilo (SPDP) y 4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato de succinimidilo (SMCC) (si el péptido carece de un grupo sulfhidrilo, éste puede proporcionarse mediante la adición de un residuo de cisteína). Estos reactivos crean un enlace disulfuro entre ellos mismos y el péptido cisteína reside en una proteína y un enlace amida a través del épsilon-amino en una lisina, u otro grupo amino libre en otros aminoácidos. Se describen una diversidad de dichos agentes formadores de disulfuro/amida en Jansen *et al.* ((1982) Immun Rev.

62:185). Otros agentes de acoplamiento bifuncionales forman un enlace tioéter en lugar de un enlace disulfuro. Muchos de estos agentes formadores de tioéter están disponibles comercialmente e incluyen ésteres reactivos de ácido 6-maleimidocaproico, ácido 2-bromoacético y ácido 2-yodoacético, ácido 4-(N-maleimido-metil)ciclohexano-1-carboxílico. Los grupos carboxilo pueden activarse combinándolos con succinimida o sal sódica del ácido 1-hidroxil-2-nitro-4-sulfónico. En algunas realizaciones, el péptido de neoantígeno y el vehículo farmacéuticamente aceptable se unen covalentemente mediante un enlazador.

El neoantígeno y otros péptidos inmunógenos de este tipo también se pueden expresar como proteínas de fusión con vehículos. El péptido inmunógeno se puede unir en el extremo amino, el extremo carboxilo, o en cualquier sitio dentro del péptido (internamente) al vehículo. En algunas realizaciones, pueden estar presentes múltiples repeticiones del péptido inmunógeno en la proteína de fusión. En algunas realizaciones, el péptido de neoantígeno y el vehículo farmacéuticamente aceptable se expresan como una proteína de fusión.

En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido de neoantígeno, o su ARNm codificante, y un diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido de neoantígeno, o su ARNm codificante, y un adyuvante farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un adyuvante como se describe en el presente documento).

En algunas realizaciones de los métodos y composiciones que se divulgan en el presente documento, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno. En algunas realizaciones, el al menos un ARNm

de neoantígeno codifica una o más de una secuencia de neoantígeno.

En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno y/o la porción antigénica no se solapa ni consiste exclusivamente en la secuencia peptídica canónica (por ejemplo, cualquiera de las secuencias peptídicas canónicas ejemplares subrayadas en la Tabla 13).

En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una secuencia de neoantígeno específica del sujeto. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una vacuna de neoantígeno personalizada para el sujeto. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es capaz de unirse al menos a un alelo HLA expresado en el sujeto.

En algunas otras realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una secuencia de neoantígeno universal. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es una vacuna de neoantígeno universal. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es capaz de unirse al menos a un alelo HLA expresado en al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, o al menos el 45 % de

los sujetos en una población de sujetos que padecen el trastorno neoplásico. En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno es capaz de provocar una respuesta de linfocitos T contra un tumor presente en al menos el 1 %, al menos el 5 % o al menos el 10 % de una población de sujetos que padecen el trastorno neoplásico.

En algunas realizaciones, la secuencia de neoantígeno se ha identificado secuenciando al menos un ARNm de neoantígeno inducido en el sujeto administrando una cantidad terapéuticamente eficaz del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, el al menos un ARNm de neoantígeno comprende una secuencia de neoantígeno inducida al poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad terapéuticamente eficaz del al menos un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, la célula neoplásica está presente en un cultivo celular *in vitro*. En algunas realizaciones, la célula neoplásica se obtiene del sujeto. En algunas realizaciones, la célula neoplásica está presente en el sujeto.

En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el al menos un ARNm de neoantígeno está unido al vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable se elige entre un péptido, una albúmina de suero, una hemocianina de lapa

californiana, una inmunoglobulina, una tiroglobulina, una ovoalbúmina, un toxoide o un derivado de toxoide atenuado, una citocina y una quimiocina.

En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno y un diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno, y un adyuvante farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un adyuvante como se describe en el presente documento).

En algunas realizaciones, el ARNm de neoantígeno se encapsula por un agente encapsulante. En algunas realizaciones, el agente encapsulante protege el ARNm del neoantígeno de la degradación y mejora la administración de la vacuna (McNamara *et al.* (2015) J Immunol Res. 2015:794528). En algunas realizaciones, el agente encapsulante es un liposoma. En algunas realizaciones, el liposoma es un liposoma catiónico tal como cloruro de N-[1-(2,3-dioleoloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio 1 (DOTAP). En algunas realizaciones, el agente encapsulante es una nanopartícula. En algunas realizaciones, la nanopartícula protege el ARNm del neoantígeno de la degradación de la nucleasa y/o mejora la captación celular y/o la eficiencia de administración. En algunas realizaciones, la nanopartícula puede genomanipularse para que sea completamente degradable. En algunas realizaciones, la nanopartícula es una nanopartícula biodegradable con estructura de núcleo-coraza con un núcleo de poli-(b-amino éster) (PBAE) sensible al pH envuelto por una coraza de fosfolípido (Su *et al.* (2011) Mol Pharm. 8(3):774-87). En algunas realizaciones, dichas nanopartículas son particularmente eficientes en la administración de ARNm *in*

vivo y provocan una respuesta inmunitaria antitumoral.

En algunas realizaciones, el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 150 mutaciones o menos. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 100 mutaciones o menos. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 50 mutaciones o menos. En algunas realizaciones, el sujeto tiene o se sospecha que tiene un trastorno neoplásico, por ejemplo, una neoplasia hematológica o un tumor sólido. En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica se elige entre una neoplasia de linfocitos B, una leucemia, un linfoma, y un mieloma. En algunas realizaciones, la neoplasia hematológica se elige entre leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el tumor sólido se elige entre cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de útero, carcinoma del conducto salival, melanoma, cáncer de colon, y cáncer de esófago. En algunas realizaciones, el tumor sólido se elige entre cáncer de mama HER2 positivo, adenocarcinoma gástrico, y cáncer de próstata.

Como se usa en el presente documento, "adyuvante" se refiere a una sustancia que es capaz de aumentar, amplificar o modular una respuesta inmunitaria a un agente inmunógeno acompañante, por ejemplo, un péptido o ARNm de neoantígeno. En ciertas realizaciones, un neoantígeno de la presente divulgación se puede administrar en combinación con adyuvantes, es decir, sustancias que no causan por sí mismas respuestas inmunitarias adaptativas, pero amplifican o modulan la respuesta a un neoantígeno acompañante. Se puede usar una diversidad de adyuvantes en combinación con los neoantígenos divulgados, con el fin de provocar una

respuesta inmunitaria. En algunas realizaciones, el uno o más adyuvantes se eligen para aumentar la respuesta intrínseca al neoantígeno sin causar cambios conformacionales en el neoantígeno que afecten a la forma cualitativa de la respuesta. En algunas realizaciones, el uno o más adyuvantes se eligen para mejorar el cebado y/o activación de los linfocitos T efectores (por ejemplo, CD8).

En ciertas realizaciones, el adyuvante es una sal de aluminio (alumbre), tal como hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio y sulfato de aluminio. Dichos adyuvantes se pueden usar con o sin otros agentes inmunomoduladores específicos, tales como monofosforil lípido A 3 des-O-acilado (MPL) o 3-DMP, aminoácidos poliméricos o monoméricos, tales como ácido poliglutámico o polilisina. Dichos adyuvantes se pueden usar con o sin otros agentes inmunomoduladores específicos, tales como péptidos de muramilo (por ejemplo, N-acetilmuramil-L-treonil-D-isoglutamina (thr-MDP), N-acetil-normuramil-L-alanil-D-isoglutamina (nor-MDP), N-acetilmuramil-L-alanil-D-isoglutaminil-L-alanina-2-(1'-2'dipalmitoil-sn-glicero-3-hidroxifosforiloxi)-etilamina (MTP-PE), N-acetilglucsaminil-N-acetilmuramil-L-Al-D-isoglu-L-Ala-dipalmitoxi propilamida (DTP-DPP)), u otros componentes de la pared celular bacteriana. Otros adyuvantes son emulsiones de aceite en agua e incluyen (a) MF59 (documento WO 90/14837), que contiene el 5 % de escualeno, 0.5 % de Tween 80, y 0.5 % de Span 85 (que contiene opcionalmente diversas cantidades de MTP-PE) formulado en partículas submicrométricas utilizando un microfluidizador tal como el microfluidizador Modelo 110Y (Microfluidics), (b) SAF, que contiene el 10 % de escualeno, 0.4 % de Tween 80, 5 % de

polímeros bloqueados con pluronic L121, y thr-MDP, microfluidizado en una emulsión submicrométrica o mezclado vorticialmente para generar una emulsión de tamaño de partícula más grande, y (c) sistema de adyuvante Ribi™ (RAS), (Ribi ImmunoChem) que contiene el 2 % de escualeno, 0.2 % de Tween 80, y uno o más componentes de la pared celular bacteriana del grupo que consiste en monofosforilípido A (MPL), dimicolato de trehalosa (TDM), y esqueleto de la pared celular (CWS), por ejemplo, MPL-FCWS (Detox™). En algunas realizaciones, el adyuvante es una saponina, tal como Stimulon™ (QS21) o partículas generadas a partir de la misma, tal como ISCOM (complejos inmunoestimuladores) e ISCOMATRIX. Otros adyuvantes incluyen adyuvante completo de Freund (CFA) y adyuvante incompleto de Freund (IFA), citocinas, tales como interleucinas (IL-1, IL-2 e IL-12), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y factor de necrosis tumoral (TNF).

Se puede administrar un adyuvante con un agente inmunógeno (por ejemplo, un péptido o ARNm de neoantígeno) como una composición única, o se puede administrar antes, al mismo tiempo o después de la administración del agente inmunógeno. En algunas realizaciones, el agente inmunógeno y el adyuvante pueden empaquetarse y suministrarse en el mismo vial, o pueden empaquetarse en viales separados y mezclarse antes de su uso. En algunas realizaciones, el agente inmunógeno y el adyuvante se pueden empaquetar con una etiqueta, que indica la aplicación terapéutica prevista. En algunas realizaciones, si el agente inmunógeno y el adyuvante se envasan por separado, el envase puede incluir instrucciones para la mezcla antes de su uso. La elección de un adyuvante y/o vehículo depende de la

estabilidad de la formulación inmunógena que contiene el adyuvante, la vía de administración, el programa de dosificación, la eficacia del adyuvante para la especie que se va a vacunar y, en seres humanos, un adyuvante farmacéuticamente aceptable es uno que ha sido aprobado o puede ser aprobado para administración humana por los organismos reguladores pertinentes. Por ejemplo, el adyuvante completo de Freund no es adecuado para la administración humana. Sin embargo, el alumbre, MPL o adyuvante incompleto de Freund (Chang *et al.* (1998) Adv Drug Deliv Rev. 32:173-186) en solitario u opcionalmente en combinación con cualquiera de alumbre, QS21 y MPL y todas las combinaciones de los mismos, son adecuados para administración humana.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona además métodos de cribado e identificación de al menos un neoantígeno. Más específicamente, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para identificar al menos un neoantígeno (a) poniendo en contacto una célula neoplásica con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; (b) detectando al menos un transcrito de ARNm de corte y empalme alternativo después de poner en contacto la célula neoplásica con el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; (c) prediciendo la traducción del al menos un transcrito de ARNm de corte y empalme alternativo en al menos un péptido; y (d)

comparando el al menos un péptido con un proteoma de referencia, donde al menos un neoantígeno se identifica si el al menos un péptido no coincide con ningún péptido en el proteoma de referencia. En algunas realizaciones, el método comprende además poner en contacto una o más células neoplásicas adicionales para identificar al menos un neoantígeno universal. En algunas realizaciones, el método se repite en una o más células o muestras neoplásicas adicionales (por ejemplo, una biopsia tisular) para confirmar los neoantígenos adecuados (por ejemplo, para su uso en una vacuna de neoantígeno) y/o para identificar uno o más neoantígenos universales.

En diversas otras realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para identificar al menos un neoantígeno (a) poniendo en contacto una célula neoplásica con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; (b) detectando al menos un péptido que comprende una secuencia de neoantígeno potencial después de poner en contacto la célula neoplásica con el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; y (c) comparando el al menos un péptido con un proteoma de referencia, donde se identifica al menos un neoantígeno si el al menos un péptido no coincide con ningún péptido en el proteoma de referencia. En algunas realizaciones, el método comprende además poner en contacto una o más células neoplásicas adicionales para identificar al menos un neoantígeno universal. En algunas

realizaciones, el método se repite en una o más células o muestras neoplásicas adicionales (por ejemplo, una biopsia tisular) para confirmar los neoantígenos adecuados (por ejemplo, para su uso en una vacuna de neoantígeno) y/o para identificar uno o más neoantígenos universales.

En algunas realizaciones de los métodos de identificación de neoantígenos descritos en el presente documento, la detección de al menos un transcrito de ARNm de corte y empalme alternativo comprende ARNseq. En algunas realizaciones, predecir la traducción de al menos un transcrito de ARNm de corte y empalme alternativo comprende cuantificar el cambio en el porcentaje de corte y empalme en el valor (dPSI) para el al menos un transcrito. En algunas realizaciones, la predicción de la traducción de al menos un transcrito de ARNm de corte y empalme alternativo comprende RiboSeq y/o perfilado ribosómico.

En algunas realizaciones de los métodos de identificación de neoantígenos descritos en el presente documento, los métodos comprenden además evaluar el al menos un péptido para determinar la unión del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) predicha. En algunas realizaciones, la unión del MHC predicha se determina midiendo la fuerza de unión predicha por afinidad bruta del al menos un péptido. En algunas realizaciones, una fuerza de unión predicha por afinidad bruta de aproximadamente 500 nM o superior indica la unión del MHC. En algunas realizaciones, la unión del MHC predicha se determina identificando una distribución de las fuerzas de unión predichas para una serie de péptidos aleatorios; y comparando la fuerza de unión predicha del al menos un péptido con la distribución. En algunas realizaciones, una fuerza de unión prevista en el 2 % superior de la

distribución indica una unión débil del MHC. En algunas realizaciones, una fuerza de unión prevista en el 0.5 % superior de la distribución indica una unión fuerte del MHC.

En algunas realizaciones de los métodos de identificación de neoantígenos descritos en el presente documento, la célula neoplásica está presente en un cultivo celular *in vitro*. En algunas realizaciones, la célula neoplásica se obtiene del sujeto. En algunas realizaciones, la célula neoplásica está presente en el sujeto.

También se proporcionan en el presente documento, en algunas realizaciones, métodos para preparar una vacuna de neoantígeno (a) identificando al menos un neoantígeno (por ejemplo, al menos un péptido de neoantígeno, o su ARNm codificante) usando cualquiera de los métodos de identificación ejemplares descritos en el presente documento; y (b) formulando el al menos un neoantígeno junto con un vehículo, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, cualquiera de los vehículos, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento).

En algunas realizaciones, el al menos un neoantígeno y/o porción antigénica varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un péptido de neoantígeno varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un neoantígeno y/o porción antigénica varía de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al menos un neoantígeno y/o porción antigénica varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el al

menos un neoantígeno y/o la porción antigénica no se solapa ni consiste exclusivamente en la secuencia peptídica canónica (por ejemplo, cualquiera de las secuencias peptídicas canónicas ejemplares subrayadas en la Tabla 13).

En algunas realizaciones, el al menos un neoantígeno usado en la vacuna está unido al vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable se elige entre un péptido, una albúmina de suero, una hemocianina de lapa californiana, una inmunoglobulina, una tiroglobulina, una ovoalbúmina, un toxoide o un derivado de toxoide atenuado, una citocina y una quimiocina.

En algunas realizaciones, un paciente que tiene un cáncer, como se describe en el presente documento, puede tratarse con una combinación de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y uno o más linfocitos T dirigidos a tumor genomanipulados (es decir, CAR-T). Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno neoplásico administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; y linfocitos T dirigidos a tumor genomanipulados (es decir, CAR-T). En algunas realizaciones, se puede diseñar un receptor de linfocitos T quimérico usando secuencias de reconocimiento de antígenos que son reactivas con un neoantígeno identificado.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, para dirigir cambios en los dominios extracelulares de las proteínas de la superficie celular inducidos por al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se puede diseñar un receptor de linfocitos T reactivo con antígenos (CAR) quimérico identificando en primer lugar anticuerpos que reconocen un dominio de proteína de neoantígeno expresado en la superficie celular. Las secuencias de reconocimiento de antígenos de dichos anticuerpos se pueden fusionar a continuación con un dominio del receptor de linfocitos T para el direccionamiento selectivo y la activación.

En diversas otras realizaciones, se emplea una estrategia que integra la maquinaria de presentación de antígenos de las células tumorales junto con neoantígenos derivados de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, las células que contienen alelos de HLA conocidos y representados con frecuencia (por ejemplo, HLA-A*02:01) pueden tratarse con al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y los neoantígenos unidos a MHC1 se identifican mediante ligandómica. En algunas realizaciones, estos péptidos pueden usarse para cebar y/o expandir linfocitos T de donantes sanos que expresan el mismo alelo HLA. Dichos linfocitos T, en algunas realizaciones, pueden aislarse y

las cadenas α y β del receptor de linfocitos T (TCR) pueden secuenciarse para identificar las regiones de reconocimiento/variables de antígenos análogos. En algunas realizaciones, a continuación, se puede diseñar un CAR análogo.

En algunas realizaciones, las secuencias CAR se clonan en poblaciones de linfocitos T derivadas de pacientes y se expanden usando los protocolos actualmente disponibles. En algunas realizaciones, los linfocitos T genomanipulados se transfunden a continuación de nuevo a la circulación del paciente, antes, simultáneamente con, o después del tratamiento con al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Después del tratamiento con el al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en algunas realizaciones, las células tumorales pueden comenzar a presentar un antígeno, por ejemplo, un antígeno dirigido por la población de linfocitos T genomanipulados. En algunas realizaciones, la población de linfocitos T genomanipulados puede interactuar con y destruir las células tumorales presentadoras de antígeno.

A fin de que pueda entenderse mejor la divulgación descrita en el presente documento, se exponen los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos son sólo con fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitativos de esta divulgación de ninguna manera.

EJEMPLOS 1-205

General: El calentamiento por microondas se realizó usando un microondas Biotage Emrys Liberator o Initiator. La

cromatografía en columna se realizó usando una Isco Rf200d. La eliminación del disolvente se realizó utilizando un evaporador rotatorio Büchi o un evaporador centrífugo Genevac. El análisis por LC/MS preparativa se realizó usando un autopurificador Waters y una columna XTerra MS C18 de 5 micrómetros de 19 x 100 mm en condiciones de fase móvil ácida. Los espectros de RMN se registraron utilizando un espectrómetro Varian de 400 MHz.

Cuando se usa el término "inertizado" para describir un reactor (por ejemplo, un recipiente de reacción, matraz, reactor de vidrio, y similares) se quiere decir que el aire en el reactor se ha reemplazado por un gas inerte esencialmente libre de humedad o seco (tal como nitrógeno, argón y similares).

Los métodos generales y experimentos para preparar los compuestos de la presente divulgación se exponen a continuación. En ciertos casos, se describe un compuesto particular a modo de ejemplo. Sin embargo, se apreciará que en cada caso se preparó una serie de compuestos de la presente divulgación de acuerdo con los esquemas y experimentos descritos a continuación.

En el presente documento se utilizan las siguientes abreviaturas:

COMU: Hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio

DMAP: 4-(dimetilamino)piridina

DMP: Peryodinano de Dess-Martin

EDC: N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

KHMDS: Bis(trimetilsilil)amida

LCMS: Cromatografía de líquidos - espectrometría de masas

$Pd_2(dba)_3$: Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)

TBAF: Fluoruro de tetrabutilamonio

TBSCl: Cloruro de terc-butildimetilsililo

TBSOTf: Trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo

TESCl: Clorotrietilsilano

THF: Tetrahidrofurano

TLC: Cromatografía de capa fina

pTsOH: Ácido p-toluenosulfónico

PPTS: *p*-Toluenosulfonato de piridinio

Materiales: Los siguientes compuestos están disponibles comercialmente y/o pueden prepararse de varias formas bien conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Más específicamente, los compuestos divulgados pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en el presente documento. En la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento, y los procedimientos de tratamiento, pueden elegirse como condiciones estándar para esa reacción, a menos que se indique de otro modo. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Los sustituyentes no compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un experto en la técnica, por lo que se indican métodos alternativos. Los materiales de partida para los ejemplos están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente mediante métodos estándar a partir de materiales conocidos.

Información de LCMS: Fases móviles: A (ácido fórmico al

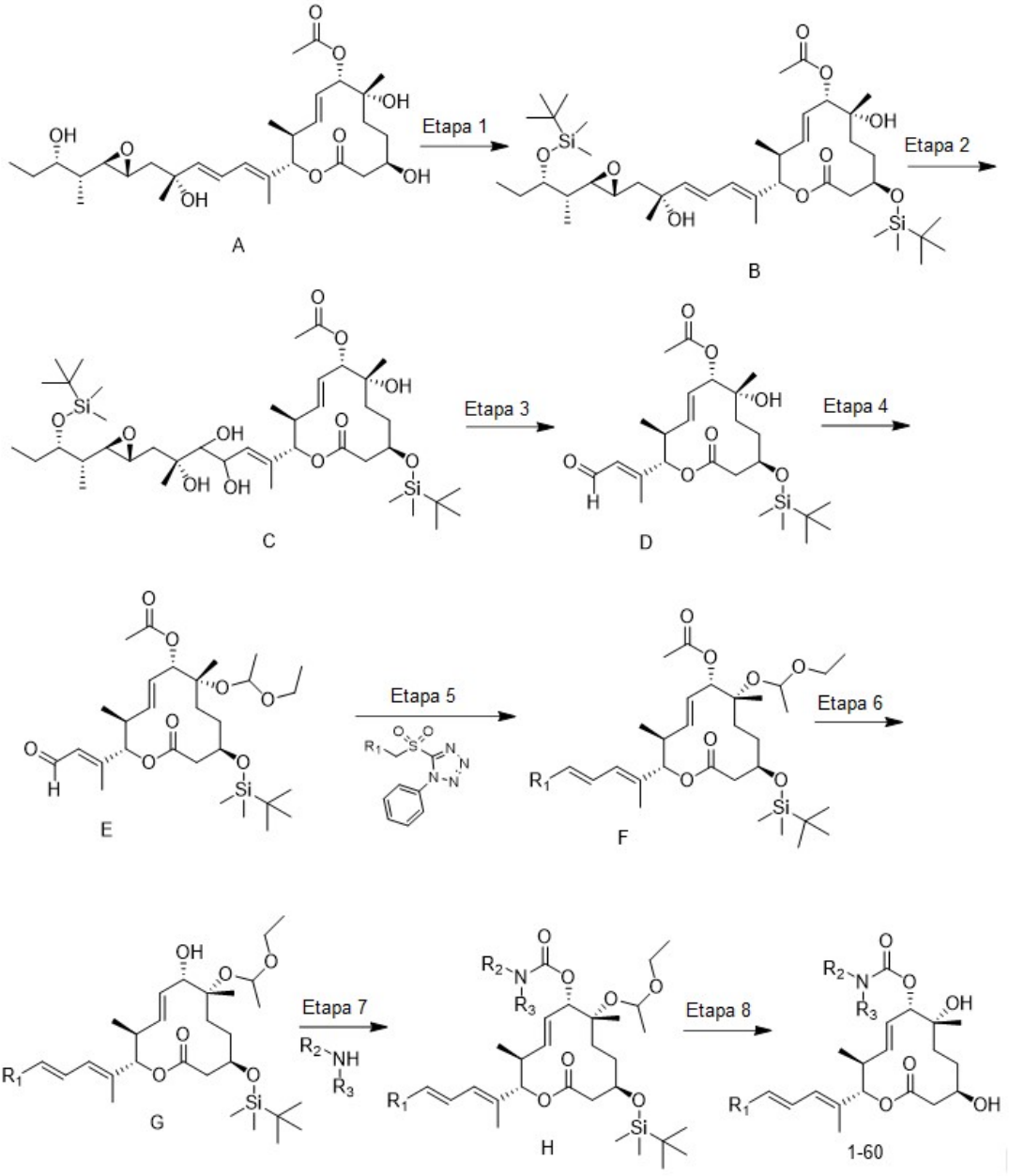
0.1 % en H_2O) y B (ácido fórmico al 0.1 % en acetonitrilo). Gradiente: B al 5 % → 95 % en 1.8 minutos. Columna: Columna Acquity BEH C18 (1.7 um, 2.1 x 50 mm).

Las Patentes de EE.UU. N.° 7,884,128 y 7,816,401, ambas tituladas: Process for Total Synthesis of Pladienolide B and Pladienolide D, describen métodos conocidos en la técnica para la síntesis de pladienolida B y D. La síntesis de pladienolida B y D también se puede realizar usando métodos conocidos en la técnica y se describe en Kanada et al., "Total Synthesis of the Potent Antitumor Macrolides Pladienolide B and D", *Angew. Chem. Int. Ed.* 46:4350-4355 (2007). Kanada et al. y la publicación de solicitud PCT WO 2003/099813, titulada: Novel Physiologically Active Substances, describen métodos conocidos en la técnica para la síntesis de E7107 (Compuesto 45 del documento WO '813) a partir de pladienolida D (11107D del documento WO '813). Una Patente de EE.UU. correspondiente es 7,550,503 de Kotake et al.

SÍNTESIS ILUSTRADA DE COMPUESTOS

Los Compuestos 1 – 60 (Tabla I) se prepararon por el método del Esquema 1.

Esquema 1.



Protocolo general para la síntesis de los Compuestos 1-60:

Etapa 1: Una solución de pladienolida D (**A**, 5.3 g, 9.7 mmol, 1.0 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno en DMF (80 ml, 0.1 M) a 0 °C se trató con imidazol (4.6 g, 67.8 mmol, 7.0 equiv.) y TBSCl (7.3 g, 48.4 mmol, 5.0 equiv.). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas, o hasta que se determinó que la reacción

se había completado por LCMS o TLC. La reacción se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**B**, 7.5 g, 9.6 mmol, 99 %).

Etapa 2: A una solución de olefina **B** (7.6 g, 9.7 mmol, 1.0 equiv.) en THF desgasificado:H_2O (210 ml:21 ml, 0.01 M) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió tetróxido de osmio (24.4 ml, 1.9 mmol, 0.2 equiv., solución al 2.5 % en *terc*-butanol) seguido de N-óxido de N-metilmorfolina (2.3 g, 19.5 mmol, 2.0 equiv.). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 13 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con sulfito de sodio, se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**C**, 6.8 g, 8.3 mmol, 86 %).

Etapa 3: A una solución de diol **C** (7.9 g, 9.7 mmol, 1.0 equiv.) en benceno (350 ml, 0.03M) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió tetraacetato de plomo (8.6 g, 19.4 mmol, 2.0 equiv.). La reacción se agitó durante 30 minutos, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**D**, 2.5 g, 5.26 mmol, 54 %).

Etapa 4: A una solución de aldehído **D** (1.4 g, 2.9 mmol,

1.0 equiv.) en THF (9.5 ml, 0.5M) se le añadieron etoxieteno (11.1 ml, 40.0 equiv.) y p-toluenosulfonato de piridinio (0.07 g, 0.3 mmol, 0.1 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 24 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio y se diluyó con acetato de etilo. El acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**E**, 1.2 g, 2.2 mmol, 75 %).

Etapa 5: A una solución de la sulfona correspondiente (1.5 equiv.) en THF (0.02M) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota KHMDS (1.5 equiv.) y la reacción se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió gota a gota aldehído **E** (1.0 equiv.) en THF. La reacción se agitó a -78 °C durante 90 minutos y a continuación se dejó calentar a -20 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio, se diluyó con acetato de etilo, y se calentó a temperatura ambiente. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**F**).

Etapa 6: A una solución de acetato **F** (1.0 equiv.) en metanol (0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió carbonato de potasio (1.1 equiv.). La reacción se ejecutó durante 24 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con agua, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera,

se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante (**G**) se avanzó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 7: A una solución de alcohol (**G**) (1.0 equiv.) en diclorometano (0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió N,N-dimetilaminopiridina (0.5 equiv.) seguido de cloroformiato de 4-nitrofenilo (2.0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. A continuación, la amina correspondiente (3.0 equiv.) se añadió a temperatura ambiente. Después de agitar durante una hora, la reacción se interrumpió con agua y se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución 1 N de hidróxido de sodio, y la capa orgánica se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**H**).

Etapa 8: A una solución de éter silílico (**H**, 1.0 equiv.) en metanol (0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió ácido p-metoxitoluenosulfónico (3.0 equiv.). La reacción se agitó durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**1-59**).

Protocolo ilustrado para la síntesis del compuesto 46

Etapas 1-4 como anteriormente.

Etapa 5: A una solución de (S)-2-(1-((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)propan-2-il)piridina (233.0 mg, 0.7 mmol, 1.4 equiv.) en THF (2.5 ml, 0.2M) en una atmósfera de

nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota KHMDS (1.5 ml, 0.75 mmol, 1.5 equiv.), y la reacción se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió gota a gota aldehído **E** (280.0 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.) en THF (0.5 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 90 minutos y a continuación se dejó calentar a -20 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio, se diluyó con acetato de etilo, y se calentó a temperatura ambiente. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto Julia deseado (**F**, 180 mg, 0.3 mmol, 54 %).

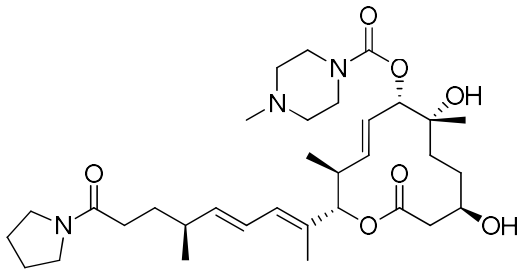
Etapa 6: A una solución de acetato **F** (250.0 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (3 ml, 0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió carbonato de potasio (58.0 mg, 0.4 mmol, 1.1 equiv.). La reacción se ejecutó durante 24 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con agua, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El sólido espumoso resultante (**G**, 235 mg, 0.4 mmol, 100 %) se avanzó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

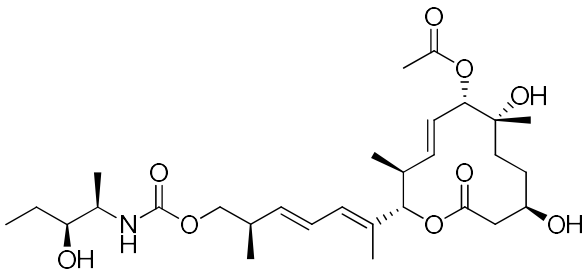
Etapa 7: A una solución de alcohol **G** (22.0 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (0.5 ml, 0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió N,N-dimetilaminopiridina (2.1 mg, 0.02 mmol, 0.5 equiv.) seguido de cloroformiato de 4-nitrofenilo (14.4 mg, 0.08 mmol, 2.0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. A continuación, se añadió 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina (20.4 mg, 0.12 mmol, 3.0 equiv.) a temperatura

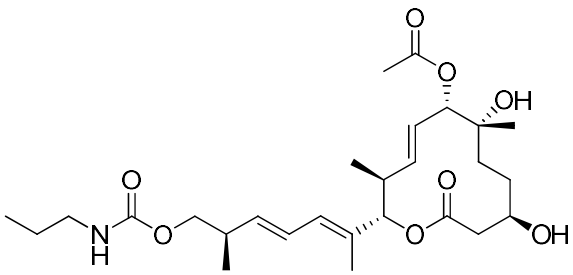
ambiente. Después de agitar durante una hora, la reacción se interrumpió con agua y se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución 1 N de hidróxido de sodio, y la capa orgánica se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**H**, 26.0 mg, 0.03 mmol, 80 %).

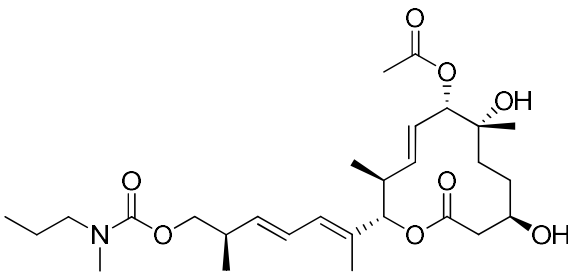
Etapa 8: A una solución de éter silílico (**H**, 26.0 mg, 0.03 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (0.3 ml, 0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió ácido p-metoxitoluenosulfónico (17.0 mg, 0.09 mmol, 3.0 equiv.). La reacción se agitó durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**compuesto 46**, 16.3 mg, 0.025 mmol, 85 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 8.48 (ddd, J=4.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (td, J=7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.05 (t, J=6.1 Hz, 1H), 6.15-6.34 (m, 1H), 6.04 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J=15.1, 7.5 Hz, 1H), 5.48-5.67 (m, 2H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.94 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, J=11.3, 3.8 Hz, 2H), 3.53-3.76 (m, 2H), 3.37-3.49 (m, 5H), 3.22-3.37 (m, 2H), 2.35-2.57 (m, 7H), 1.88 (s, 1H), 1.44-1.70 (m, 11H), 1.14-1.39 (m, 8H), 0.72-0.89 (m, 3H), MS (ES+) = 626.6 [M+H].

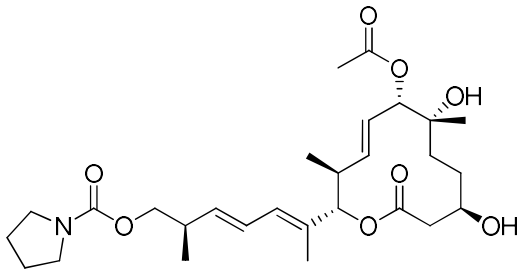
Tabla 1: Estructuras y datos analíticos para los Compuestos 1-60

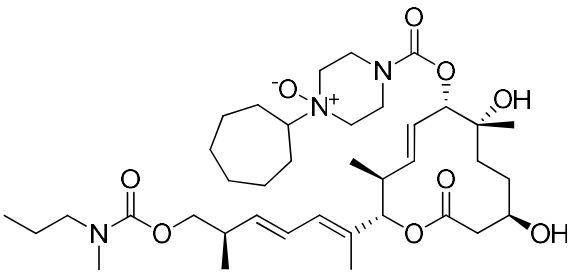
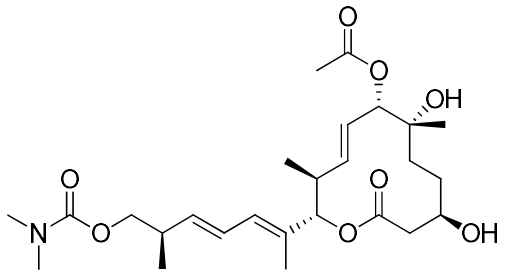
Estructura, Compuesto N.°, y Nombre químico	Datos de ^{1}H RMN	Datos de LCMS (ES+)
 1 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6S)-6-metil-9-oxo-9-pirrolidin-1-ilnona-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.91 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.30 - 1.43 (m, 4 H) 1.55 - 1.79 (m, 7 H) 1.84 - 2.01 (m, 4 H) 2.28 - 2.34 (m, 5 H) 2.42 (t, J=4.96 Hz, 4 H) 2.51 - 2.66 (m, 3 H) 3.41 (td, J=6.87, 1.94 Hz, 2 H) 3.48 (t, J=6.78 Hz, 2 H) 3.51 - 3.86 (m, 4 H) 4.96 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.55 - 5.68 (m, 2 H) 5.74 (dd, J=15.18, 9.66 Hz, 1 H) 6.12 (d, J=10.79 Hz, 1 H)	604.3

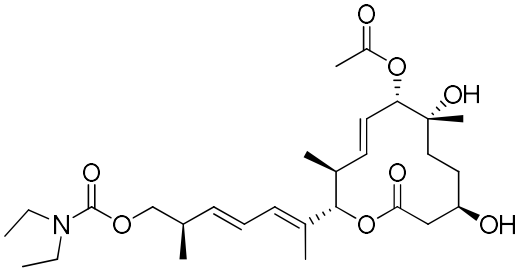
		6.29 (dt, J=14.81, 10.54 Hz, 1 H)	
2	 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6S)-7-[[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]carbamoiloxi]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.73 - 0.91 (m, 5 H) 0.92 - 1.04 (m, 5 H) 1.07 - 1.33 (m, 5 H) 1.37 - 1.59 (m, 3 H) 1.60 -1.71 (m, 2 H) 1.80 (s, 1 H) 1.86 - 2.07 (m, 2 H) 2.24 - 2.52 (m, 3 H) 2.89 - 3.09 (m, 1 H) 3.34 - 3.50 (m, 1 H) 3.52 - 3.62 (m, 1H) 3.64 - 3.75 (m, 1 H) 3.76 - 4.03 (m, 2 H) 4.83 (s, 1 H) 4.87 - 5.04 (m, 1 H) 5.24 - 5.53 (m, 2 H) 5.53 - 5.69 (m, 1 H) 5.99 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.24 (dd, J=15.18, 10.92 Hz, 1 H)	534.3

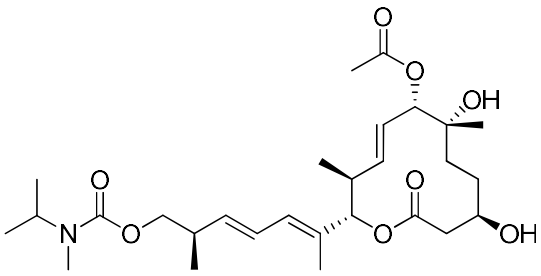
	 3 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6S)-6-metil-7-(propilcarbamoiloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.87 - 0.97 (m, 3 H) 0.97 - 1.15 (m, 5 H) 1.21 (s, 1 H) 1.29 - 1.40 (m, 1 H) 1.46 - 1.70 (m, 5 H) 1.72 -1.77 (m, 1 H) 1.82 (s, 1 H) 2.08 (s, 1 H) 2.18 (s, 1 H) 2.35 - 2.63 (m, 3 H) 3.05 (t, J=7.03 Hz, 2 H) 3.14 - 3.27 (m, 3 H)3.50 (dd, J=3.26, 1.51 Hz, 1 H) 3.62 - 3.79 (m, 3 H) 3.79 - 4.08 (m, 3 H) 4.96 (s a, 1 H) 5.07 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 5.38 - 5.52 (m,1 H) 5.54 - 5.72 (m, 2 H) 5.97 (dd, J=17.07, 10.79 Hz, 1 H) 6.21 - 6.49 (m, 1 H) 8.57 (s, 1 H)	

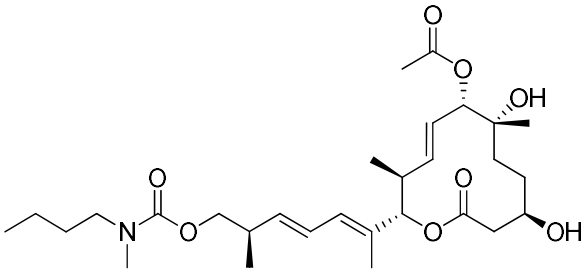
	 4 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6S)-6-metil-7-[metil(propil)carbamoil]oxihepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.90 (d, J=6.53 Hz, 6 H) 1.01 - 1.15 (m, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.29 - 1.47 (m, 2 H) 1.50 - 1.71 (m, 4 H) 1.77 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 2.04 - 2.09 (m, 3 H) 2.18 (s, 1 H) 2.39 (s, 1 H) 2.48 - 2.68 (m, 4 H) 2.89 (s, 3 H) 3.15 (s, 1 H) 3.19 - 3.29 (m, 2 H) 3.31 - 3.50 (s, 1 H) 3.69 (s, 1 H) 3.74 - 3.88 (m, 1 H) 3.89 - 4.15 (m, 2 H) 5.07 (d, J=9.79 Hz, 2 H) 5.51 - 5.64 (m, 1 H) 5.64 - 5.76 (m, 2 H) 6.09 - 6.19 (m, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.12, 10.85, 0.88 Hz, 1 H) 7.25 (dd, J=8.28, 1.00 Hz,	

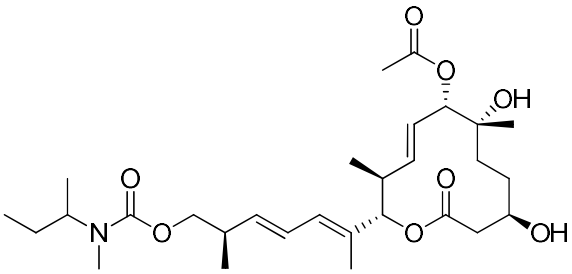
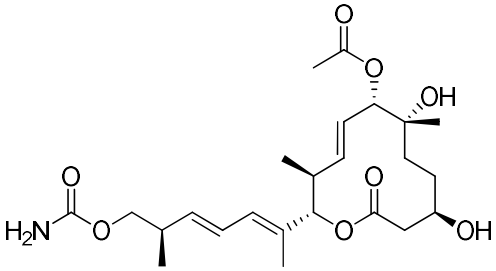
		1 H) 7.73 (d, J=8.03 Hz, 1 H)	
5	 pirrolidin-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.34 - 1.46 (m, 2 H) 1.54 - 1.67 (m, 2 H) 1.77 (d, J=0.88 Hz, 3 H) 1.82 - 1.95 (m, 4 H) 2.08 (s, 3 H) 2.49 - 2.70 (m, 4 H) 3.34 - 3.39 (m, 4 H) 3.75 - 3.87 (m, 1 H) 3.98 (dd, J=6.78, 1.38 Hz, 2 H) 5.07 (d, J=9.91 Hz, 2 H) 5.59 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H)	522.4

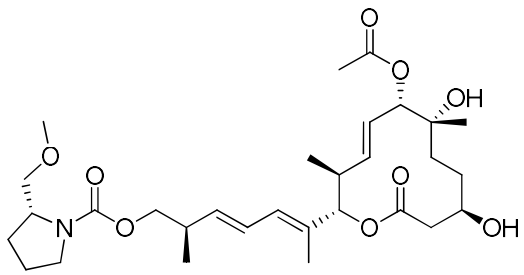
		5.65 - 5.76 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.15, 10.82, 1.00 Hz, 1 H)	
	 6 4-cicloheptil-4-oxidopiperazin-4-io-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6S)-6-metil-7-[metil(propil)carbamoil]oxihepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.60 - 1.79 (m, 15 H) 2.05 - 2.35 (m, 5 H) 2.43 (d, J=3.26 Hz, 6 H) 2.78 (s, 3 H) 2.86 - 3.00 (m, 3 H) 3.44 - 3.62 (m, 4 H) 3.64 - 3.75 (m, 2 H) 3.76 - 4.05 (m, 6 H) 4.37 - 4.56 (m, 3 H) 4.95 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.41 - 5.79 (m, 3H) 6.00 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.13 - 6.39 (m, 1 H)	
		^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.90 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H)	518.4

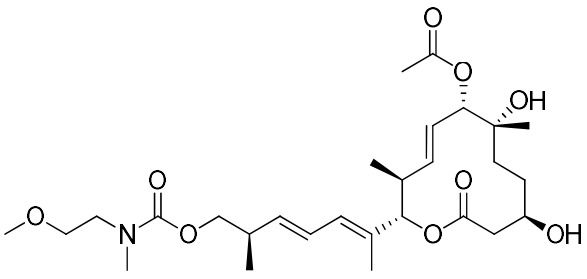
	7 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(dimetilcarbamoiloxi)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	1.31 - 1.47 (m, 2 H) 1.62 (dd, J=15.25, 8.34 Hz, 2 H) 1.75 - 1.78 (m, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.51 - 2.66 (m, 4 H) 2.91 (s, 6 H) 3.81 (s a, 1 H) 3.97 (dd, J=6.65, 1.76 Hz, 2 H) 45.07 (d, J=9.91 Hz, 2 H) 5.51 - 5.75 (m, 3 H) 6.12 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.18, 10.79, 1.00 Hz, 1 H)	
	 8 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-(dietilcarbamoiloxi)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.89 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.06 - 1.15 (m, 9 H) 1.21 (s, 3 H) 1.28 - 1.45 (m, 2 H) 1.54 - 1.70 (m, 2 H) 1.74 - 1.78 (m, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.51 - 2.68 (m, 4 H) 3.76 - 3.87 (m, 1 H) 3.93 -	546.4

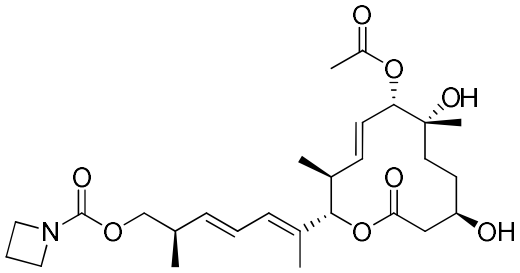
		4.03 (m, 2 H) 5.06 (d, J=9.79 Hz, 2 H) 5.55 - 5.75 (m, 3 H) 6.12 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.12, 10.85, 0.88 Hz, 1 H)	
	 9 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6S)-6-metil-7-[metil(propan-2-il)carbamoil]oxihepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.89 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.08 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.13 (d, J=6.78 Hz, 6 H) 1.21 (s, 3 H) 1.29 - 1.45 (m, 2 H) 1.54 - 1.71 (m, 2 H) 1.75 - 1.78 (m, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.51 - 2.67 (m, 4 H) 2.76 (s, 3 H) 3.77 - 3.83 (m, 1 H) 3.98 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 4.33 (s a, 1 H) 5.06 (d, J=9.91 Hz, 2 H) 5.55 - 5.63 (m, 1 H) 5.65-5.75 (m, 2 H) 6.12 (d,	546.5

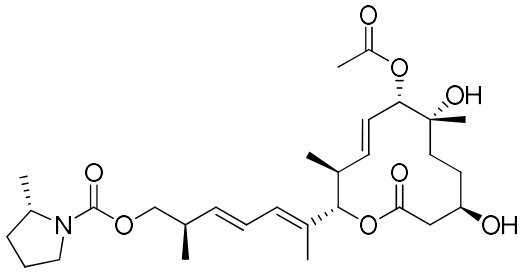
	J=10.92 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.12, 10.85, 0.88 Hz, 1 H)	
 10 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-[butil(metil)carbamoil]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.87 - 0.98 (m, 6 H) 1.09 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.16 - 1.22 (m, 3 H) 1.32 (s a, 2 H) 1.38 (d, J=9.91 Hz, 2 H) 1.49 - 1.68 (m, 4 H) 1.75 - 1.78 (m, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.52 - 2.66 (m, 4 H) 2.89 (s, 3 H) 3.28 - 3.37 (m, 18 H) 3.80 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 3.98 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 4.87 (s, 72 H) 5.05 - 5.09 (m, 2 H) 5.55 - 5.62 (m, 1 H) 5.66 - 5.75 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.33 - 6.40 (m, 1 H)	560.5

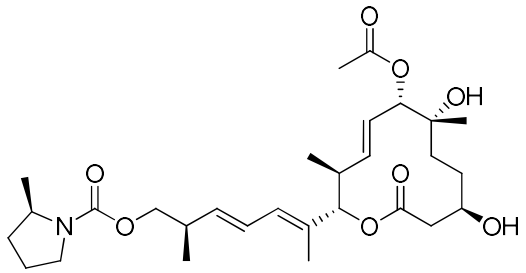
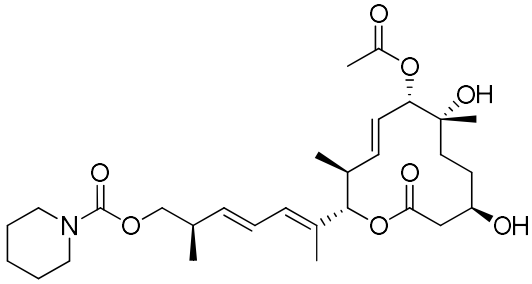
	 11 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-[butan-2-il(metil)carbamoil]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.77 - 0.98 (m, 9 H) 1.01 - 1.18 (m, 7 H) 1.20 - 1.34 (m, 10 H) 1.34 - 1.53 (m, 5 H) 1.58 - 1.66 (m, 2 H) 1.76 (s, 3 H) 2.06 - 2.09 (m, 3 H) 2.50 - 2.68 (m, 5 H) 2.73 (s, 3 H) 3.94 - 4.07 (m, 3 H) 5.06 (d, J=9.79 Hz, 2 H) 5.53 - 5.64 (m, 1 H) 5.65 - 5.75 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=15.18, 10.79 Hz, 1 H)	560.5
	 12 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.08 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.23 - 1.30 (m, 2 H) 1.31 (s, 4 H) 1.34 - 1.49 (m, 3	490.3

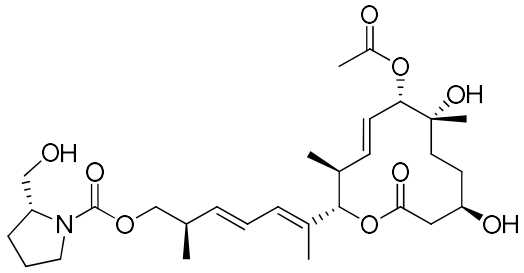
	[(2E,4E,6R)-7-carbamoiloxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	H) 1.62 (dd, J=15.62, 8.22 Hz, 2 H) 1.75 - 1.79 (m, 2 H) 2.03 - 2.09 (m, 3 H) 2.51 - 2.65 (m, 3 H) 3.15 (s, 1 H) 3.81 (d, J=3.76 Hz, 1 H) 3.87 - 3.98 (m, 1 H) 4.59 (s, 4 H) 4.97 (s, 1 H) 5.07 (d, J=9.79 Hz, 2 H) 5.57 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.67 - 5.77 (m, 2 H) 6.11 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.15, 10.82, 1.00 Hz, 1 H)	
	 13 (2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de [(2S,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.78 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 0.80 - 0.91 (m, 1 H) 0.95 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (s, 3 H) 1.17 - 1.30 (m, 2 H) 1.40 - 1.59 (m, 2 H)	566.5

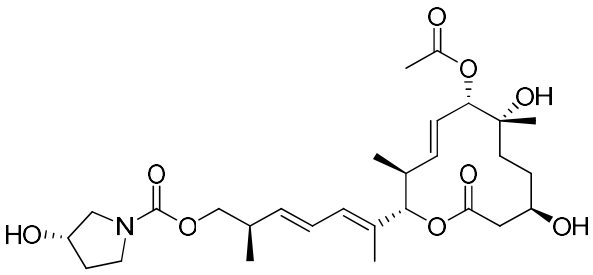
	acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo]	1.63 - 1.73 (m, 4 H) 1.78 - 1.87 (m, 3 H) 1.96 (s, 3 H) 2.38 - 2.55 (m, 4 H) 3.19 - 3.27 (m, 10 H) 3.28 - 3.41 (m, 1 H) 3.64 - 3.75 (m, 1 H) 3.79 - 3.90 (m, 2 H) 4.46 (s, 1 H) 4.74 (s, 25 H) 4.94 (d, J=9.66 Hz, 2 H) 5.46 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.54 - 5.64 (m, 2 H) 6.01 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.19 - 6.31 (m, 1 H)	
	 14 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6S)-7-[2-metoxietil(metil)carbamoil]oxi-	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.21 (s, 2 H) 1.48 - 1.71 (m, 2 H) 1.77 (s, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.48 - 2.70 (m, 4 H) 2.95 (s, 3 H)	562.3

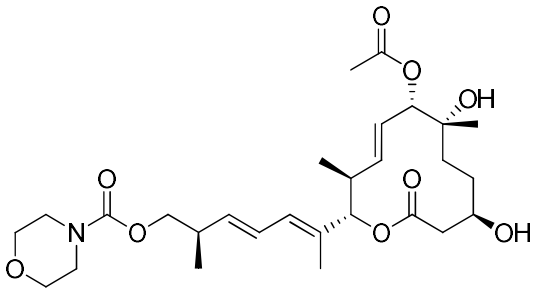
	6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	3.38 - 3.58 (m, 4 H) 3.69 - 4.06 (m, 3 H) 5.01 - 5.16 (m, 2 H) 5.59 (dd, J=15.43, 9.79 Hz, 1 H) 5.69 (s, 2 H) 6.12 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 6.38 (dd, J=15.43, 11.04 Hz, 1 H)	
	 15 azetidin-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.91 (d, J=6.02 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.34 - 1.47 (m, 2 H) 1.48 - 1.49 (m, 1 H) 1.51 - 1.73 (m, 2 H) 1.78 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.19 - 2.34 (m, 2 H) 2.46 - 2.66 (m, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.74 - 4.07 (m, 6 H) 5.07 (d, J=9.79 Hz, 2 H) 5.49 - 5.80 (m, 3 H) 6.12 (d,	

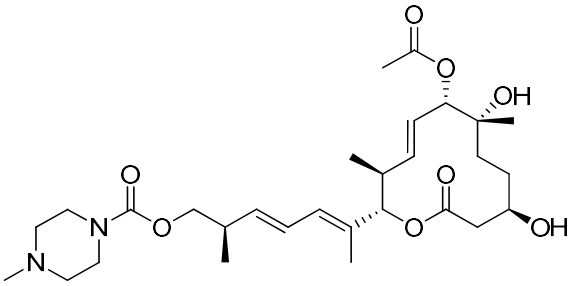
		J=10.67 Hz, 1 H) 6.36 (ddd, J=15.06, 10.67, 1.25 Hz, 1 H)	
16	 (2S)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.89 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.18 (d, J=6.27 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.28 - 1.48 (m, 3 H) 1.53 - 1.69 (m, 3 H) 1.76 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 1.79 - 2.06 (m, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.55 (s a, 4 H) 3.36 - 3.45 (m, 1 H) 3.73 - 4.11 (m, 4 H) 5.06 (m, J=9.54 Hz, 2 H) 5.58 (dd, J=15.31, 9.79 Hz, 1 H) 5.65 - 5.77 (m, 2 H) 6.13 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=15.81, 10.54 Hz, 1 H)	536.4

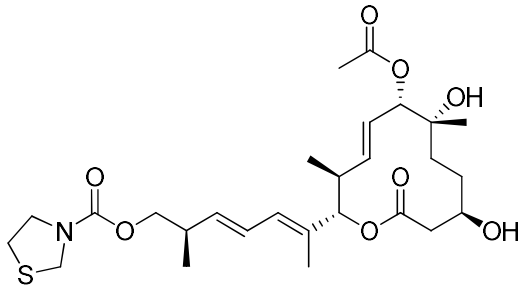
	 17 (2S)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.77 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 0.97 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.01 - 1.14 (m, 6 H) 1.19 - 1.32 (m, 2 H) 1.39 - 1.57 (m, 3 H) 1.64 (s, 3 H) 1.96 (s, 3 H) 2.36 - 2.61 (m, 4 H) 3.24 - 3.34 (m, 2 H) 3.60 - 3.74 (m, 1 H) 3.74 - 3.94 (m, 3 H) 4.86 - 5.00 (m, 2 H) 5.46 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.56 (m, 2 H) 5.98 (d, J=9.91 Hz, 1 H) 6.25 (dd, J=16.06, 10.54 Hz, 1 H)	536.3
	 18	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.00 - 0.00 (m, 1 H) 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.08 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 (s,	

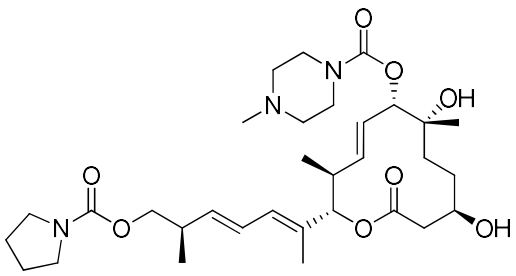
	piperidin-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo]	3 H) 1.29 - 1.70 (m, 12 H) 1.77 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.46 - 2.71 (m, 4 H) 3.37 - 3.47 (m, 4 H) 3.73 - 3.86 (m, 1 H) 3.92 - 4.03 (m, 2 H) 5.05 (m, 2 H) 5.59 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.64 - 5.77 (m, 2 H) 6.12 (dd, J=10.79, 1.00 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.12, 10.85, 0.88 Hz, 1 H)	
	 19 (2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.90 (d, J=6.40 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.32 - 1.47 (m, 2 H) 1.53 - 1.69 (m, 2 H) 1.77 (s, 3 H) 1.80 - 1.89 (m, 1 H) 1.90 - 2.01 (m, 3 H) 2.08 (s, 3 H)	

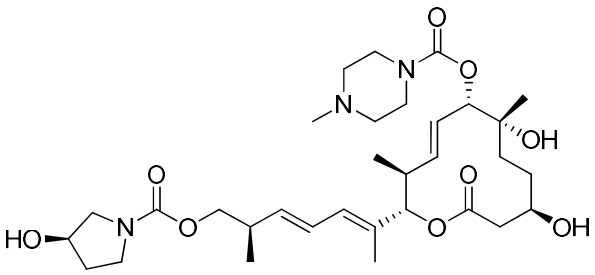
	dienilo]	2.55 (s a, 4 H) 3.35 - 3.47 (m, 2 H) 3.47 - 3.67 (m, 2 H) 3.74 - 3.90 (m, 2 H) 3.90 - 4.07 (m, 2 H) 5.02 - 5.16 (m, 2 H) 5.59 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.70 (d, J=9.66 Hz, 2 H) 6.14 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.38 (dd, J=15.06, 11.04 Hz, 1 H)	
	 20 (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.10 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.33 - 1.46 (m, 2 H) 1.53 - 1.70 (m, 2 H) 1.77 (s, 3 H) 1.85 - 2.06 (m, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.47 - 2.70 (m, 4 H) 3.47 (d, J=4.39 Hz, 3 H) 3.76 - 3.86 (m, 1 H) 3.92 - 4.05	

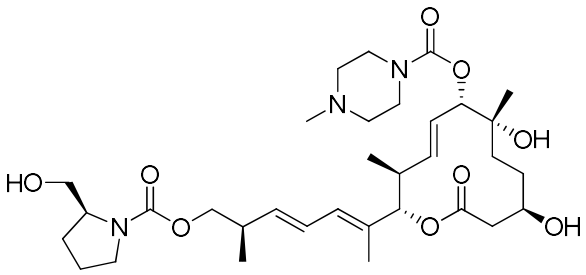
		(m, 2 H) 4.31 - 4.46 (m, 1 H) 5.01 - 5.10 (m, 2 H) 5.57 (dd, J=15.43, 9.79 Hz, 1 H) 5.66 - 5.82 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.38 (ddd, J=15.18, 10.85, 0.69 Hz, 1 H)	
	 21 morfolin-4-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.90 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.08 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.30 - 1.45 (m, 2 H) 1.56 - 1.69 (m, 2 H) 1.74 - 1.82 (m, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.47 - 2.71 (m, 4 H) 3.39 - 3.55 (m, 4 H) 3.55 - 3.71 (m, 4 H) 3.73 - 3.85 (m, 1 H) 3.95 - 4.06 (m, 2 H) 4.98 - 5.16 (m, 2 H) 5.58 (dd, J=14.93, 9.54 Hz,	560.1

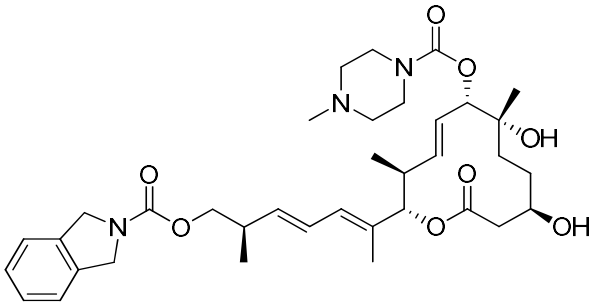
		1 H) 5.65 - 5.76 (m, 2 H) 6.13 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.38 (ddd, J=15.18, 10.92, 0.88 Hz, 1 H)	
	 22 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.08 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.29 - 1.45 (m, 3 H) 1.54 - 1.68 (m, 2 H) 1.77 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.37 - 2.47 (m, 4 H) 2.48 - 2.71 (m, 4 H) 3.44 - 3.57 (m, 4 H) 3.73 - 3.88 (m, 1 H) 3.91 - 4.06 (m, 2 H) 5.02 - 5.15 (m, 2 H) 5.59 (dd, J=15.31, 10.04 Hz, 1 H) 5.64 - 5.77 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.37	551.2

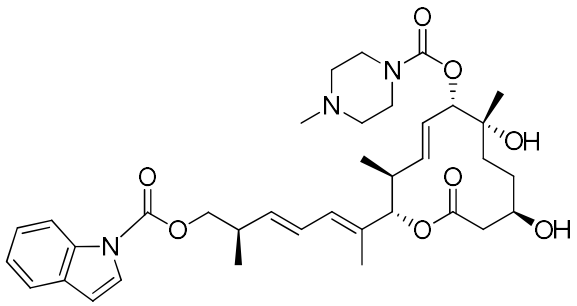
	(ddd, J=15.15, 10.89, 0.94 Hz, 1 H)	
 23 [(2R,3E,5E)-6-[(2R,3S,4E,6R,7R,10R)-6-acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienil] éster del ácido 3-tiazolidincarboxílixo	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.31 (s, 4 H) 1.49 - 1.70 (m, 3 H) 1.73 - 1.82 (m, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.55 (s, 4 H) 3.03 (t, J=6.34 Hz, 2 H) 3.69 (t, J=6.27 Hz, 2 H) 3.75 - 3.86 (m, 1 H) 4.02 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 4.45 (s, 2 H) 4.61 - 4.61 (m, 1 H) 5.08 (s, 2 H) 5.58 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.64 - 5.79 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.15, 10.82, 1.00 Hz, 1 H)	562.6

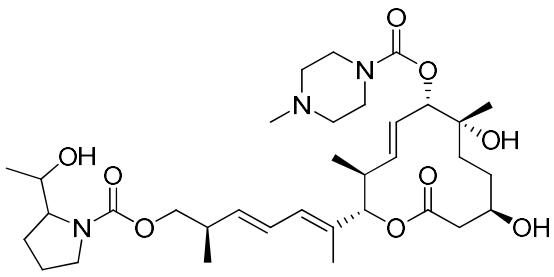
	 24 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.73 - 0.92 (m, 4 H) 0.94 - 1.05 (m, 3 H) 1.08 - 1.34 (m, 8 H) 1.38 - 1.58 (m, 3 H) 1.61 (s a, 1 H) 1.66 (s, 3 H) 1.71 - 1.82 (m, 4 H) 1.87 (d, J=15.06 Hz, 1 H) 1.97 (s, 1 H) 2.24 (s, 3 H) 2.32 (s a, 4 H) 2.36 - 2.58 (m, 4 H) 3.09 - 3.38 (m, 4 H)3.39 - 3.48 (m, 7 H) 3.55 - 3.73 (m, 2 H) 3.79 (s, 1 H) 3.89 (qd, J=10.46, 6.78 Hz, 2 H) 4.05 (c, J=7.03 Hz, 1 H) 4.95 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.09 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.23 (s, 1 H) 5.49 - 5.71 (m, 3 H) 6.02 (d, J=10.54 Hz, 1 H)	

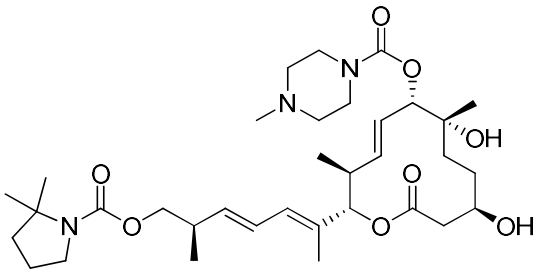
		6.20 (dd, J=15.06, 10.79 Hz, 1 H)	
25	 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 6.20 (dd, J=15.1, 10.8 Hz, 1H), 6.02 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.37-5.76 (m, 3H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.95 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.40 (s a, 1H), 3.81-4.00 (m, 2H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.10-3.56 (m, 9H), 2.38-2.62 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.81-1.99 (m, 3H), 1.57-1.77 (m, 5H), 1.39-1.52 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.09-1.37 (m, 5H), 1.00 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.8 Hz, 3H)	622.7

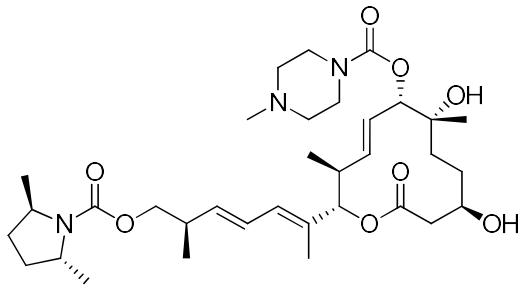
	 26 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonil]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 6.21 (dd, J=15.1, 10.8 Hz, 1H), 6.02 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.50-5.70 (m, 3H), 5.23 (s, 1H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.95 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.80-4.02 (m, 3H), 3.48-3.74 (m, 4H), 3.44 (s a, 6H), 3.24-3.38 (m, 1H), 2.36-2.59 (m, 5H), 2.32 (s a, 4H), 2.25 (s, 4H), 1.87-2.08 (m, 2H), 1.58-1.82 (m, 7H), 1.41-1.57 (m, 2H), 1.19-1.36 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.08 (s a, 1H), 1.00 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.8 Hz, 3H)	636.5

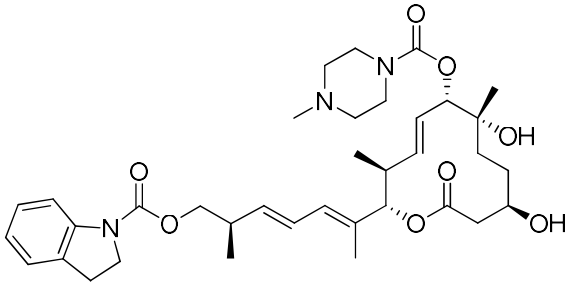
	 27 1,3-dihidroisoindol-2-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)oxi-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 7.15-7.24 (m, 4H), 6.23 (dd, J=14.7, 10.4 Hz, 1H), 6.03 (d, J=11.0 Hz, 1H), 5.49-5.69 (m, 2H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.95 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.65 (d, J=16.3 Hz, 3H), 3.89-4.08 (m, 2H), 3.67 (s a, 1H), 3.35-3.49 (m, 4H), 2.36-2.63 (m, 3H), 2.30 (s a, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.97 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.55-1.73 (m, 4H), 1.40-1.55 (m, 2H), 1.09-1.32 (m, 5H), 0.97-1.09 (m, 3H), 0.81 (d, J=6.5 Hz, 3H)	654.5

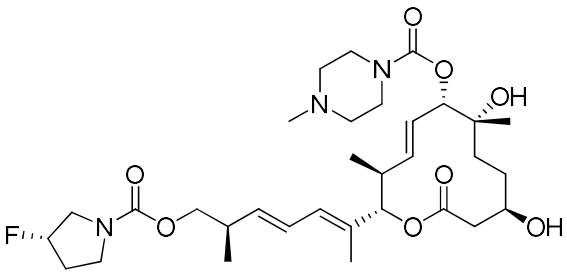
	 28 indolo-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)oxi-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.25-7.53 (m, 2H), 6.12-6.36 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.41-5.67 (m, 2H), 5.04-5.16 (m, 1H), 4.75-5.03 (m, 1H), 4.35-4.54 (m, 1H), 3.89 (d, J=6.5 Hz, 1H), 3.60-3.77 (m, 1H), 3.54 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.44 (s a, 1H), 3.38 (s a, 1H), 3.05-3.32 (m, 1H), 2.69-2.92 (m, 1H), 2.36-2.62 (m, 2H), 2.22-2.36 (m, 2H), 2.07-2.21 (m, 1H), 1.91-2.06 (m, 1H), 1.87 (d, J=10.5 Hz, 1H), 1.55-1.76 (m, 3H), 1.13-1.41 (m,	652.8

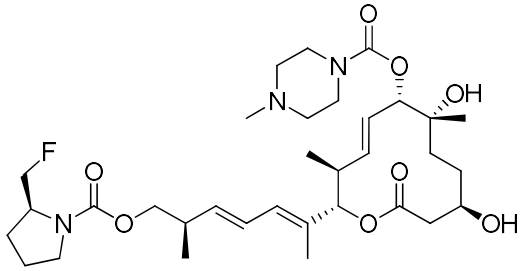
		4H), 0.94-1.13 (m, 3H), 0.66-0.93 (m, 3H)	
29	 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6S)-7-[2-(1-hidroxietil)pirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.99 - 1.12 (m, 3 H) 1.02 - 1.10 (m, 6 H) 1.16 (d, J=5.65 Hz, 1 H) 1.24 - 1.25 (m, 3 H) 1.28 - 1.42 (m, 2 H) 1.49 - 1.66 (m, 5 H) 1.74 (d, J=4.14 Hz, 3 H) 1.92 (m, 1 H) 2.34 (s a, 3 H) 2.38 - 2.48 (m, 4 H) 2.49 - 2.64 (m, 4 H) 3.23 - 3.38 (m, 1 H) 3.42 - 3.62 (m, 6 H) 3.62 - 3.79 (m, 2 H) 3.98 (d, J=6.40 Hz, 2 H) 5.02 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 5.15 (d, J=10.67	650.5

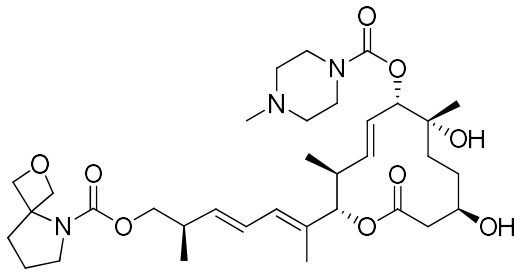
		Hz, 1 H) 5.57 - 5.73 (m, 3 H) 6.06 - 6.12 (m, 1 H) 6.28 (dd, J=16.31, 11.04 Hz, 1 H)	
30	 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(2,2-dimetilpirrolidin-1-carbonil)oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.76 - 1.00 (d, , J=6.53 Hz 3 H) 1.01 - 1.12 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.26 (s, 6 H) 1.28 - 1.43 (m, 4 H) 1.47 - 1.62 (m, 1 H) 1.72 (s, 3 H) 1.75 - 1.94 (m, 3 H) 2.51 (s, 3 H) 2.51 - 2.62 (m, 4 H) 2.74 (s a, 4 H) 3.41 (m, 1 H) 3.49 (m, 1H) 3.66 (s a, 4 H) 3.72 (m, 1 H) 3.70 - 3.82 (m, 2 H) 3.85 - 4.05 (m, 2 H) 5.02 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.15 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.58 - 5.73 (m, 3 H)	634.3

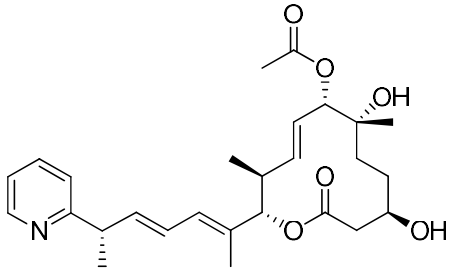
		6.08 (d, J=10.16 Hz, 1 H) 6.25 (m, 1 H)	
	 31 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.90 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.13 (d, J=6.27 Hz, 3 H) 1.16 (d, J=6.40 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.36 - 1.46 (m, 2 H) 1.50 - 1.71 (m, 4 H) 1.76 (s, 3 H) 2.07 - 2.23 (m, 2 H) 2.51 - 2.70 (m, 7 H) 2.92 (s a, 4 H) 3.50 - 3.90 (m, 5 H) 3.91 - 4.03 (m, 4 H) 4.97 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=15.18, 9.66 Hz, 1 H) 5.65 - 5.79 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=14.93, 10.79	634.5

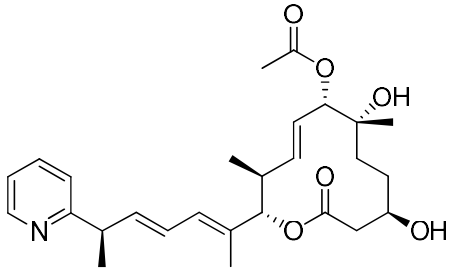
		Hz, 1 H)	
32	 2,3-dihidroindolo-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)oxi-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 7.79 (s a, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (s, 3H), 7.08 (d, J=7.5 Hz, 2H), 6.77-7.00 (m, 1H), 6.13-6.37 (m, 1H), 6.04 (m, 2H), 5.49-5.70 (m, 3H), 5.23 (s, 1H), 5.02-5.16 (m, 1H), 4.95 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.09-4.37 (m, 1H), 4.05 (d, J=6.8 Hz, 1H), 3.83-3.99 (m, 2H), 3.65 (d, J=19.3 Hz, 1H), 3.34-3.50 (m, 4H), 3.05 (t, J=8.5 Hz, 2H), 2.64 (s a, 1H), 2.37-2.60 (m, 3H), 2.30 (s a, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.98 (s,	654.5

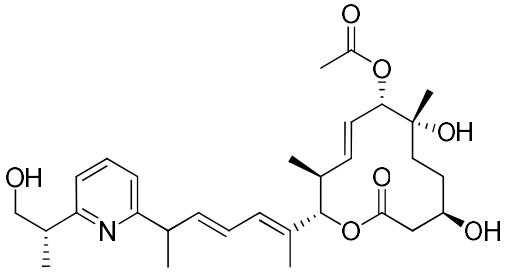
		1H), 1.87 (s, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.57-1.70 (m, 4H), 1.40-1.57 (m, 3H), 1.11-1.31 (m, 5H), 1.05 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.70-0.92 (m, 3H)	
	 33 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.90 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.05 - 1.14 (m, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.34 - 1.46 (m, 2 H) 1.53 - 1.71 (m, 2 H) 1.76 (s, 3 H) 1.95 - 2.30 (m, 2 H) 2.55 (s a, 5 H) 2.57 - 2.69 (m, 2 H) 2.74 (s a, 4 H) 3.40 - 3.52 (m, 2 H) 3.53 - 3.86 (m, 7 H) 3.91 - 4.10 (m, 2 H) 4.97 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.25 (dt, J=52.95, 3.33 Hz,	625.6

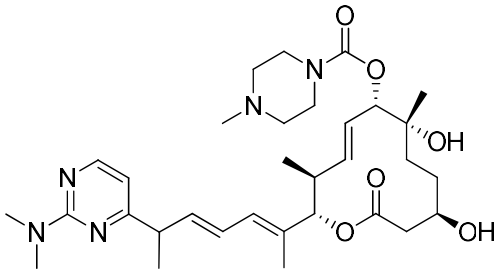
		1 H) 5.60 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.65 - 5.79 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.31 - 6.43 (m, 1 H)	
	 34 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.91 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.35 - 1.45 (m, 2 H) 1.54 - 1.71 (m, 2 H) 1.77 (s, 3 H) 1.81 - 2.10 (m, 4 H) 2.46 (s, 3 H) 2.54 (d, J=3.64 Hz, 2 H) 2.62 (s a, 6 H) 2.72 (s a, 1 H) 3.35 - 3.47 (m, 3 H) 3.52 - 3.74 (m, 4 H) 3.78 - 3.85 (m, 1 H) 4.00 (d, J=5.14 Hz, 3 H) 4.27 - 4.54 (m, 2 H) 4.96 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H)	639.5

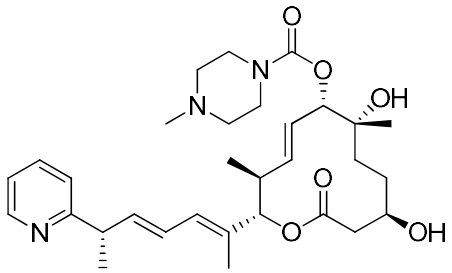
		5.71 (s, 3 H) 6.12 (d, J=10.16 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=15.31, 10.92 Hz, 1 H)	
35	 2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-5-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)oxi-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.89 (d, J=6.65 Hz, 6 H) 1.08 (d, J=6.65 Hz, 1 H) 1.14 (s a, 1 H) 1.23 (s, 3 H) 1.27 - 1.42 (m, 3 H) 1.45 - 1.64 (m, 1 H) 1.72 (s, 3 H) 1.73 - 1.93 (m, 2 H) 1.75 - 1.93 (m, 15 H) 2.26 - 2.35 (m, 2 H) 2.35 (s, 3 H) 2.45 (s a, 4 H) 2.48 - 2.74 (m, 5 H) 3.39 (m, 1 H) 3.45 (m, 1 H) 3.54 (t, J=4.89 Hz, 4 H) 3.70 - 3.78 (m, 1 H) 4.01 (m, 1 H) 4.11 (m, 1 H) 4.36 (d, J=5.52 Hz, 2 H) 5.02 (d, J=9.41 Hz, 1 H)	648.4

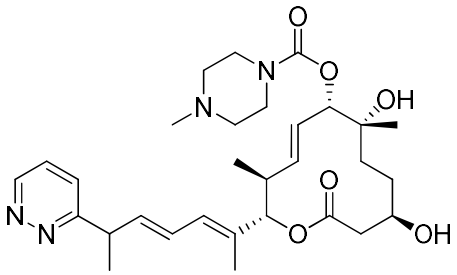
		5.15 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.57 - 5.75 (m, 3 H) 6.08 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.19 - 6.41 (m, 1 H)	
	 36 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 1.25 - 1.39 (m, 4 H) 1.45 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.72 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 2.07 (s a, 1 H) 2.09 (s, 3 H) 2.45 - 2.63 (m, 3 H) 3.51 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 3.66 - 3.81 (m, 2 H) 5.08 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 5.15 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.60 - 5.66 (m, 2 H) 5.99 (dd, J=15.06, 7.40 Hz, 1 H) 6.11 (d, J=11.92 Hz, 1 H) 6.27 - 6.35 (m, 1 H) 7.11 (ddd, J=7.40, 4.89,	472.2

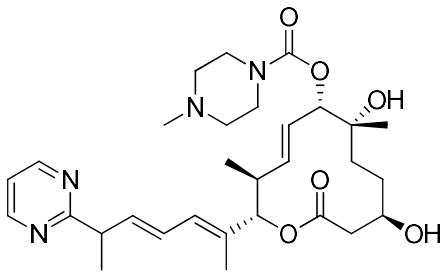
		1.13 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.61 (t, J=7.36 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=5.02 Hz, 1 H)	
	 37 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.86 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 1.28 - 1.53 (m, 4 H) 1.44 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.73 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 2.04 - 2.12 (m, 4 H) 2.46 - 2.61 (m, 3 H) 3.52 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 3.66 - 3.85 (m, 2 H) 5.07 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 5.15 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.55 - 5.71 (m, 2 H) 6.00 (dd, J=15.12, 7.47 Hz, 1 H) 6.10 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.32 (ddd, J=15.18, 10.79, 1.13 Hz, 1 H)	472.2

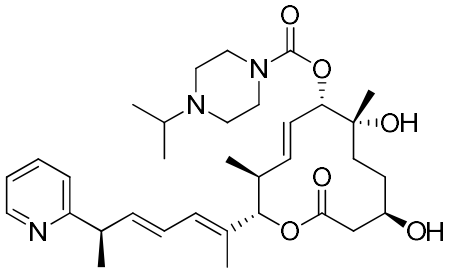
		7.11 (t, J=6.13 Hz, 1 H) 7.14 - 7.18 (m, 1 H) 7.26 (s, 2 H) 7.61 (t, J=7.63 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=5.00 Hz, 1 H)	
	 38 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E)-6-[6-[(2R)-1-hidroxipropan-2-il]piridin-2-il]hepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.86 - 0.92 (m, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.22 – 1.39 (m, 4 H) 1.33 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.42 (m, 3 H) 1.73 (s, 3 H) 2.07 - 2.11 (m, 4 H) 2.44 - 2.69 (m, 4 H) 3.03 (sa, 1 H) 3.48 - 3.55 (m, 1 H) 3.64 - 3.83 (m, 3 H) 3.92 - 3.99 (m, 1 H) 5.08 (d, J=8.91 Hz, 1 H) 5.15 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.63 (t, J=8.78 Hz, 2 H) 5.94 (dd, J=15.18, 7.65 Hz, 1 H) 6.10 (d, J=10.55 Hz, 1 H)	530.3

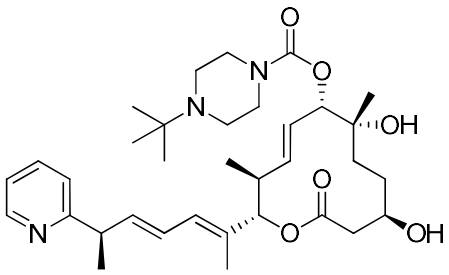
		6.24 - 6.33 (m, 1 H) 6.99 - 7.04 (m, 2 H) 7.57 (t, J=7.66 Hz, 1 H)	
39	 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E)-6-[2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]hepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 8.10-8.34 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.38-6.63 (m, 1H), 6.17-6.32 (m, 1H), 5.52-5.73 (m, 1H), 5.30-5.52 (m, 1H), 5.01-5.16 (m, 1H), 4.95 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.97-4.09 (m, 1H), 3.93 (s a, 1H), 3.52 (s a, 1H), 3.42 (s a, 1H), 3.35 (s a, 1H), 2.74 (t, J=7.3 Hz, 1H), 2.54 (t, J=7.4 Hz, 1H), 2.46 (s a, 1H), 1.92-2.19 (m, 3H), 1.82-1.90 (m, 1H), 1.61-1.81 (m, 2H), 1.50 (s a, 5H), 1.34-1.45 (m,	600.6

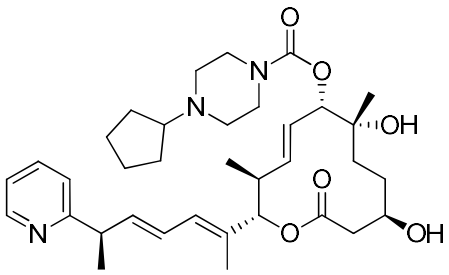
		2H), 1.01-1.10 (m, 2H), 0.94 (dd, J=6.7, 4.6 Hz, 1H), 0.64-0.90 (m, 3H)	
40	 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.90 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.28 - 1.41 (m, 1 H) 1.45 (d, *J*=6.90 Hz, 3 H) 1.51 - 1.71 (m, 3 H) 1.73 (s, 3 H) 1.91 (s, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.43 - 2.64 (m, 6 H) 3.47 (m, 4 H) 3.58 - 3.83 (m, 2 H) 5.01 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 5.14 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.51 - 5.75 (m, 2 H) 5.99 (dd, *J*=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.11 (d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 6.27 - 6.34 (m, 1 H) 7.11 (ddd,	556.3

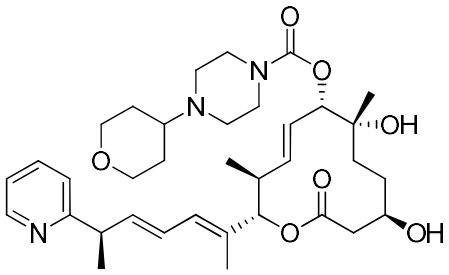
		J=7.43, 4.86, 1.13 Hz, 1 H) 7.16 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H) 7.60 (td, *J*=7.69, 1.82 Hz, 1 H) 8.54 (d, *J*=5.03 Hz, 1 H)	
41	 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-piridazin-3-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (CD_2Cl_2) δ: 8.90-9.14 (m, 1H), 7.68 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.32-7.54 (m, 1H), 6.29-6.53 (m, 1H), 6.12 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.85-6.07 (m, 1H), 5.63-5.84 (m, 1H), 5.05-5.23 (m, 1H), 4.98 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.70 (s a, 1H), 3.48 (s a, 2H), 3.30 (s a, 1H), 2.44-2.65 (m, 2H), 2.35 (d, J=8.8 Hz, 2H), 2.00-2.20 (m, 1H), 1.82-2.00	

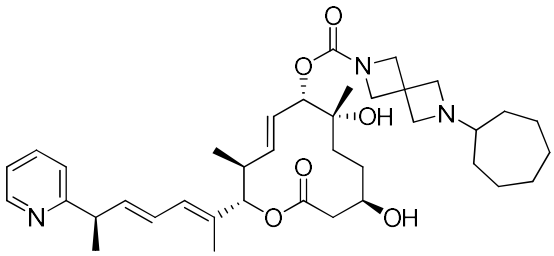
		(m, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.64 (d, J=11.0 Hz, 1H), 1.44-1.58 (m, 6H), 1.24-1.43 (m, 2H), 1.20 (s, 1H), 1.12 (d, J=5.5 Hz, 1H), 0.66-0.91 (m, 3H)	
42	 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-pirimidin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.72 - 0.88 (m, 4 H) 1.09 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 1.13 - 1.33 (m, 8 H) 1.36 - 1.46 (m, 4 H) 1.49 (s a, 6 H) 1.66 (s, 3 H) 1.82 (s a, 1 H) 2.00 (d, J=19.32 Hz, 2 H) 2.30 (s a, 3 H) 2.37 - 2.64 (m, 3 H) 3.07 (d, J=7.28 Hz, 2 H) 3.29 - 3.56 (m, 4 H) 3.67 (s a, 1 H) 3.73 - 3.95 (m, 2 H) 4.95 (d, J=9.29 Hz, 1 H)	557.46

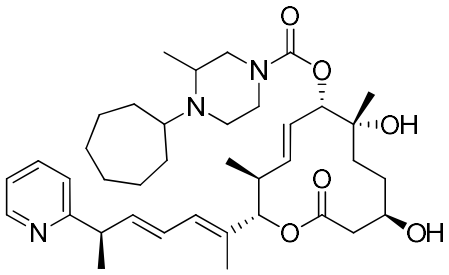
		5.08 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.23 (s, 1 H) 5.47 - 5.67 (m, 2 H) 5.93 - 6.16 (m, 2 H) 6.17 - 6.41 (m, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 6.99 - 7.13 (m, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 8.53 - 8.74 (m, 2 H)	
	 43 4-propan-2-ilpiperazin-1-carboxilato de [(2R,3R,4E,6S,7R,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6R)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 8.57 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.63 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.14 (t, J=6.1 Hz, 1H), 6.34 (dd, J=14.6, 10.3 Hz, 1H), 6.14 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.02 (dd, J=15.1, 7.5 Hz, 1H), 5.57-5.78 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.17 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.04 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.60-3.84 (m, 2H),	584.5

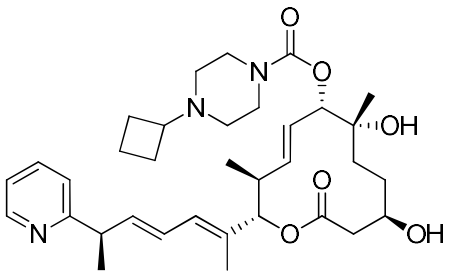
		3.51 (s a, 4H), 2.76 (s a, 1H), 2.44-2.67 (m, 6H), 1.98 (s, 1H), 1.66-1.81 (m, 4H), 1.51-1.66 (m, 3H), 1.22-1.49 (m, 8H), 1.08 (d, J=6.3 Hz, 5H), 0.79-1.00 (m, 3H)	
	 44 4-terc-butilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 8.48 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.54 (td, J=7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.05 (t, J=6.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, J=14.6, 11.0 Hz, 1H), 6.04 (d, J=11.0 Hz, 1H), 5.93 (dd, J=15.2, 7.4 Hz, 1H), 5.46-5.70 (m, 2H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.94 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.54-3.76 (m, 2H), 3.28-3.53 (m,	596.6

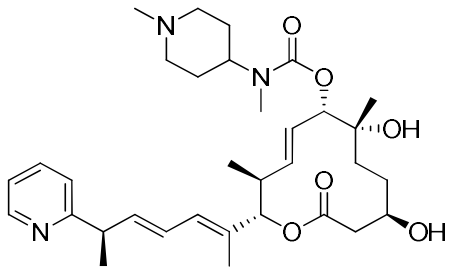
		4H), 2.37-2.59 (m, 5H), 1.89 (s a, 1H), 1.57-1.71 (m, 4H), 1.42-1.57 (m, 5H), 1.33-1.39 (m, 3H), 1.14-1.30 (m, 5H), 1.01 (s a, 6H), 0.77-0.93 (m, 3H)	
	 45 4-ciclopentilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 8.48 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.54 (td, J=7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.05 (t, J=6.2 Hz, 1H), 6.25 (ddd, J=15.1, 10.9, 1.1 Hz, 1H), 6.04 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J=15.1, 7.5 Hz, 1H), 5.48-5.67 (m, 2H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.94 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.58-3.73 (m, 2H), 3.36-3.52 (m,	610.6

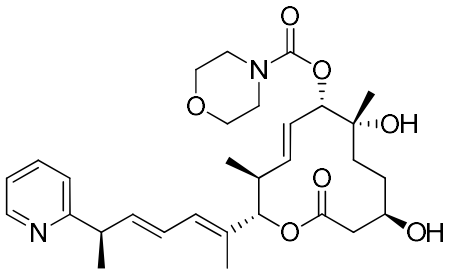
		5H), 2.33-2.57 (m, 8H), 1.89 (s, 1H), 1.73-1.83 (m, 2H), 1.57-1.69 (m, 7H), 1.42-1.57 (m, 4H), 1.15-1.40 (m, 10H), 0.74-0.88 (m, 3H)	
	 46 4-(oxan-4-il)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 8.48 (ddd, J=4.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (td, J=7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.05 (t, J=6.1 Hz, 1H), 6.15-6.34 (m, 1H), 6.04 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J=15.1, 7.5 Hz, 1H), 5.48-5.67 (m, 2H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.94 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, J=11.3, 3.8 Hz, 2H), 3.53-3.76 (m, 2H), 3.37-3.49 (m,	626.6

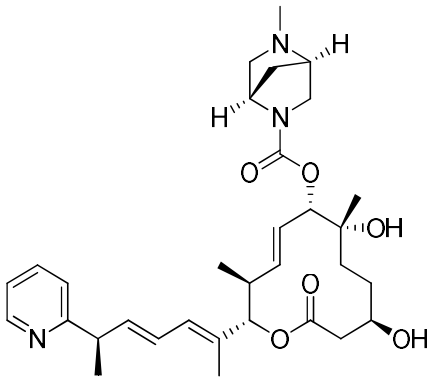
		5H), 3.22-3.37 (m, 2H), 2.35-2.57 (m, 7H), 1.88 (s, 1H), 1.44-1.70 (m, 11H), 1.14-1.39 (m, 8H), 0.72-0.89 (m, 3H)	
	 47 6-cicloheptil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 8.48 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.54 (td, J=7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.05 (t, J=6.0 Hz, 1H), 6.25 (ddd, J=15.2, 10.8, 1.1 Hz, 1H), 6.04 (d, J=10.5 Hz, 1H), 5.93 (dd, J=15.1, 7.5 Hz, 1H), 5.44-5.65 (m, 2H), 5.06 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.83 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.91-4.13 (m, 4H), 3.51-3.76 (m, 3H), 3.42 (s a, 4H), 2.35-2.59	650.6

		(m, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.22 (s a, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.52-1.77 (m, 10H), 1.32-1.51 (m, 9H), 1.10-1.32 (m, 9H), 0.72-0.90 (m, 3H)	
	 48 4-cicloheptil-3-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 8.56 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.63 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.13 (t, J=6.1 Hz, 1H), 6.34 (dd, J=15.3, 10.8 Hz, 1H), 6.13 (d, J=11.0 Hz, 1H), 6.02 (dd, J=15.1, 7.5 Hz, 1H), 5.57-5.74 (m, 2H), 5.16 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.03 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.92 (s a, 1H), 3.69-3.83 (m, 3H), 3.53 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.98 (s a, 2H),	652.7

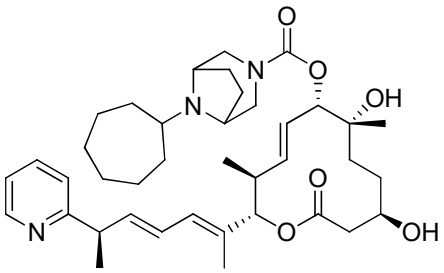
		2.79 (s a, 2H), 2.48-2.72 (m, 5H), 2.28 (s a, 1H), 2.01 (s a, 1H), 1.69-1.79 (m, 7H), 1.66 (s a, 1H), 1.44-1.63 (m, 10H), 1.23-1.42 (m, 7H), 1.07 (s a, 3H), 0.85-0.94 (m, 3H)	
	 49 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 8.56 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.63 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.13 (t, J=6.1 Hz, 1H), 6.33 (ddd, J=15.1, 10.9, 1.1 Hz, 1H), 6.13 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.02 (dd, J=15.1, 7.5 Hz, 1H), 5.57-5.74 (m, 2H), 5.16 (d, J=10.5 Hz, 1H), 5.03 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.68-3.79 (m, 2H),	596.6

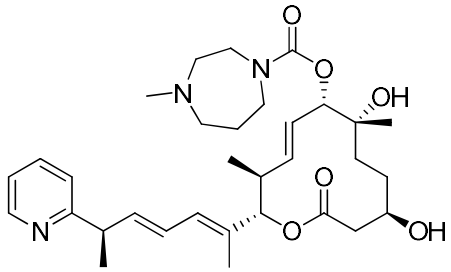
		3.46-3.56 (m, 5H), 2.69-2.77 (m, 1H), 2.49-2.65 (m, 3H), 2.30 (s a, 4H), 1.97-2.09 (m, 3H), 1.88 (quin, J=9.1 Hz, 2H), 1.66-1.80 (m, 7H), 1.55 (t, J=11.9 Hz, 1H), 1.22-1.47 (m, 8H), 0.87-0.93 (m, 3H)	
50	 N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)carbamato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 8.48 (ddd, J=5.0, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.05 (t, J=6.1 Hz, 1H), 6.14-6.35 (m, 1H), 6.04 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J=15.1, 7.5 Hz, 1H), 5.46-5.68 (m, 2H), 5.08 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.94 (d, J=9.5 Hz, 1H),	584.6

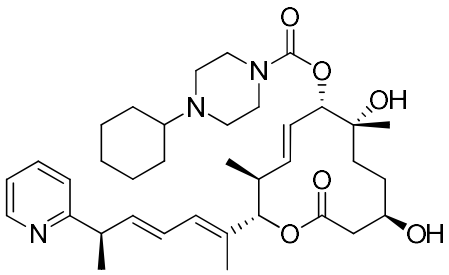
		3.93 (s a, 1H), 3.51-3.77 (m, 3H), 3.42 (s, 1H), 2.83 (d, J=11.3 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.37-2.60 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (s a, 1H), 1.89-2.00 (m, 3H), 1.81 (s a, 1H), 1.46-1.73 (m, 10H), 1.14-1.39 (m, 8H), 0.75-0.86 (m, 3H)	
	 51 morfolin-4-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 8.48 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.05 (t, J=6.2 Hz, 1H), 6.25 (ddd, J=15.1, 10.8, 1.0 Hz, 1H), 6.05 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J=15.1, 7.5 Hz, 1H), 5.49-5.67 (m, 2H), 5.23 (s,	543.5

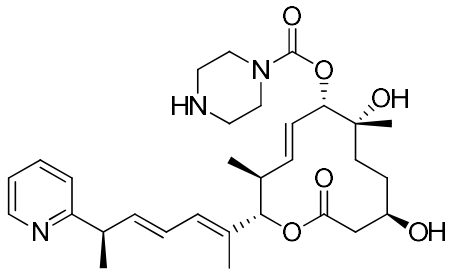
		1H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.96 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.54-3.71 (m, 6H), 3.34-3.48 (m, 5H), 2.39-2.58 (m, 3H), 1.97 (s, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.59-1.70 (m, 5H), 1.47 (t, J=11.9 Hz, 1H), 1.15-1.39 (m, 8H), 0.77-0.86 (m, 3H)	
	 52 (1S,4R)-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de [(2R,3R,4E,6S,7R,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6R)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 8.48 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.54 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H), 6.18-6.31 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.93 (dd, J=15.1, 7.5 Hz, 1H), 5.47-5.67 (m, 2H), 5.08 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.91 (dd, J=16.3, 9.5 Hz, 1H), 4.31	568.5

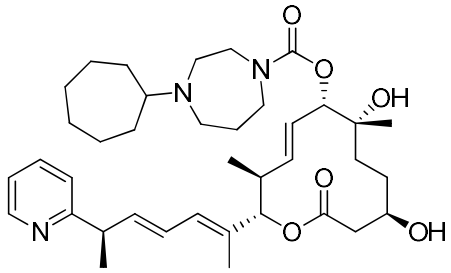
	(s a, 1H), 4.22 (s a, 1H), 3.44-3.70 (m, 4H), 3.42 (s a, 1H), 3.35 (d, J=6.0 Hz, 1H), 3.15 (d, J=9.8 Hz, 1H), 2.91 (d, J=9.0 Hz, 1H), 2.69-2.80 (m, 1H), 2.61-2.69 (m, 1H), 2.32-2.57 (m, 7H), 2.00 (s, 1H), 1.93 (s a, 1H), 1.82 (d, J=9.8 Hz, 1H), 1.57-1.73 (m, 7H), 1.46 (t, J=13.3 Hz, 1H), 1.14-1.39 (m, 8H), 0.73-0.87 (m, 3H)	

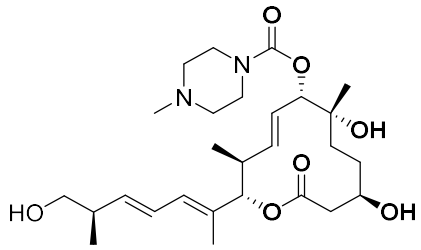
	 53 8-cicloheptil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 8.48 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.36-7.61 (m, 1H), 7.00-7.15 (m, 2H), 6.25 (dd, J=15.1, 10.8 Hz, 1H), 6.04 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J=15.2, 7.4 Hz, 1H), 5.48-5.69 (m, 2H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.94 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.53-3.79 (m, 4H), 3.31-3.53 (m, 2H), 2.36-2.61 (m, 3H), 2.28 (s a, 1H), 1.90 (s a, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.60 (s a, 2H), 1.54 (s a, 2H), 1.30-1.51 (m, 10H), 1.25 (d, J=10.5 Hz, 1H), 1.14-1.22 (m, 3H), 0.80 (d, J=6.8 Hz, 3H)	664.9

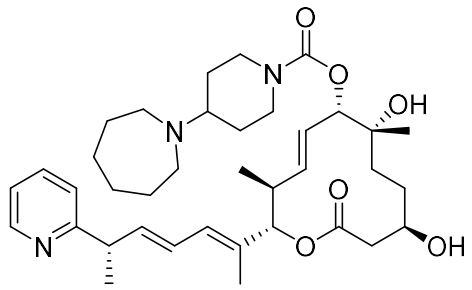
	 54 4-metil-1,4-diazepan-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) d ppm 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.24 - 1.49 (m, 9 H) 1.51 - 1.64 (m, 2 H) 1.64 - 1.85 (m, 5 H) 2.01 (s a,4 H) 2.43 - 2.58 (m, 5 H) 2.60 - 2.77 (m, 4 H) 3.48 - 3.62 (m, 4 H) 3.62 - 3.82 (m, 3 H) 4.96 - 5.10 (m, 1 H) 5.17 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.58 - 5.76 (m, 2 H) 6.01 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 6.04 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 6.15 (s, 1 H) 6.24 - 6.43 (m, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 2 H) 7.63 (td, J=7.72, 1.88 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=4.85 Hz, 1 H)	570.5

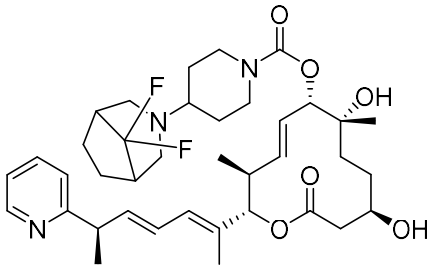
	 55 4-ciclohexilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) d ppm 0.80 - 1.00 (m, 3 H) 1.13 - 1.39 (m, 11 H) 1.42 - 1.48 (m, 3 H) 1.52 - 1.66 (m, 6 H) 1.66 - 1.88 (m,7 H) 1.99 (s, 1 H) 2.30 (s a, 1 H) 2.46 - 2.66 (m, 7 H) 3.40 - 3.60 (m, 5 H) 3.64 - 3.85 (m, 2 H) 5.03 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.17 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.57 - 5.75 (m, 2 H) 6.00 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 6.04 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 6.15 (s, 1 H) 6.27 - 6.41 (m, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 2 H) 7.63 (td, J=7.72, 1.88 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=4.84 Hz, 1 H)	624.7

	 56 piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) d ppm 0.88 (d, J=6.78 Hz, 4 H) 1.20 - 1.46 (m, 7 H) 1.49 - 1.62 (m, 2 H) 1.66 - 1.77 (m, 5 H) 1.81 (s a,1 H) 1.88 (s a, 1 H) 2.44 - 2.66 (m, 3 H) 2.77 - 2.90 (m, 4 H) 3.02 (s, 1 H) 3.39 - 3.50 (m, 4 H) 3.61 - 3.79 (m, 2 H) 5.02 (d, J=9.54Hz, 1 H) 5.15 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.54 - 5.74 (m, 2 H) 6.00 (dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.11 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 6.32 (ddd, J=15.06, 10.79, 1.00Hz, 1 H) 7.12 (t, J=6.21 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 7.61 (t, J=7.78	542.5

		Hz, 1 H) 8.55 (d, J=4.95 Hz, 1 H)	
57	 4-cicloheptil-1,4-diazepan-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) d ppm 0.82 - 0.97 (m, 3 H) 1.25 - 1.37 (m, 4 H) 1.39 - 1.65 (m, 14 H) 1.75 (s, 7 H) 1.90 (s a, 1 H) 2.06 (m, 1 H) 2.38 (s, 1 H) 2.49 - 2.77 (m, 4 H) 2.88 (s a, 3 H) 3.40 - 3.62 (m, 3 H) 3.62 - 3.89 (m, 4 H) 5.03 (t, J=9.41 Hz, 1 H) 5.17 (d, J=10.54 Hz, 1H) 5.57 - 5.76 (m, 2 H) 6.02 (dd, J=15.31, 7.53 Hz, 1 H) 6.13 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.34 (ddd, J=15.12, 10.73, 1.00 Hz, 1 H) 7.14 (t, J=6.17 Hz, 1H) 7.18 (d, J=7.36 Hz, 1 H)	652.5

		7.28 (s, 2 H) 7.63 (t, J=7.75 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=4.98 Hz, 1 H)	
58	 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-hidroxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: ppm 0.81 - 0.86 (m, 1 H) 0.88 - 0.93 (m, 3 H) 1.03 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.07 - 1.17 (m, 1 H) 1.21 - 1.26 (m, 6 H) 1.28 - 1.34 (m, 2 H) 1.40 (t, J=7.34 Hz, 4 H) 1.48 - 1.68 (m, 3 H) 1.74 (s, 3 H) 2.29 - 2.65 (m, 12 H) 3.10 (d, J=7.28 Hz, 3 H) 3.42 - 3.57 (m, 7 H) 3.68 - 3.78 (m, 1 H) 4.98 - 5.07 (m, 1 H) 5.12 - 5.19 (m, 1 H) 5.30 (s, 1 H) 5.54 - 5.75 (m, 3 H) 6.11 (s, 1 H) 6.28 (s, 1 H)	509.50

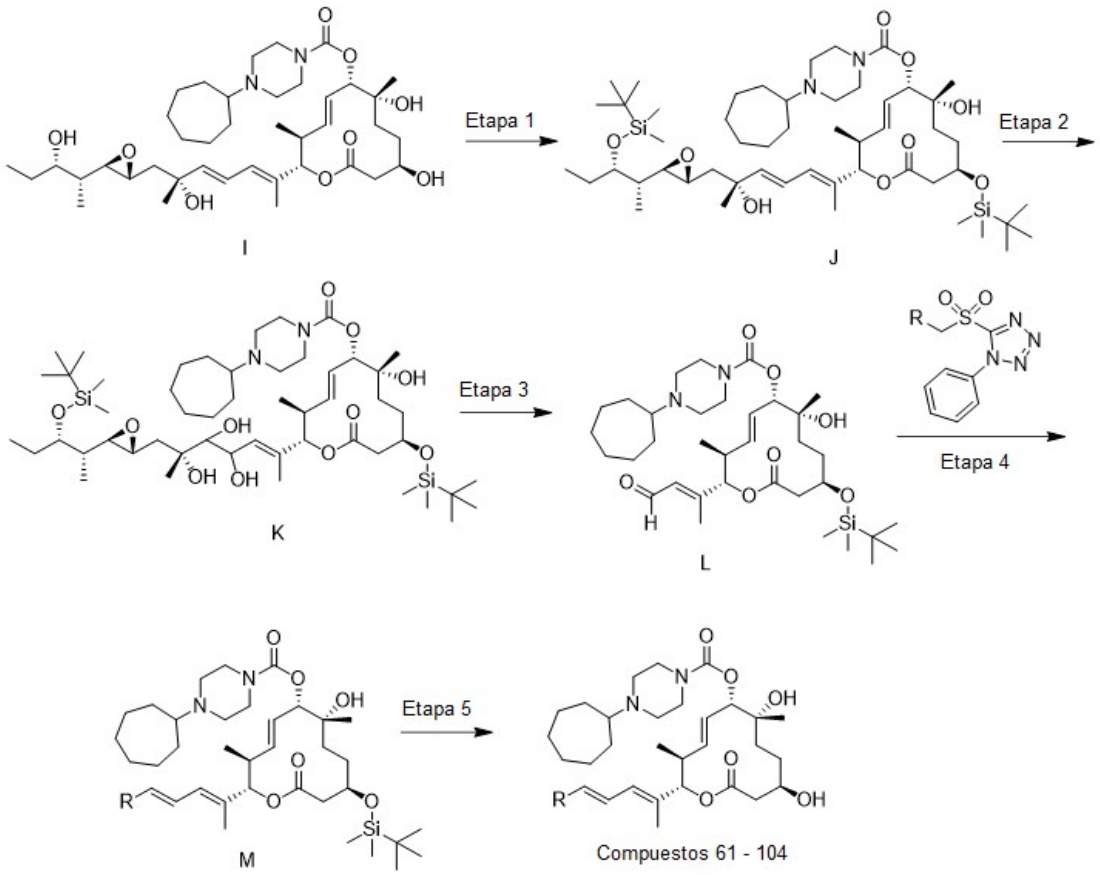
		^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: ppm 0.86 (s, 1 H) 0.93 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 1.23 - 1.49 (m, 9 H) 1.54 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 1.61 (s a, 6 H) 1.65 - 1.77 (m, 4 H) 1.80 (s a, 2 H) 2.00 (s a, 1 H) 2.49 - 2.66 (m, 4 H) 2.69 (s a, 3 H) 2.80 (s a, 2 H) 3.32 (s, 1 H) 3.52 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 3.62 - 3.83 (m, 2 H) 4.15 (s a, 2 H) 5.02 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.17 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.53 - 5.77 (m, 2 H) 6.01 (dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.13 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.33 (ddd, J=15.12, 10.73, 1.25 Hz, 1 H) 7.14 (t, J=6.11	
	59 4-(azepan-1-il)piperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]		638.34

		Hz, 1 H) 7.18 (d, J=7.56 Hz, 1 H) 7.28 (s, 3 H) 7.63 (td, J=7.72, 1.88 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=4.94 Hz, 1 H)	
	 60 4-(8,8-difluoro-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: ppm 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.25 (s, 3 H) 1.33 - 1.40 (m, 2 H) 1.41 - 1.49 (m, 5 H) 1.55 - 1.62 (m, 4 H) 1.66 - 1.83 (m, 10 H) 1.99 (s, 1 H) 2.13 - 2.23 (m, 2 H) 2.43 - 2.70 (m, 9 H) 2.82 - 2.95 (m, 2 H) 3.53 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 3.67 - 3.81 (m, 2 H) 4.02 - 4.10 (m, 1 H) 4.97 - 5.07 (m, 1 H) 5.10 - 5.21 (m, 1 H) 5.57 - 5.67 (m, 1 H) 5.67 - 5.76 (m, 1 H)	686.78

	5.94 - 6.07 (m, 1 H) 6.08 - 6.21 (m, 1 H) 6.26 - 6.40 (m, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 2 H) 7.57 - 7.70 (m, 1 H) 8.53 - 8.61 (m, 1 H)	

Los Compuestos 61 – 104 (Tabla 2) se prepararon por el método del Esquema 2.

Esquema 2.



Protocolo general para la síntesis de los Compuestos 61-104:

Etapa 1: Una solución de E7107 (**I**, 3.7 g, 5.1 mmol, 1.0 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno en DMF (100 ml, 0.05M)

a 0 °C se trató con imidazol (2.5 g, 36.1 mmol, 7.0 equiv.) y se añadió TBSCl (3.9 g, 25.7 mmol, 5.0 equiv.). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**J**, 4.7 g, 5.0 mmol, 96 %).

Etapa 2: A una solución de olefina **J** (4.7 g, 5.0 mmol, 1.0 equiv.) en THF:H_2O (10:1, 133 ml:13ml, 0.03M) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió tetróxido de osmio (12.4 ml, 1.0 mmol, 0.2 equiv., solución al 2.5 %) seguido de N-óxido de N-metilmorfolina (1.16 g, 9.9 mmol, 2.0 equiv.). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 13 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con sulfito de sodio, se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**K**, 4.8 g, 4.9 mmol, 99 %).

Etapa 3: A una solución de diol **K** (4.4 g, 4.5 mmol, 1.0 equiv.) en benceno (100 ml, 0.05M) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió tetraacetato de plomo (4.0 g, 9.0 mmol, 2.0 equiv.). La reacción se agitó durante 30 minutos, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se

interrumpió con sulfito de sodio y se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto deseado (**L**, 1.5 g, 2.3 mmol, 52 %) se avanzó en bruto.

Etapa 4: A una solución de la sulfona correspondiente (2.5 equiv.) en THF (0.02M) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota KHMDS (2.5 equiv.), y la reacción se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió gota a gota el aldehído **L** (1.0 equiv.) en THF (0.5 M). La reacción se agitó a -78 °C durante cinco horas, y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con agua y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**M**).

Etapa 5: Una solución de éter silílico **M** (1.0 equiv.) en MeOH (0.02 M) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató con pTsOH (2.0 equiv.). La reacción se agitó durante 2 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. A continuación, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por TLC preparativa (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**61 – 104**).

Protocolo ilustrado para la síntesis del Compuesto 63

Etapas 1-3 como anteriormente.

Etapa 4: A una solución de pirrolidin-1-carboxilato de

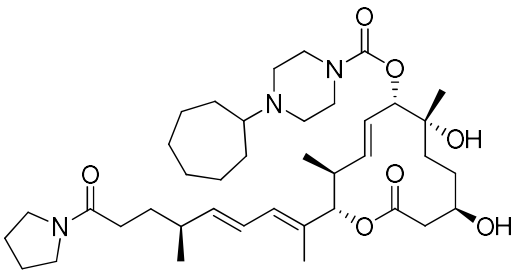
(S)-2-metil-3-((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)propilo (45.0 mg, 0.12 mmol, 2.5 equiv.) en THF (2.0 ml, 0.02M) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota KHMDS (0.23 ml, 0.12 mmol, 2.5 equiv.) y la reacción se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió gota a gota aldehído **L** (30.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.) en THF (0.2 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante cinco horas, y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con agua y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**M**, 35 mg, 0.04 mmol, 76 %).

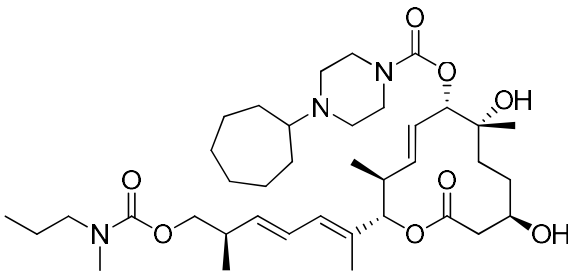
Etapa 5: Una solución de éter silílico **M** (35.0 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv.) en MeOH (2.0 ml, 0.02M) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató con pTsOH (15.0 mg, 0.08 mmol, 2.0 equiv.). La reacción se agitó durante 2 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. A continuación, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por TLC preparativa (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**compuesto 63**, 22.2 mg, 32 mmol, 80 %). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.90 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.32 - 1.45 (m, 2 H) 1.47 - 1.85 (m, 15 H) 1.85 - 1.94 (m, 4 H) 1.95 - 2.10 (m, 2 H) 2.50 - 2.68 (m, 4 H) 2.96 - 3.08 (m, 4 H) 3.09 - 3.21 (m, 1 H) 3.34 - 3.39 (m, 4 H) 3.52 - 3.88 (m, 5 H) 3.92 - 4.06 (m, 2 H) 4.97 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.61

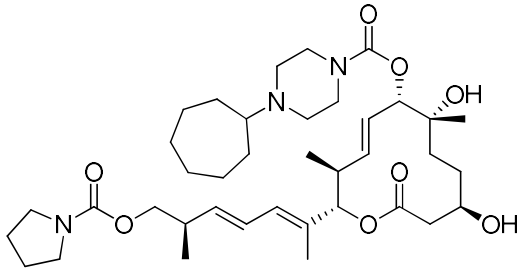
(dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.72 (d, J=9.79 Hz, 2 H) 6.12 (dd, J=10.79, 1.00 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.12, 10.85, 0.88 Hz, 1 H). MS (ES+) = 688.5 $[M+H]^+$.

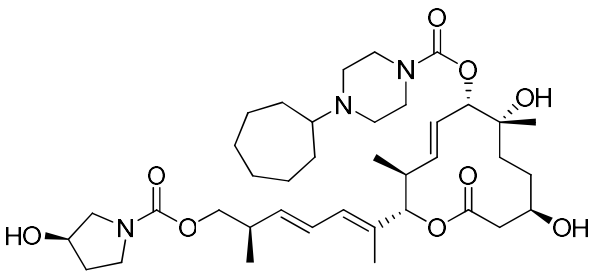
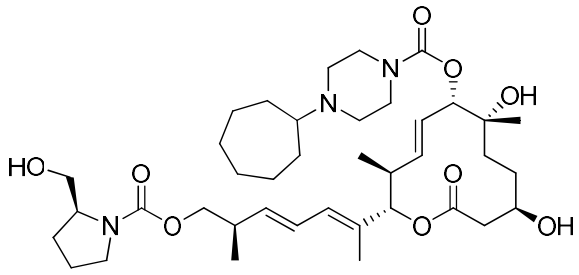
Tabla 2

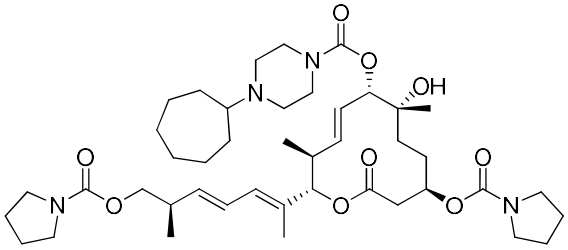
Compuestos 61 - 104

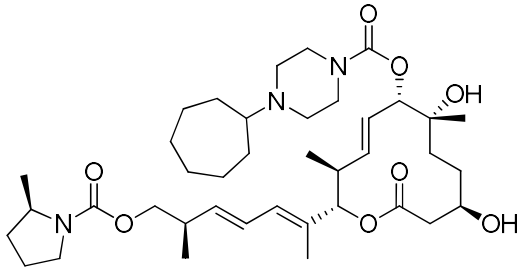
Estructura, Compuesto N.°, y Nombre químico	Datos de ^{1}H RMN	Datos de LCMS (ES+)
 61 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6S)-6-metil-9-oxo-9-pirrolidin-1-ilnona-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 7.19 (s, 2H), 6.05-6.26 (m, 1H), 5.94-6.05 (m, 1H), 5.45-5.69 (m, 3H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.95 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.67 (s a, 2H), 3.28-3.54 (m, 8H), 2.36-2.62 (m, 7H), 2.09-2.32 (m, 3H), 1.86 (dt, J=13.1, 6.6 Hz, 3H), 1.73-1.81 (m, 3H), 1.55-1.71 (m, 9H), 1.24-1.51 (m, 11H), 1.15-1.22 (m, 4H), 0.97 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.74-0.91 (m, 3H)	686.5

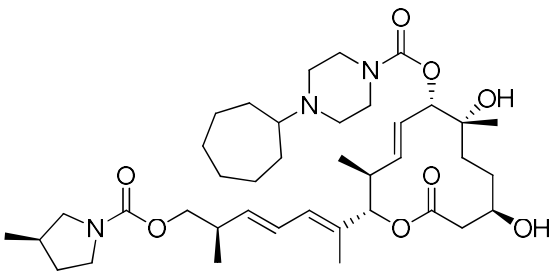
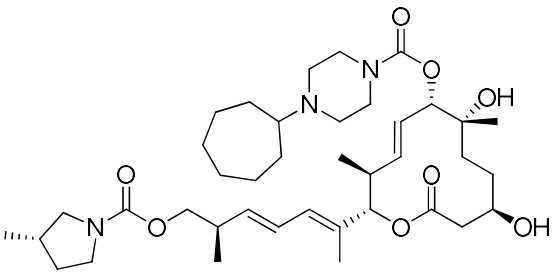
	 62 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6S)-6-metil-7-[metil(propil)carbamoil]oxihepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.69 - 0.86 (m, 8 H) 0.93 - 1.01 (m, 2 H) 1.09 - 1.24 (m, 15 H) 1.29 (d, J=4.52Hz, 2 H) 1.37 - 1.53 (m, 5 H) 1.65 (s, 2 H) 1.74 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 1.91 (s, 1 H) 2.11 (t, J=7.78 Hz, 1 H) 2.33 - 2.59 (m, 4 H) 2.61 - 2.73 (m, 1 H) 2.78 (s, 1 H) 2.91 - 3.07 (m, 1 H) 3.11 (t, J=7.28 Hz, 1 H) 3.32 - 3.41 (m, 1 H) 3.44 (s a, 1 H) 3.60 - 3.76 (m, 1H) 3.86 (s a, 1 H) 3.92 - 4.12 (m, 1 H) 4.47 (s, 1 H) 4.95 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.39 (s, 1 H) 5.40 - 5.42 (m, 1 H) 5.43 - 5.70 (m, 2H) 6.00 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 6.18 - 6.35 (m, 1 H)	

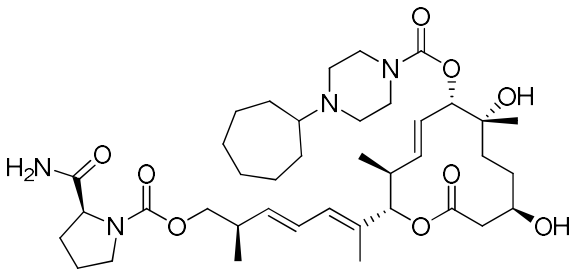
	 63 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.90 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.32 - 1.45 (m, 2 H) 1.47 - 1.85 (m, 15 H) 1.85 - 1.94 (m, 4 H) 1.95 - 2.10 (m, 2 H) 2.50 - 2.68 (m, 4 H) 2.96 - 3.08 (m, 4 H) 3.09 - 3.21 (m, 1 H) 3.34 - 3.39 (m, 4 H) 3.52 - 3.88 (m, 5 H) 3.92 - 4.06 (m, 2 H) 4.97 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.72 (d, J=9.79 Hz, 2 H) 6.12 (dd, J=10.79, 1.00 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.12, 10.85, 0.88 Hz, 1 H)	688.5

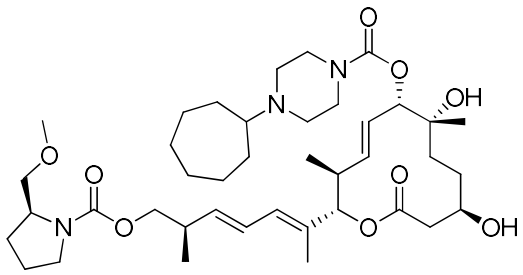
	 64 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.90 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.10 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.34 - 1.47 (m, 2 H) 1.49 - 2.11 (m, 20 H) 2.12 - 2.14 (m, 1 H) 2.50 - 2.68 (m, 4 H) 3.17 (s a, 4 H) 3.39 - 3.53 (m, 4 H) 3.61 - 4.06 (m, 7 H) 4.31 - 4.45 (m, 1 H) 4.98 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.56 - 5.81 (m, 3 H) 6.12 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=15.18, 10.79 Hz, 1 H)	704.5
	 65 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.91 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.10 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.20 - 1.26 (m, 3 H) 1.29 - 1.43 (m, 4 H) 1.45 - 1.88 (m, 17 H) 1.91 -	718.5

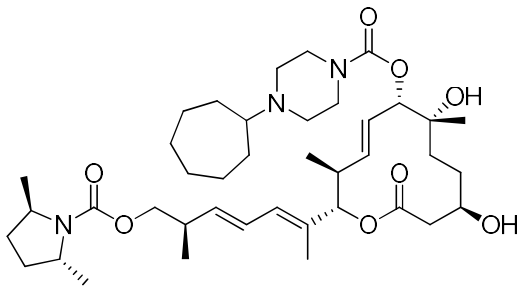
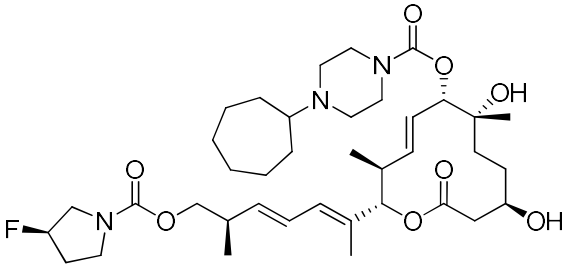
	[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	2.01 (m, 5 H) 2.52 - 2.65 (m, 4 H) 2.77 - 2.99 (m, 5 H) 3.36 - 3.46 (m, 2 H) 3.46 - 4.06 (m, 10 H) 4.96 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 5.65 - 5.78 (m, 2 H) 6.12 (d, J=11.42 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=14.87, 10.60 Hz, 1 H)	
	 66 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10R)-7-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-10-(pirrolidin-1-carboniloxi)-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.91 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.43 - 1.95 (m, 28 H) 2.03 - 2.10 (m, 2 H) 2.56 - 2.71 (m, 4 H) 3.19 (s a, 5 H) 3.36 - 3.40 (m, 4 H) 3.50 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 3.63 - 3.92 (m, 4 H) 3.93 - 4.03 (m, 2 H) 4.78 (d, J=3.39 Hz, 1 H)	785.6

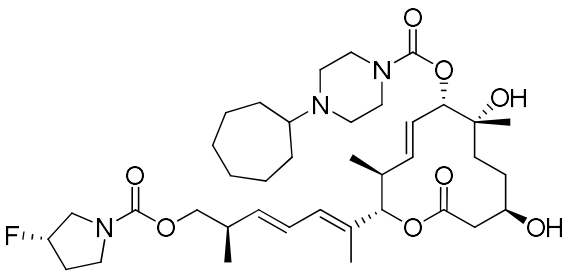
		4.97 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 4.99 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 5.58 - 5.82 (m, 3 H) 6.13 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.15, 10.89, 0.82 Hz, 1 H)	
	 67 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-carbonilo]oxihepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.13 - 1.21 (m, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.36 - 1.73 (m, 13 H) 1.75 - 1.90 (m, 6 H) 1.92 - 2.11 (m, 4 H) 2.55 (s a, 4 H) 3.13 (s a, 4 H) 3.21 - 3.29 (m, 1 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.59 - 4.06 (m, 8 H) 4.98 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.56 - 5.80 (m, 3 H) 6.12 (d, J=11.17 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=14.74, 10.73 Hz, 1 H)	702.5

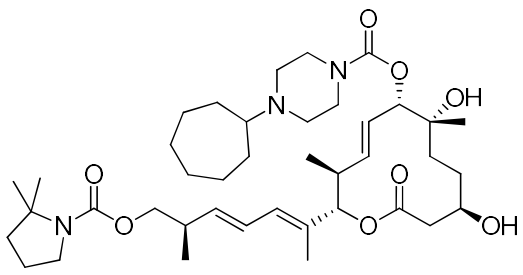
	 68 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-carbonilo]oxihepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.92 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.02 - 1.14 (m, 6 H) 1.24 - 1.27 (m, 3 H) 1.29 - 1.30 (m, 1 H) 1.33 - 1.61 (m, 14 H) 1.64 - 2.09 (m, 21 H) 2.19 - 2.33 (m, 1 H) 2.45 - 2.73 (m, 9 H) 2.80 - 2.99 (m, 1 H) 3.19 - 3.41 (m, 1 H) 3.54 (s a, 7 H) 3.80 (s, 1 H) 3.92 - 4.04 (m, 2 H) 5.04 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 5.18 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.69 (s, 3 H) 6.11 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.29 (dd, J=14.93, 10.92 Hz, 1 H)	702.4
	 69	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.92 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.00 - 1.14 (m, 6 H) 1.25 (s, 3 H) 1.28 - 1.65 (m, 13 H) 1.67 - 1.86	702.3

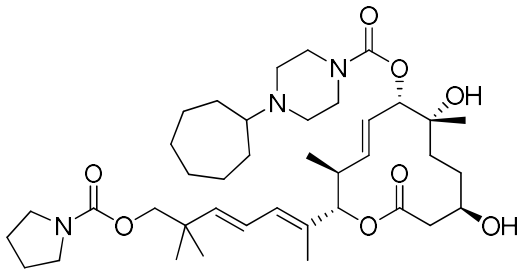
	4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-carbonilo]oxihepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	(m, 6 H) 1.91 - 2.13 (m, 3 H) 2.16 - 2.32 (m, 1 H) 2.37 - 2.90 (m, 25 H) 2.94 - 3.07 (m, 5 H) 3.14 - 3.41 (m, 3 H) 3.41 - 3.67 (m, 2 H) 3.80 (s a, 5 H) 3.89 - 4.08 (m, 2 H) 5.03 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 5.18 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.70 (d, J=9.29 Hz, 3 H) 6.06 - 6.15 (m, 1 H) 6.24 - 6.35 (m, 1 H)	
	 70 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-carbamoilpirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.92 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.27 Hz, 3 H) 1.25 (s, 3 H) 1.28 - 1.42 (m, 2 H) 1.44 - 1.65 (m, 9 H) 1.66 - 1.81 (m, 6 H) 1.84 - 2.05 (m, 5 H) 2.10 - 2.71 (m, 19 H) 2.80 (t, J=4.77 Hz, 4 H) 2.90 - 3.02 (m, 1 H) 3.51 (s, 2 H)	731.5

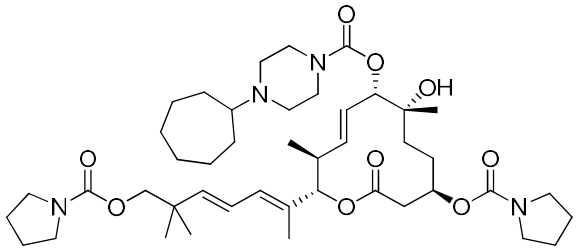
	4-en-6-ilo]	3.68 (t, J=4.64 Hz, 4 H) 3.74 - 3.84 (m, 1 H) 3.74 - 3.84 (m, 1 H) 3.92 - 4.13 (m, 2 H) 4.21 - 4.45 (m, 1 H) 5.03 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 5.16 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.42 - 5.56 (m, 1 H) 5.57 - 5.82 (m, 3 H) 6.10 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.29 (dd, J=15.06, 11.04 Hz, 1 H)	
	 71 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6S)-7-[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-carbonil]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.96 (s a, 24 H) 2.54 (d, J=3.64 Hz, 4 H) 3.10 (s a, 5 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.44 - 3.53 (m, 1 H) 3.57 - 3.87 (m, 4 H) 3.89 - 4.09 (m, 3 H) 4.97 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.71 (s, 3	732.4

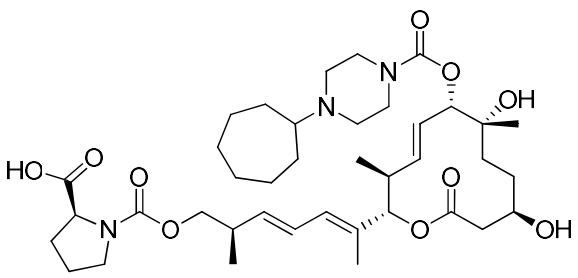
		H) 6.11 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=14.93, 11.42 Hz, 1 H)	
72	 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.15 (dd, J=11.80, 6.40 Hz, 3 H) 1.23 (s, 6 H) 1.58 (d, J=10.42 Hz, 15 H) 1.76 (s, 5 H) 1.83 - 2.21 (m, 4 H) 2.47 - 2.81 (m, 9 H) 3.98 (d, J=6.78 Hz, 9 H) 4.96 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.58 (dd, J=15.18, 9.91 Hz, 1 H) 5.64 - 5.78 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=15.06, 10.79 Hz, 1 H)	716.4
		^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H)	706.4

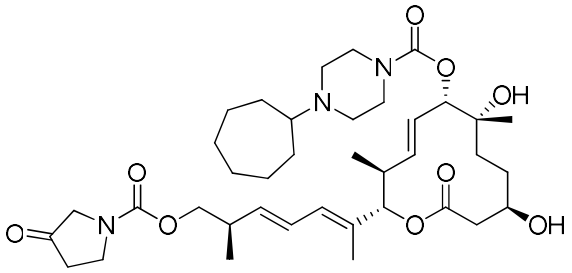
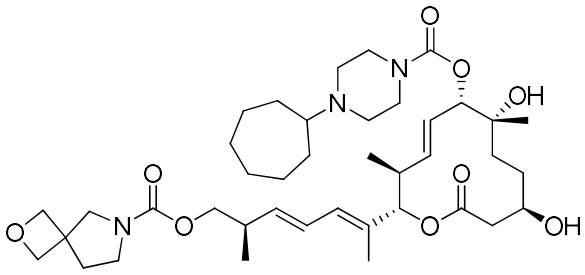
73 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	1.24 (s, 3 H) 1.35 - 1.44 (m, 2 H) 1.76 (s, 16 H) 1.96 - 2.29 (m, 4 H) 2.51 - 2.71 (m, 4 H) 3.02 - 3.14 (m, 4 H) 3.13 - 3.26 (m, 2 H) 3.40 - 4.13 (m, 11 H) 4.97 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.06 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=52.70 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=15.18, 9.66 Hz, 1 H) 5.65 - 5.81 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.42 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=14.87, 10.85 Hz, 1 H)	
 74 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.35 - 1.46 (m, 2 H) 1.76 (s, 15 H) 1.78 - 1.88 (m, 2 H) 1.95 - 2.07 (m, 3 H) 2.51 - 2.69 (m, 4 H) 3.09 (s a, 4	706.4

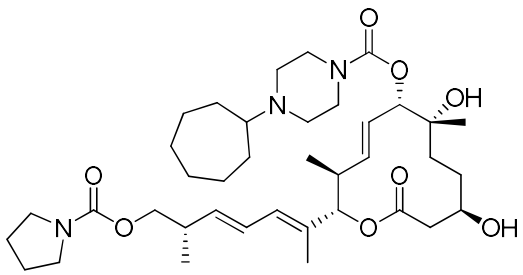
	carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	H) 3.16 - 3.25 (m, 2 H) 3.39 - 4.10 (m, 11 H) 4.98 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.25 (dt, J=53.33, 3.64 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.72 (m, J=9.54 Hz, 2 H) 6.12 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 6.31 - 6.43 (m, 1 H)	
	 75 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(2,2-dimetilpirrolidin-1-carbonil)oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.89 - 0.92 (m, 3 H) 1.06 - 1.14 (m, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.34 - 1.46 (m, 6 H) 1.76 (s, 24 H) 2.55 (s a, 4 H) 3.06 (s a, 5 H) 3.13 - 3.22 (m, 2 H) 3.38 - 3.52 (m, 1 H) 3.54 - 4.12 (m, 8 H) 4.97 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.57 - 5.81 (m, 3 H) 6.12 (d, J=10.42 Hz, 1	716.5

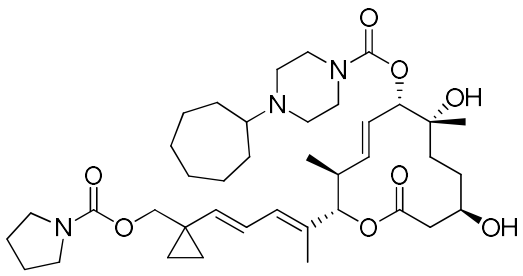
		H) 6.31 - 6.46 (m, 1 H)	
	 76 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(2E,4E)-6,6-dimetil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.72 - 0.93 (m, 3 H) 1.01 (d, J=2.26 Hz, 4 H) 1.12 - 1.32 (m, 7 H) 1.39 - 1.56 (m, 8 H) 1.60 - 1.72 (m, 5 H) 1.73 - 1.83 (m, 3 H) 1.99 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 2.38 - 2.58 (m, 3 H) 2.82 (s, 1 H) 2.90 (d, J=5.77 Hz, 3 H) 3.02 - 3.19 (m, 1 H) 3.30 (dt,J=12.86, 6.24 Hz, 4 H) 3.64 - 3.77 (m, 4 H) 3.77 - 3.84 (m, 2 H) 4.94 (d, J=9.29 Hz, 2 H) 5.01 - 5.18 (m, 2 H) 5.41 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 5.47 - 5.67 (m, 2 H) 5.71 (d, J=15.31 Hz, 1 H) 6.02 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 6.07 - 6.25 (m, 1	702.4

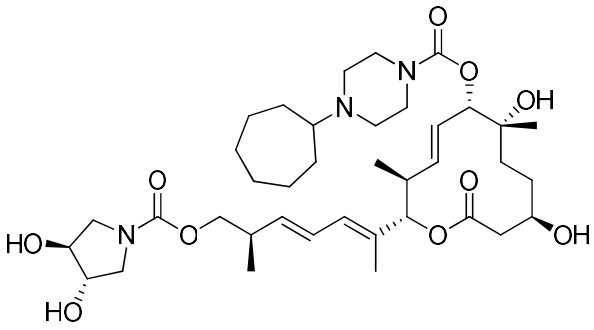
		H) 6.40 - 6.50 (m, 1 H) 8.24 (s a, 1 H)	
77	 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(2E,4E)-6,6-dimetil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-7-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-10-(pirrolidin-1-carboniloxi)-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.65 - 0.92 (m, 4 H) 0.94 - 1.22 (m, 9 H) 1.23 - 1.33 (m, 3 H) 1.36 - 1.57 (m, 8 H) 1.59 (s a, 1 H) 1.61 - 1.69 (m, 4 H) 1.79 (s a, 5 H) 1.87 - 2.04 (m, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 2.25 (s a, 6 H) 2.33 - 2.52 (m, 5 H) 2.59 (d, J=10.54 Hz, 2 H) 2.70 - 2.86 (m, 3 H) 2.89 (s, 1 H) 2.95 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 2.99 - 3.07 (m, 1 H) 3.10 (s, 1 H) 3.15 (s, 1 H) 3.22 - 3.34 (m, 4 H) 3.35 - 3.52 (m, 1 H) 3.54 - 3.68 (m, 3 H) 3.70 (s a, 1 H) 3.74 - 3.98 (m, 2 H) 4.76 (s a, 1 H) 4.85 - 5.02 (m, 2 H) 5.40 (s, 1	799.48

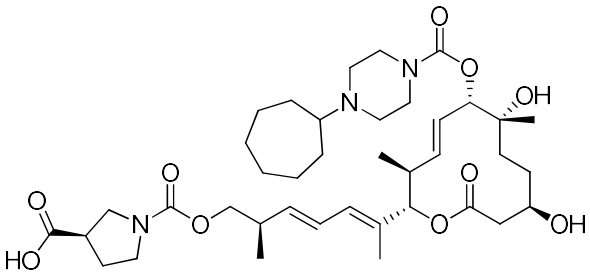
	H) 5.46 - 5.75 (m, 3 H) 5.93 - 6.06 (m, 1 H) 6.07 -6.22 (m, 1 H)	
 78 ácido (2R)-1-[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-(4-cicloheptilpiperazin-1-carbonil)oxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienoxi]carbonilpirrolidin-2-carboxílico	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.91 (dd, J=6.65, 2.76 Hz, 3 H) 1.09 (dd, J=6.78, 2.26 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.36 - 1.44 (m, 2 H) 1.46 - 2.10 (m, 22 H) 2.15 - 2.36 (m, 1 H) 2.51 - 2.69 (m, 2 H) 3.15 (d, J=1.51 Hz, 4 H) 3.23 - 3.30 (m, 1 H) 3.41 - 3.60 (m, 2 H) 3.63 - 4.08 (m, 7 H) 4.21 - 4.30 (m, 1 H) 4.98 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.71 (s, 2 H) 6.13 (s, 1 H) 6.30 - 6.45 (m, 1 H)	732.5

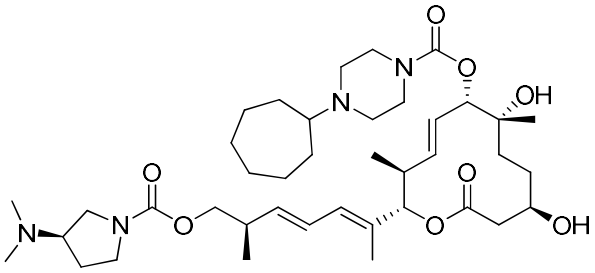
	 79 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(3-oxopirrolidin-1-carbonil)oxihepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.89 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.05 - 1.17 (m, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.33 - 1.45 (m, 2 H) 1.48 - 1.89 (m, 16 H) 1.96 - 2.10 (m, 2 H) 2.51 - 2.71 (m, 6 H) 3.12 (s a, 4 H) 3.59 - 3.88 (m, 9 H) 4.04 (s a, 2 H) 4.98 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.06 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.66 - 5.79 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.39 (dd, J=15.18, 10.92 Hz, 1 H)	702.6
	 80 2-oxa-7-azaespiro[3.4]octan-7-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.90 (d, J=5.90 Hz, 3 H) 1.09 (t, J=5.65 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.32 - 1.45 (m, 2 H) 1.50 - 1.89 (m, 16 H) 2.01 - 2.12 (m,	730.5

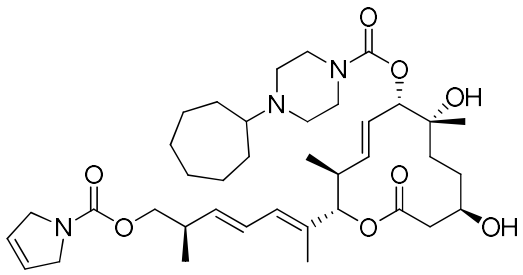
	[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-(4-cicloheptilpiperazin-1-carbonil)oxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo]	2 H) 2.20 (c, J=7.19 Hz, 2 H) 2.53 - 2.70 (m, 4 H) 3.19 (s a, 4 H) 3.35 - 3.44 (m, 2 H) 3.81 (d, J=5.40 Hz, 7 H) 3.99 (d, J=6.53 Hz, 2 H) 4.55 - 4.70 (m, 4 H) 4.98 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.72 (d, J=9.66 Hz, 3 H) 6.08 - 6.18 (m, 1 H) 6.30 - 6.43 (m, 1 H)	
	 81 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.77 - 0.89 (m, 6 H) 1.00 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.12 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 1.15 - 1.22 (m,4 H) 1.25 - 1.28 (m, 1 H) 1.29 - 1.54 (m, 11 H) 1.55 - 1.81 (m, 14 H) 1.90 (s a, 1 H) 1.97 (s, 1 H) 2.37 - 2.58 (m, 8 H) 3.21 - 3.38 (m, 5 H) 3.38 - 3.49 (m, 4 H) 3.56	688.65

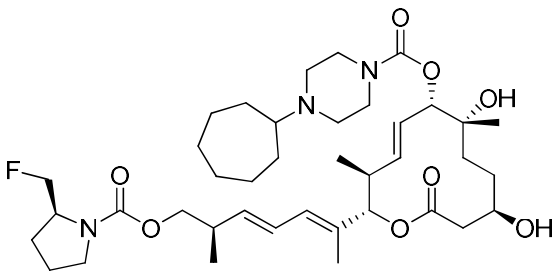
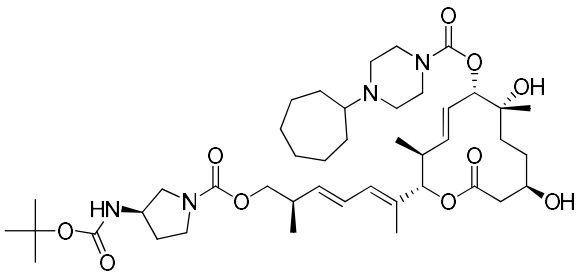
		- 3.75 (m, 1 H) 3.80 - 3.98 (m, 2 H) 4.05 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 4.95 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.23 (s, 1 H) 5.50 - 5.69 (m, 3 H) 6.01 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.10 - 6.30 (m, 1 H)	
	 82 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-5-[1-(pirrolidin-1-carboniloximetil)ciclopropil]penta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.47 - 0.61 (m, 2 H) 0.63 - 0.90 (m, 6 H) 1.02 (s, 1 H) 1.15 - 1.28 (m, 5 H) 1.30 - 1.51 (m, 9 H) 1.56 (s a, 1 H) 1.59 - 1.68 (m, 5 H) 1.70 - 1.87 (m, 5 H) 2.35 - 2.60 (m, 8 H) 2.63 - 2.75 (m, 2 H) 2.81 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 2.89 (s, 1 H) 3.17 - 3.39 (m, 4 H) 3.42 - 3.56 (m, 4 H) 3.57 - 3.73 (m, 1 H) 3.80 (d, J=11.04 Hz, 1 H)	700.52

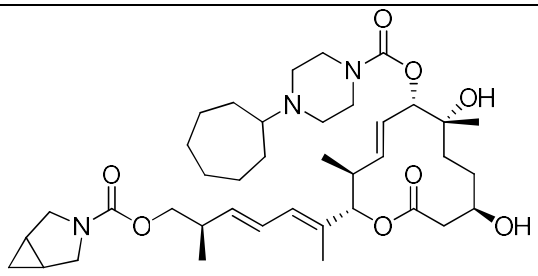
		3.90 - 4.13 (m, 2 H) 4.94 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 4.95 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.14 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.23 (s, 1 H) 5.44 - 5.66 (m, 3 H) 6.00 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.17 (d,J=10.79 Hz, 1 H) 6.23 (m, J=10.79 Hz, 1 H) 6.56 (d, J=11.54 Hz, 1 H)	
	 83 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3S,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.91 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.10 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.34 - 1.45 (m, 2 H) 1.49 - 1.90 (m, 16 H) 2.00 - 2.11 (m, 2 H) 2.51 - 2.70 (m, 4 H) 3.09 - 3.21 (m, 4 H) 3.23 - 3.30 (m, 1 H) 3.37 (s, 1 H) 3.54 - 3.62 (m, 2 H) 3.63 - 4.04 (m, 7 H) 4.07 (d, J=3.26	720.5

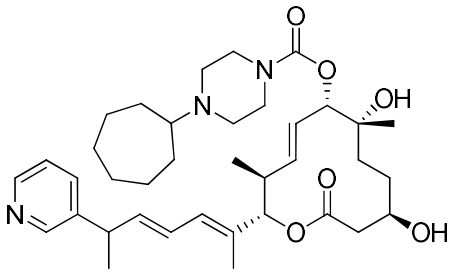
		Hz, 2 H) 4.98 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.57 - 5.66 (m, 1 H) 5.67 - 5.79 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.39 (dd, J=14.74, 10.35 Hz, 1 H)	
	 84 ácido (3S)-1-[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-(4-cicloheptilpiperazin-1-carbonil)oxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienoxi]carbonilpirrolidin-3-carboxílico	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.78 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.97 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.06 - 1.17 (m, 3 H) 1.23 - 1.32 (m, 2 H) 1.33 - 1.76 (m, 16 H) 1.82 - 1.93 (m, 2 H) 1.94 - 2.10 (m, 4 H) 2.35 - 2.57 (m, 4 H) 2.80 - 3.07 (m, 6 H) 3.24 - 3.29 (m, 1 H) 3.31 - 3.74 (m, 8 H) 3.86 (d, J=6.53 Hz, 2 H) 4.85 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 4.95 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.49 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.53	732.6

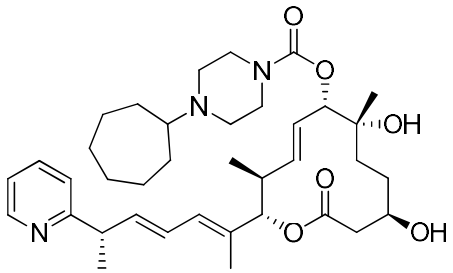
		- 5.70 (m, 2 H) 6.00 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.25 (dd, J=14.87, 11.36 Hz, 1 H)	
85	 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.88 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.31 - 1.67 (m, 13 H) 1.69 - 1.98 (m, 8 H) 2.16 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 2.36 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H) 2.47 - 2.67 (m, 4 H) 2.75 - 3.02 (m, 6 H) 3.11 - 3.23 (m, 1 H) 3.49 - 3.74 (m, 6 H) 3.78 (d, J=3.39 Hz, 1 H) 3.97 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 4.56 (s a, 2 H) 4.93 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.04 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.51 - 5.62 (m, 1 H) 5.63 - 5.77 (m, 2 H) 6.09 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 6.34 (dd, J=14.81,	731.6

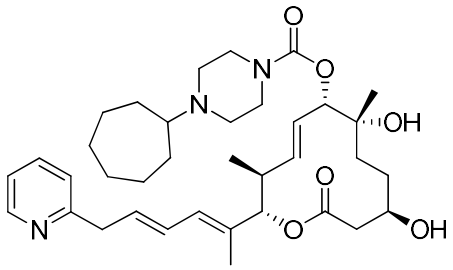
	10.79 Hz, 1 H)	
 86 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(2,5-dihidropirrolo-1-carboniloxi)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.88 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.31 - 1.67 (m, 13 H) 1.69 - 1.98 (m, 8 H) 2.16 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 2.36 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H) 2.47 - 2.67 (m, 4 H) 2.75 - 3.02 (m, 6 H) 3.11 - 3.23 (m, 1 H) 3.49 - 3.74 (m, 6 H) 3.78 (d, J=3.39 Hz, 1 H) 3.97 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 4.56 (s a, 2 H) 4.93 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.04 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.51 - 5.62 (m, 1 H) 5.63 - 5.77 (m, 2 H) 6.09 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 6.34 (dd, J=14.81, 10.79 Hz, 1 H)	686.6

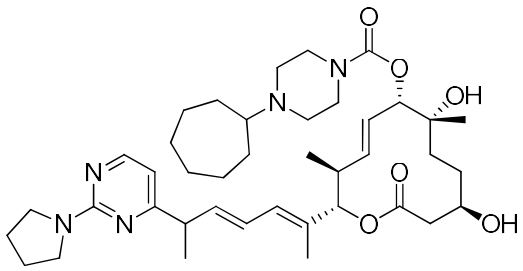
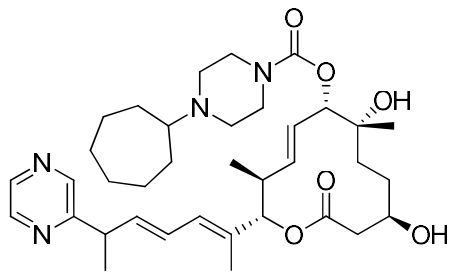
	 87 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.35 - 1.46 (m, 2 H) 1.47 - 1.73 (m, 11 H) 1.74 - 2.09 (m, 11 H) 2.50 - 2.69 (m, 4 H) 2.96 - 3.07 (m, 4 H) 3.07 - 3.18 (m, 1 H) 3.37 (s, 2 H) 3.53 - 3.88 (m, 5 H) 3.92 - 4.06 (m, 3 H) 4.29 - 4.51 (m, 2 H) 4.95 - 5.01 (m, 1 H) 5.04 - 5.10 (m, 1 H) 5.55 - 5.81 (m, 3 H) 6.12 (d, J=10.42 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=15.00, 10.98 Hz, 1 H)	720.6
	 88	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.78 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 0.97 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.12 (s, 3 H) 1.24 - 1.31 (m, 2 H)	803.7

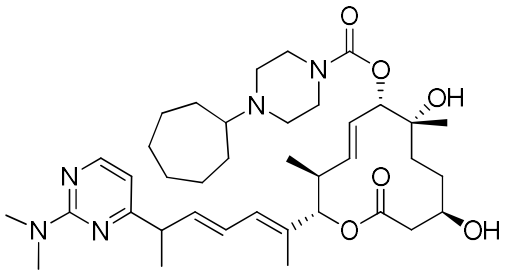
	4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-[(3S)-3-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]pirrolidin-1-carbonilo]oxihepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	1.34 (s, 9 H) 1.38 - 1.63 (m, 10 H) 1.65 (d, J=0.88 Hz, 3 H) 1.67 - 1.78 (m, 3 H) 1.89 - 2.06 (m, 3 H) 2.40 - 2.56 (m, 4 H) 3.00 - 3.12 (m, 5 H) 3.24 - 4.01 (m, 11 H) 4.86 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 4.95 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.50 (m, J=9.66 Hz, 1 H) 5.54 - 5.67 (m, 2 H) 6.00 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.25 (dd, J=15.06, 10.79 Hz, 1 H)	
	 89 3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-(4-cicloheptilpiperazin-1-carbonil)oxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.03 - 0.02 (m, 1 H) 0.61 - 0.69 (m, 1 H) 0.83 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.16 (s, 3 H) 1.28 - 1.37 (m, 2 H) 1.39 - 1.63 (m, 13 H) 1.64 - 1.78 (m, 5 H) 1.83 - 1.95 (m, 2 H) 2.44	700.5

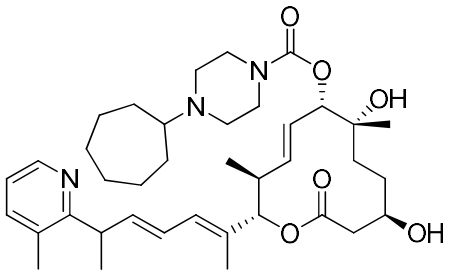
	dienilo]	- 2.58 (m, 4 H) 2.76 - 2.86 (m, 6 H) 2.93 (s, 3 H) 3.28 - 3.34 (m, 2 H) 3.43 - 3.77 (m, 7 H) 3.80 - 3.95 (m, 2 H) 4.87 - 4.91 (m, 2 H) 4.97 - 5.02 (m, 1 H) 5.48 - 5.72 (m, 3 H) 6.01 - 6.08 (m, 1 H) 6.22 - 6.33 (m, 1 H)	
90	 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-piridin-3-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.70 - 0.93 (m, 4 H) 1.00 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 1.12 - 1.21 (m, 5 H) 1.24 - 1.50 (m, 14H) 1.55 - 1.76 (m, 11 H) 1.90 (s a, 2 H) 2.14 (s, 1 H) 2.36 - 2.57 (m, 7 H) 3.22 - 3.43 (m, 5 H) 3.43 - 3.59 (m, 1 H) 3.68 (s a, 1 H) 4.94 (d,J=9.54 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.44 - 5.72 (m, 2 H) 5.82 (dd,	638.28

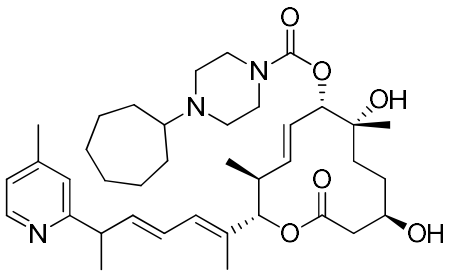
		J=15.43, 6.90 Hz, 1 H) 6.03 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 6.09 - 6.25 (m, 1 H) 7.16-7.21 (m, 3 H) 7.44 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 8.41 (s a, 2 H)	
	 91 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.22 (s, 3 H) 1.27 - 1.56 (m, 10 H) 1.45 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.65 - 1.71 (m, 3 H) 1.72 (s, 3 H) 1.79 (m, 2 H) 1.96 (s, 1 H) 2.43 - 2.64 (m, 8 H) 3.47 (m, 6 H) 3.58 - 3.83 (m, 2 H) 5.01 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.14 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.51 - 5.75 (m, 2 H) 5.99 (dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.11 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.25 - 6.34 (m, 1 H) 7.11 (ddd, J=7.43, 4.86, 1.13 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.78 Hz,	638.5

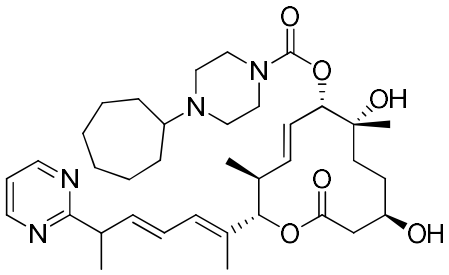
		1 H) 7.60 (td, J=7.69, 1.82 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=5.03 Hz, 1 H)	
92	 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-piridin-2-ilhexa-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.89 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.26 - 1.55 (m, 10 H) 1.63 - 1.72 (m, 3 H) 1.73 (s, 3 H) 1.79 (m, 2 H) 1.96 (s a, 1 H) 2.51 (m, 9 H) 3.49 (s, 4 H) 3.65 (d, J=6.90 Hz, 2 H) 3.74 (n., 2 H) 5.08 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 5.15 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.51 - 5.64 (m, 1 H) 5.65 - 5.76 (m, 1 H) 5.98 (dt, J=14.74, 7.18 Hz, 1 H) 6.12 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=14.93, 10.79 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=7.47, 5.08 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.56 - 7.66 (m, 1 H) 8.53 (d, J=4.14 Hz, 1 H)	624.3

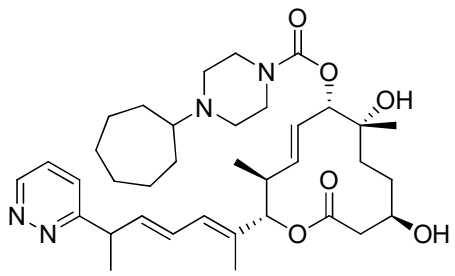
	 93 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-4-il)hepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 8.01-8.23 (m, 1H), 6.14-6.29 (m, 2H), 6.03 (d, J=11.5 Hz, 1H), 5.77-5.98 (m, 1H), 5.44-5.68 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.94 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.67 (s a, 2H), 3.31-3.58 (m, 8H), 3.23 (d, J=3.8 Hz, 1H), 2.37-2.64 (m, 6H), 2.14 (s, 1H), 1.72-1.98 (m, 6H), 1.53-1.71 (m, 8H), 1.37-1.53 (m, 8H), 1.12-1.37 (m, 10H), 0.90-1.07 (m, 1H), 0.70-0.90 (m, 4H)	708.9
	 94 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.64 - 0.89 (m, 4 H) 1.07 - 1.32 (m, 7 H) 1.32 - 1.53 (m, 10 H) 1.59 - 1.70 (m, 5 H) 1.81 (s, 1 H) 1.89 (s a, 2 H) 2.33 - 2.56 (m, 6 H) 2.71 (s a,	639.69

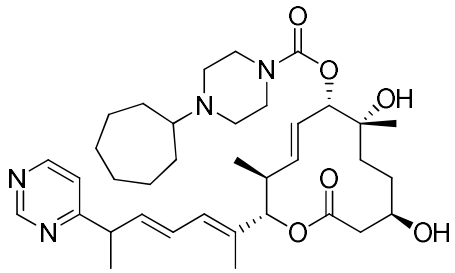
	dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-pirazin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	4 H) 2.76 - 3.03 (m, 2 H) 3.42 (s, 1 H) 3.60 (s a, 3 H) 3.63 - 3.90 (m, 2 H) 4.93 (d, J=9.54 Hz, 1H) 5.08 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.23 (s, 1 H) 5.49 - 5.75 (m, 2 H) 5.90 (dd, J=15.18, 7.65 Hz, 1 H) 6.04 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 6.14 - 6.31 (m, 1 H) 8.22 (s a, 1 H) 8.28 - 8.38 (m, 1 H) 8.38 - 8.49 (m, 2 H)	
	 95 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E)-6-[2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]hepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 8.03-8.25 (m, 1H), 6.13-6.29 (m, 2H), 6.03 (d, J=11.5 Hz, 1H), 5.89 (ddd, J=15.2, 7.9, 4.8 Hz, 1H), 5.48-5.68 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.77-5.02 (m, 1H), 3.68 (s a, 1H), 3.27-3.53 (m, 4H), 3.08-3.13 (m, 4H),	682.9

		2.34-2.58 (m, 6H), 1.89 (s a, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.63-1.75 (m, 4H), 1.60 (s a, 2H), 1.40-1.54 (m, 11H), 1.37 (s a, 2H), 1.13-1.34 (m, 8H), 0.70-0.94 (m, 4H)	
	 96 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E)-6-(3-metilpiridin-2-il)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.70 - 0.92 (m, 4 H) 1.00 (d, J=6.53 Hz, 1 H) 1.14 - 1.21 (m, 4 H) 1.24 - 1.27 (m, 1 H) 1.29 - 1.55 (m, 14 H) 1.55 - 1.68 (m, 7 H) 1.72 (s a, 2 H) 1.89 (s a, 1 H) 2.14 (s, 1 H) 2.21 - 2.30 (m, 3 H) 2.34 - 2.60 (m, 7 H) 3.06 (s, 1 H) 3.16 (s, 1 H) 3.42 (s a, 5 H) 3.59 (t, J=7.15 Hz, 1 H) 3.67 (s a, 1 H) 4.94 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.23 (s, 1 H) 5.48	

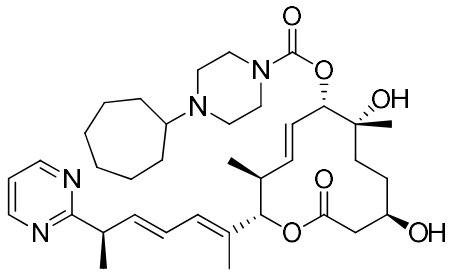
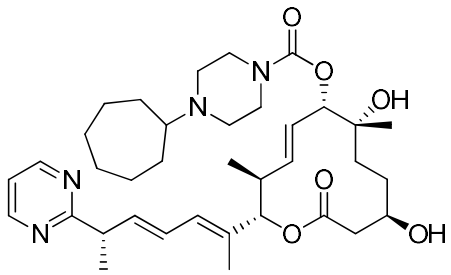
		- 5.74 (m, 2 H) 5.92 (ddd, J=15.06, 7.53, 4.77 Hz, 1 H) 6.04 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 6.13 - 6.30 (m, 1 H) 6.78 - 6.99 (m, 2 H) 8.32 (dd, J=5.02, 2.26 Hz,1 H)	
	 97 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E)-6-(4-metilpiridin-2-il)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.73 - 0.88 (m, 4 H) 1.06 (s a, 1 H) 1.07 (s a, 1 H) 1.12 (s, 1 H) 1.15 - 1.27 (m, 7 H) 1.29 (s a, 1 H) 1.31 - 1.49 (m, 11 H) 1.54 - 1.76 (m, 12 H) 1.89 (s a, 2 H) 2.19 - 2.31 (m, 3 H) 2.34 - 2.57 (m, 7 H) 2.69 (s, 1 H) 3.06 (s, 1 H) 3.11 - 3.27(m, 1 H) 3.27 - 3.51 (m, 5 H) 3.66 (s a, 1 H) 3.80 (t, J=6.90 Hz, 1 H) 4.94 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.79	

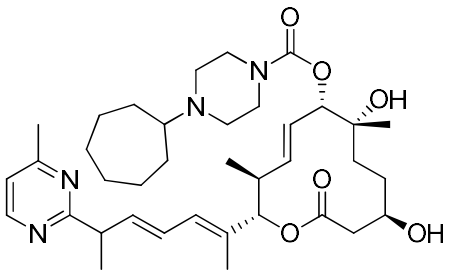
		Hz, 1 H) 5.23 (s, 1 H) 5.48 - 5.71 (m, 2 H) 5.79 - 6.05 (m, 2 H) 6.07 - 6.25 (m, 1 H) 6.88 - 7.05 (m, 1 H) 7.29 - 7.41 (m, 1 H) 8.24 - 8.48 (m, 1 H)	
98	 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-pirimidin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.68 - 0.92 (m, 4 H) 1.00 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 1.06 (s a, 1 H) 1.08 (s a, 1 H) 1.12 (s a, 1 H) 1.14 - 1.21 (m, 5 H) 1.24 - 1.50 (m, 15 H) 1.55 - 1.69 (m, 7 H) 1.73 (s a, 2 H) 1.78 - 1.92 (m, 1 H) 1.98 (s, 1 H) 2.14 (s, 1 H) 2.36 - 2.58 (m, 7 H) 3.06 (s, 1 H) 3.23 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 3.32 - 3.50 (m, 5 H) 3.67 (s a, 1 H) 3.72 - 3.89 (m, 1 H) 4.05 (c, J=7.03 Hz, 1 H) 4.94 (d, J=9.54 Hz,	639.53

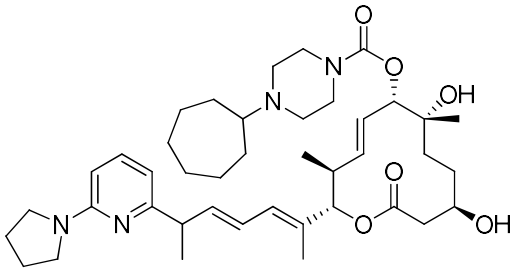
		1 H) 5.08 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.44 - 5.68 (m, 2 H) 5.94 - 6.16 (m, 2 H) 6.31 (dd, J=14.43, 10.92 Hz, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.01 - 7.12 (m, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 8.57 - 8.67 (m, 2 H)	
	 99 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-piridazin-3-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.77 (dd, J=12.42, 6.65 Hz, 2 H) 1.06 - 1.17 (m, 2 H) 1.17 - 1.28 (m, 7 H) 1.39 - 1.61 (m, 9 H) 1.63 -1.71 (m, 3 H) 1.80 - 1.97 (m, 2 H) 2.06 (s, 1 H) 2.27 (s, 1 H) 2.36 - 2.60 (m, 2 H) 2.96 (s a, 3 H) 3.11 (c, J=7.28 Hz, 4 H) 3.50 - 3.77 (m, 4 H) 3.86 (t, J=7.15 Hz, 1 H) 4.85 (d, J=9.79 Hz, 3 H) 4.94 (d, J=10.54 Hz, 2 H) 5.39 (s, 1 H) 5.48	639.59

		(ddd, J=15.31,9.79, 2.01 Hz, 1 H) 5.61 (ddd, J=15.25, 9.60, 1.25 Hz, 1 H) 5.90 (dd, J=15.06, 7.78 Hz, 1 H) 6.03 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.20 - 6.46 (m, 1 H) 7.12 -7.21 (m, 1 H) 7.48 - 7.69 (m, 2 H) 8.97 (s a, 1 H)	
	 100 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-pirimidin-4-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.67 - 0.94 (m, 5 H) 0.94 - 1.10 (m, 9 H) 1.14 - 1.27 (m, 10 H) 1.30 - 1.50 (m, 15 H)1.53 (s a, 1 H) 1.58 (s a, 1 H) 1.61 - 1.69 (m, 6 H) 1.73 (s, 1 H) 1.79 (d, J=1.00 Hz, 2 H) 1.86 (d, J=3.26 Hz, 3 H) 1.97 (s, 1 H) 2.10 - 2.15 (m, 4H) 2.20 - 2.32 (m, 2 H) 2.32 - 2.44 (m, 2 H) 2.51 (s a, 3 H) 2.71 (s a, 5 H)	639.47

		2.87 (s a, 2 H) 2.98 (c, J=7.28 Hz, 4 H) 3.05 - 3.22 (m, 2 H) 3.27(d, J=9.29 Hz, 1 H) 3.36 - 3.53 (m, 3 H) 3.53 - 3.72 (m, 6 H) 3.81 (s a, 2 H) 4.05 (c, J=7.03 Hz, 2 H) 4.83 - 5.02 (m, 3 H) 5.23 (s, 1 H) 5.28 - 5.50 (m, 3 H) 5.50 - 5.76 (m, 3 H) 6.29 (s, 1 H) 6.33 (s, 1 H) 6.39 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.45 - 6.61 (m, 1 H) 6.63 - 6.86 (m, 2 H) 6.93 (s, 1 H) 7.32 (dd, J=5.40, 1.38 Hz, 1 H) 7.45 (s, 2 H) 8.56 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 8.64 (d, J=5.27 Hz, 2 H) 9.05 (d, J=1.00 Hz, 2 H) 9.11 - 9.30 (m, 2 H)	

	 101 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-pirimidin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.72 - 0.87 (m, 3 H) 1.14 - 1.21 (m, 3 H) 1.25 (s a, 1 H) 1.27 (s, 1 H) 1.29 - 1.53 (m, 12 H) 1.56 -1.63 (m, 2 H) 1.65 - 1.74 (m, 4 H) 1.82 - 2.00 (m, 1 H) 2.10 (s, 1 H) 2.35 - 2.56 (m, 7 H) 3.32 - 3.48 (m, 5 H) 3.56 - 3.73 (m, 1 H) 3.80 (t, J=7.15Hz, 1 H) 4.94 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.47 - 5.66 (m, 2 H) 5.94 - 6.13 (m, 2 H) 6.17 - 6.35 (m, 1 H) 6.93 - 7.13 (m, 1 H) 8.59 - 8.65 (m, 2 H)	639.53
	 102	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.76 - 0.88 (m, 3 H) 0.91 (s a, 1 H) 1.14 - 1.21 (m, 4 H) 1.24 - 1.50 (m, 12 H) 1.54 - 1.75	639.53

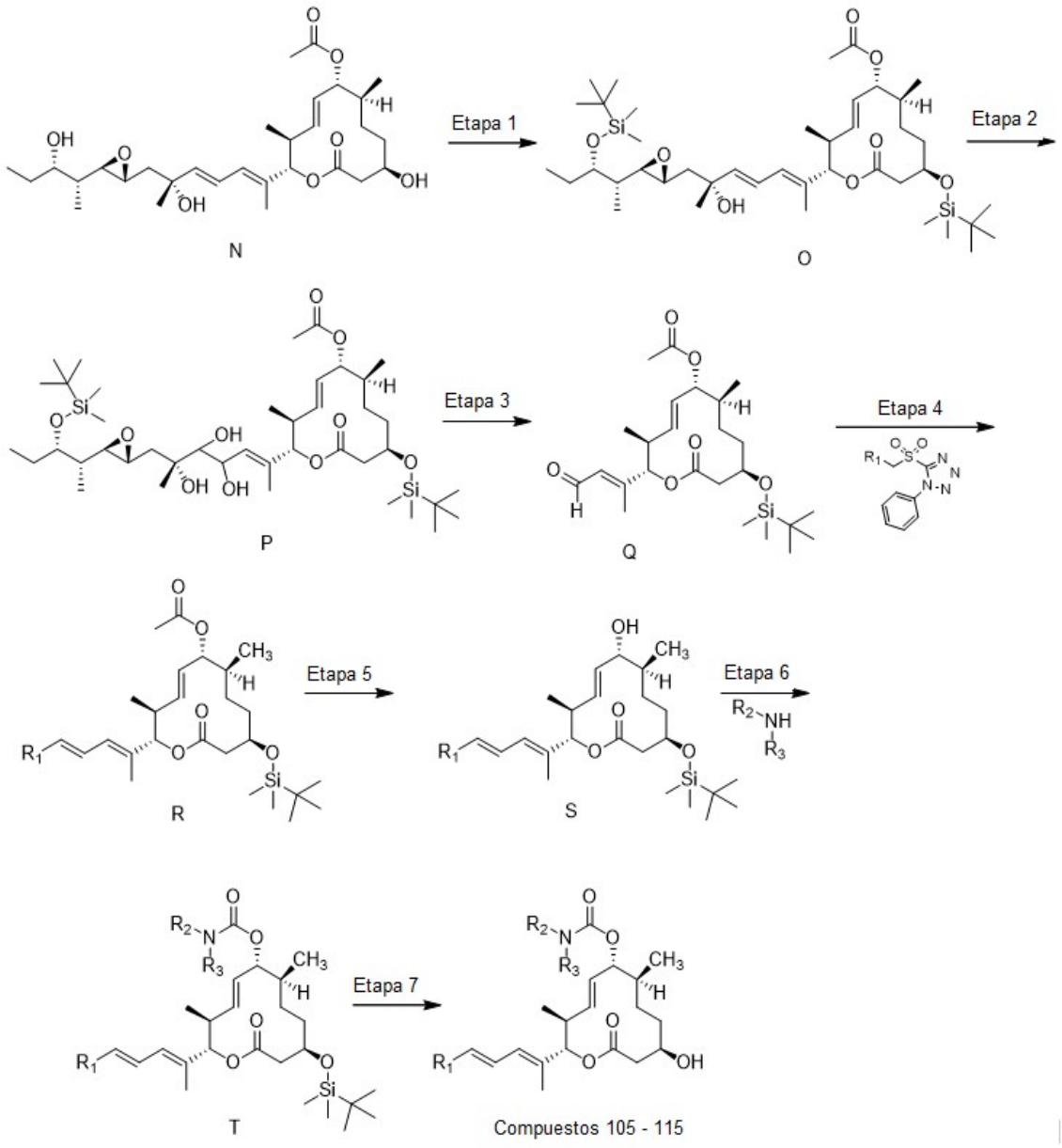
	4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-pirimidin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	(m, 7H) 1.84 - 2.00 (m, 2 H) 2.10 (s, 1 H) 2.33 - 2.56 (m, 7 H) 3.15 (s, 1 H) 3.33 - 3.48 (m, 7 H) 3.55 - 3.72 (m, 1 H) 3.79 (t, J=7.15 Hz, 1 H) 4.04 (s, 1H) 4.94 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=10.79 Hz, 1H) 5.47 - 5.67 (m, 2 H) 5.92 - 6.13 (m, 2 H) 6.21 - 6.38 (m, 1 H) 7.06 (t, J=4.89 Hz, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 8.61 (d, J=4.77 Hz, 2 H)	
	 103 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E)-6-(4-metilpirimidin-2-il)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.70 - 0.91 (m, 5 H) 1.00 (d, J=6.53 Hz, 1 H) 1.15 - 1.22 (m, 6 H) 1.25 (dd, J=7.78, 2.51 Hz, 1 H) 1.29 - 1.49 (m, 14 H) 1.56 - 1.75 (m, 9 H) 1.81 (s, 1 H) 1.89 (s a, 1 H) 1.98 (s, 1 H) 2.06 - 2.28	

	1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	(m, 1 H) 2.35 - 2.55 (m, 11 H) 3.23 (d, J=3.76 Hz,1 H) 3.39 (s a, 5 H) 3.54 - 3.80 (m, 2 H) 4.05 (c, J=7.03 Hz, 1 H) 4.94 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.23 (s, 1 H) 5.45 - 5.68 (m,3 H) 5.96 - 6.15 (m, 2 H) 6.29 (dd, J=15.18, 10.67 Hz, 1 H) 6.91 (dd, J=5.14, 2.13 Hz, 1 H) 8.41 - 8.52 (m, 1 H)	
	 104 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il)hepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.68 - 0.91 (m, 4 H) 1.13 - 1.22 (m, 4 H) 1.25 - 1.53 (m, 17 H) 1.53 - 1.76 (m, 9 H) 1.81 - 2.00 (m,4 H) 2.35 - 2.57 (m, 7 H) 3.05 - 3.30 (m, 1 H) 3.30 - 3.49 (m, 8 H) 3.67 (s a, 1 H) 4.94 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.08 (d,	707.65

	J=10.79 Hz, 1 H) 5.23 (s, 1 H)5.45 - 5.68 (m, 2 H) 5.92 - 6.13 (m, 3 H) 6.15 - 6.42 (m, 2 H) 7.22 - 7.22 (m, 1 H) 7.22 - 7.32 (m, 1 H)	

Los Compuestos 105 – 115 se prepararon por el método del Esquema 3.

Esquema 3.



Protocolo general para la síntesis de los Compuestos 105-115:

Etapa 1: Una solución de 6-desoxipladienolida D (**N**, 100.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno en DMF (8 ml, 0.2M) a 0 °C se trató con imidazol (89.2 mg, 1.3 mmol, 7.0 equiv.) y TBSCl (140.3 mg, 0.9 mmol, 5.0 equiv.). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas, o hasta que se determinó que la

reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**O**, 143.0 mg, 0.19 mmol, 100 %).

Etapa 2: A una solución de olefina **O** (30.0 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv.) en THF desgasificado:H_2O (10:1, 1.0 ml:0.1 ml, 0.01 M) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió tetróxido de osmio (0.1 ml, 0.008 mmol, 0.2 equiv., solución al 2.5 % en *terc*-butanol) seguido de N-óxido de N-metilmorfolina (9.2 mg, 0.08 mmol, 2.0 equiv.). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con sulfito de sodio, se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**P**, 29.2 mg, 0.04 mmol, 93 %).

Etapa 3: A una solución de triol **P** (498.2 mg, 0.6 mmol, 1.0 equiv.) en benceno (25 ml, 0.03M) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió tetraacetato de plomo (553.4 mg, 1.2 mmol, 2.0 equiv.). La reacción se agitó durante 30 minutos, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**Q**, 232 mg, 0.5 mmol, 80 %).

Etapa 4: A una solución de la sulfona correspondiente

(2.5 equiv.) en THF (0.02M) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota KHMDS (2.5 equiv.) y la reacción se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió gota a gota aldehído **Q** (1.0 equiv.) en THF (0.5 M). La reacción se agitó a -78 °C durante 90 minutos y a continuación se dejó calentar a -20 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de cloruro de amonio, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**R**).

Etapa 5: A una solución de acetato **R** (1.0 equiv.) en metanol (0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió carbonato de potasio (2.5 equiv.). La reacción se ejecutó durante 24 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con agua, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante (**S**) se avanzó en bruto a la siguiente etapa.

Etapa 6: A una solución de alcohol (**S**) (1.0 equiv.) en dicloroetano (0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió N,N-dimetilaminopiridina (0.3 equiv.) seguido de cloroformiato de 4-nitrofenilo (4.0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, la amina correspondiente (10.0 equiv.) se añadió a temperatura ambiente. Después de agitar durante una hora, la reacción se concentró, y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar

el producto deseado (**T**).

Etapa 7: A una solución de éter silílico **T** en metanol (0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió ácido p-metoxitoluenosulfónico (2.5 equiv.). La reacción se agitó durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**105 - 115**). (Tabla 3)

Protocolo ilustrado para la síntesis del compuesto 114

Etapas 1-3 como anteriormente.

Etapa 4: A una solución que contenía (S)-2-(1-((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)propan-2-il)piridina (44.0 mg, 0.1 mmol, 2.5 equiv.) y THF (2.0 ml, 0.02M) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota KHMDS (0.27 ml, 0.1 mmol, 2.5 equiv.) y la reacción se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió gota a gota aldehído **Q** (25 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.) en THF (0.1 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 90 minutos y a continuación se dejó calentar a -20 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de cloruro de amonio, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**R**, 21.0 mg, 0.04 mmol, 69 %).

Etapa 5: A una solución de acetato **R** (15.2 mg, 0.03 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (2 ml, 0.1 M) a temperatura

ambiente se le añadió carbonato de potasio (9.1 mg, 0.07 mmol, 2.5 equiv.). La reacción se ejecutó durante 24 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con agua, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante (**S**, 14 mg, 0.03 mmol, 100 %) se avanzó en bruto a la siguiente etapa.

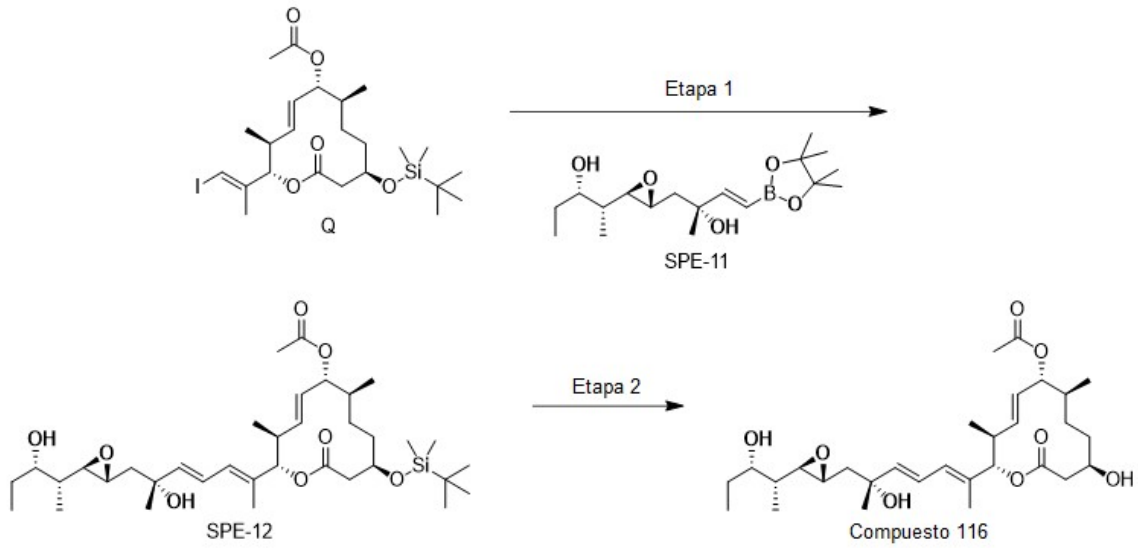
Etapa 6: A una solución de alcohol (**S**, 4.2 mg, 0.008 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (1 ml, 0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió N,N-dimetilaminopiridina (0.3 mg, 0.002 mmol, 0.3 equiv.) seguido de cloroformiato de 4-nitrofenilo (6.4 mg, 0.03 mmol, 4.0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, se añadió *N*-metil piperazina (0.009 ml, 0.08 mmol, 10.0 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una hora, la reacción se concentró, y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**T**, 4.9 mg, 0.007 mmol, 94 %).

Etapa 7: A una solución de éter silílico **T** (4.9 mg, 0.007 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (0.7 ml, 0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió ácido p-metoxitoluenosulfónico (3.6 mg, 0.02 mmol, 2.5 equiv.). La reacción se agitó durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente)

para proporcionar el producto deseado (**compuesto 114**, 3.6 mg, 0.007 mmol, 89 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.88 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.13 - 1.33 (m, 2 H) 1.44 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.47 - 1.51 (m, 1 H) 1.73 (d, J=0.75 Hz, 3 H) 1.74 - 1.81 (m, 1 H) 1.84 - 1.97 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.36 (s a, 4 H) 2.39 - 2.61 (m, 3 H) 3.41 (m, 1 H) 3.49 (s a, 4 H) 3.67 - 3.74 (m, 2 H) 4.86 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.35 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.54 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.00 (dd, J=15.12, 7.47 Hz, 1 H) 6.12 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.32 (ddd, J=15.09, 10.82, 1.07 Hz, 1 H) 7.11 (ddd, J=7.53, 4.89, 1.13 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.61 (td, J=7.65, 1.88 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=4.96 Hz, 1 H), MS (ES+): 540.3 $[M+H]^+$.

El Compuesto 116 se preparó por el método del Esquema 4.

Esquema 4.



Etapa 1: A una solución del intermedio **Q** (35 mg, 0.062 mmol, 1 equiv.) y **SPE-11** (23.20 mg, 0.068 mmol, 1.1 equiv.) en tetrahidrofurano (3 ml) a ta en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron sucesivamente trifenilarsina (18.98 mg, 0.062 mmol, 1 equiv.), óxido de plata (I) (71.8 mg, 0.31 mmol, 5 equiv.), y

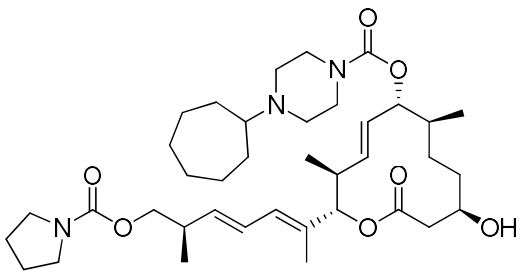
tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (11.35 mg, 0.012 mmol, 0.2 equiv.) y se agitaron durante 16 h en la oscuridad a la misma temperatura. El sólido se eliminó por filtración a través de Celite y el lecho se lavó con EtOAc. El exceso de disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/hexanos) para dar el producto deseado (**SPE-12**, 17.6 mg, 0.027 mmol, 43.6 %.

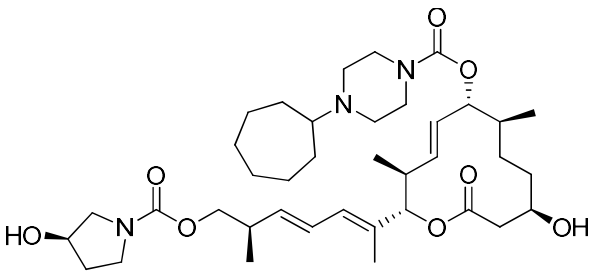
Etapa 2: A una solución de **SPE-12** (17.6 mg, 0.027 mmol, 1 equiv.) en THF (2 ml) se le añadió TBAF (0.216 ml, 0.216 mmol, 8 equiv.) a 0 °C, a continuación la mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se aplicó directamente a gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %/hexanos) para dar el producto deseado (**Compuesto 116**, 5.2 mg, 9.69 µmol, 35.8 %). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ: ppm 0.86 - 1.02 (m, 15 H) 1.37 (d, *J*=3.51 Hz, 8 H) 1.47 - 1.55 (m, 2 H) 1.62 - 1.71 (m, 3 H) 1.79 (s, 3 H) 1.85 - 1.96 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 2.42 - 2.48 (m, 1 H) 2.55 - 2.63 (m, 2 H) 2.65 - 2.76 (m, 1 H) 2.83 - 2.94 (m, 1 H) 3.50 - 3.62 (m, 1 H) 3.80 (s, 2 H) 4.89 - 4.97 (m, 1 H) 5.01 - 5.09 (m, 1 H) 5.39 - 5.56 (m, 2 H) 5.82 - 5.96 (m, 1 H) 6.11 - 6.20 (m, 1 H) 6.49 - 6.62 (m, 1 H). MS(ES+): 535.56 $[M-H]^-$.

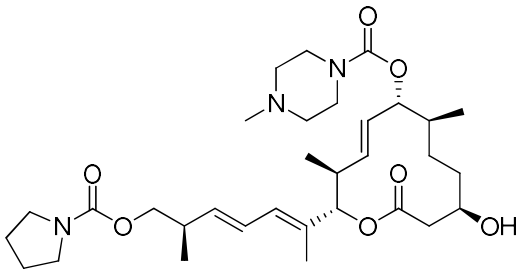
Tabla 3

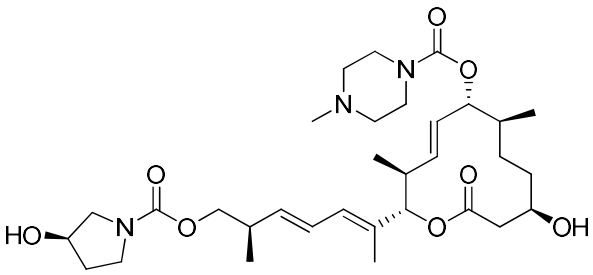
Compuestos 105 – 116

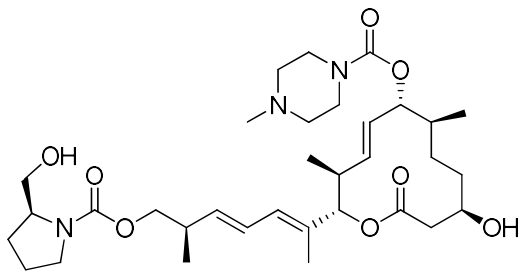
Estructura, Compuesto N.°, y Nombre químico	Datos de ^{1}H RMN	Datos de LCMS (ES+)

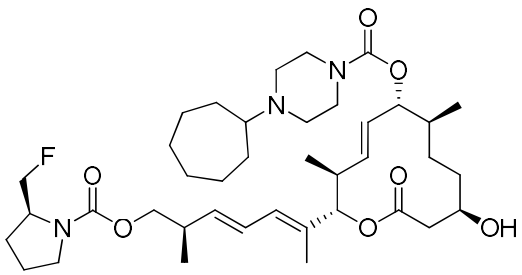
	 105 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.89 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.16 - 1.32 (m, 2 H) 1.33 - 1.55 (m, 10 H) 1.61 - 1.70 (m, 2 H) 1.73 (s, 3 H) 1.76 - 1.92 (m, 7H) 2.41 - 2.63 (m, 9H) 3.32 (s a, 2 H) 3.35 - 3.53 (m, 7 H) 3.71 (s, 1 H, OH) 3.90 - 4.01 (m, 2 H) 4.86 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.13 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.36 (dd, J=15.00, 9.60 Hz, 1 H) 5.55 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 5.69 (dd, J=15.12, 7.47 Hz, 1 H) 6.09 (d, J=10.79 Hz,	672.5

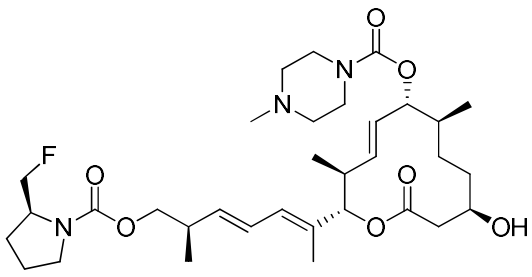
		1 H) 6.27 (dd, J=15.12, 10.85 Hz, 1 H)	
106	 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.90 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.16 - 1.33 (m, 2 H) 1.33 - 1.56 (m, 10 H) 1.62 - 1.70 (m, 2 H) 1.73 (s, 3 H) 1.78 (s a, 2 H) 1.85 - 2.08 (m, 3 H) 2.37 - 2.63 (m, 9 H) 3.31 - 3.62 (m, 10 H) 3.71 (s, 1 H, OH) 3.90 - 4.04 (m, 2 H) 4.42 - 4.50 (m, 1 H) 4.85 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.31 - 5.39 (m, 1 H) 5.55 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 5.69	688.4

		(dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.09 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 6.20 - 6.31 (m, 1 H	
107		^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.15 - 1.35 (m, 2 H) 1.36 - 1.55 (m, 1 H) 1.73 (s, 3 H) 1.77 - 1.96 (m, 5 H) 2.30 (s, 3 H) 2.36 (s a, 4 H) 2.41 - 2.66 (m, 5 H) 3.24 - 3.44 (m, 4 H) 3.48 (s a, 4 H) 3.63 (t, J=6.90 Hz, 1 H) 3.70 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 3.96 (qd, J=10.37, 6.78 Hz, 2 H) 4.86 (t, J=9.98 Hz, 1 H) 5.14 (d, J=10.67 Hz, 1 H)	590.3
	4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]		

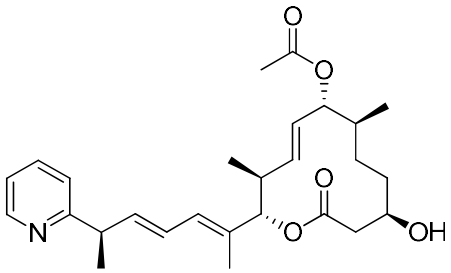
		5.36 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.55 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 5.69 (dd, J=15.12, 7.47 Hz, 1 H) 6.09 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.26 (dd, J=15.25, 10.10 Hz, 1 H)	
	 108 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.90 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.19 - 1.25 (m, 1 H) 1.37 - 1.54 (m, 1 H) 1.73 (s, 3 H) 1.76 - 1.83 (m, 1 H) 1.87 - 2.05 (m, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.35 (s a, 4 H) 2.44 - 2.63 (m, 5 H) 3.30 - 3.60 (m, 9 H) 3.72 (m, 2 H) 3.91 - 4.03	606.3

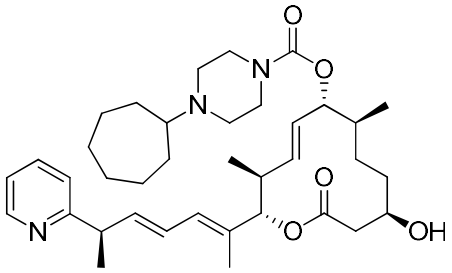
		(m, 2 H) 4.46 - 4.50 (m, 1 H) 4.86 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.13 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.32 - 5.40 (dd, J=14.93, 10.04 Hz, 1 H) 5.55 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 5.69 (dd, J=15.31, 7.65 Hz, 1 H) 6.09 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.27 (dd, J=14.81, 11.04 Hz, 1 H)	
	 109 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.15 - 1.34 (m, 2 H) 1.36 - 1.53 (m, 1 H) 1.57 (d, J=6.40 Hz, 1 H) 1.74 (s, 3 H) 1.77 - 1.93 (m, 3 H) 1.95 - 2.07 (m,	620.7

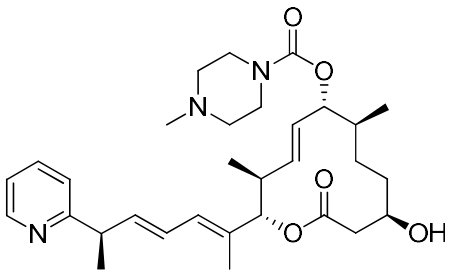
		1 H) 2.42 (s, 3 H) 2.45 - 2.68 (m, 7 H) 3.17 - 3.43 (m, 2 H) 3.45 - 3.73 (m, 9 H) 3.84 - 4.04 (m, 3 H) 4.86 (t, J=9.98 Hz, 1 H) 5.14 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.36 (dd, J=15.00, 9.60 Hz, 1 H) 5.56 (dd, J=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 5.68 (dd, J=15.06, 7.28 Hz, 1 H) 6.09 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.27 (dd, J=15.12, 10.85 Hz, 1 H)	
	 110 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.89 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.16 - 1.31 (m, 2 H) 1.38 - 1.57 (m, 9 H)	704.6

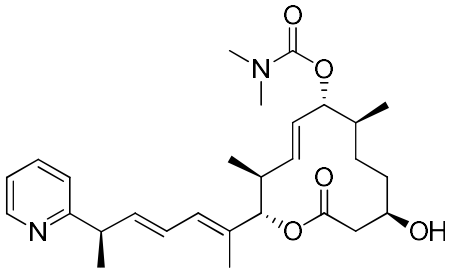
	[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	1.60 - 1.70 (m, 3 H) 1.73 (s, 3 H) 1.74 - 1.95 (m, 5 H) 1.98 (t, J=5.02 Hz, 2 H) 2.42 - 2.64 (m, 9 H) 3.32 - 3.48 (m, 6 H) 3.71 (s, 1 H) 3.99 (s a, 3 H) 4.17 - 4.68 (m, 2 H) 4.86 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.36 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.55 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 5.60 - 5.73 (m, 1 H) 6.09 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.27 (dd, J=14.81, 10.79 Hz, 1 H)	
	 111	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.89 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.78 Hz, 3	622.5

4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	H) 1.15 - 1.29 (m, 2 H) 1.47 (s a, 1 H) 1.73 (s, 3 H) 1.78 - 1.96 (m, 4 H) 1.99 (t, J=4.89 Hz, 2 H) 2.49 (s, 3 H) 2.49 - 2.65 (m, 4 H) 2.68 (s a, 4 H) 3.39 (m, 2 H) 3.63 (s a, 4 H) 3.66 - 3.75 (m, 1 H) 3.87 - 4.08 (m, 3 H) 4.21 - 4.69 (m, 3 H) 4.86 (t, J=10.16 Hz, 1 H) 5.14 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.35 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.56 (dd, J=14.93, 10.04 Hz, 1 H) 5.67 (m, 1 H) 6.09 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.27 (dd, J=14.81, 10.54 Hz, 1 H)	

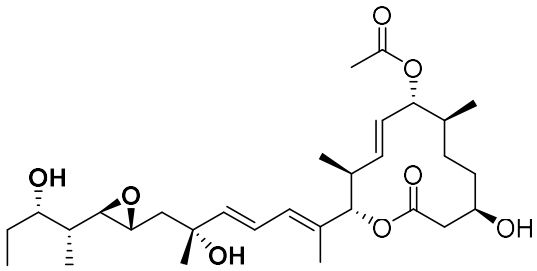
	 112 acetato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.86 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.96 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.15 - 1.37 (m, 3 H) 1.45 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.74 (s, 3 H) 1.76 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 - 1.96 (m, 1 H) 2.02 (s, 3 H) 2.52 (m, 3 H) 3.41 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 3.69 (m, 2 H) 4.96 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.33 (dd, J=14.93, 9.66 Hz 1 H) 5.54 (dd, J=14.93, 9.91 Hz , 1 H) 5.99 (dd, J=14.49, 7.47 Hz, 1 H) 6.11 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 6.34 (m, 1 H) 7.18 (m, 2 H) 7.56 - 7.66 (m, 1 H) 8.56 (d,	455.2

		J=4.27 Hz, 1 H)	
113	 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.88 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.13 - 1.33 (m, 3 H) 1.41 - 1.54 (m, 9 H) 1.44 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.68 (m, 2 H) 1.73 (s, 3 H) 1.78 (m, 2 H) 1.83 - 1.94 (m, 1 H) 2.38 - 2.61 (m, 8 H) 3.29 - 3.55 (m, 5 H) 3.64 - 3.74 (m, 2 H) 4.85 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.36 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.54 (dd, J=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.00 (dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.12 (d, J=11.04	622.4

		Hz, 1 H) 6.32 (ddd, J=15.09, 10.82, 1.07 Hz, 1 H) 7.11 (t, J=6.17 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.61 (td, J=7.69, 1.82 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=4.94 Hz, 1 H)	
114 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]		^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.88 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.13 - 1.33 (m, 2 H) 1.44 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.47 - 1.51 (m, 1 H) 1.73 (d, J=0.75 Hz, 3 H) 1.74 - 1.81 (m, 1 H) 1.84 - 1.97 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.36 (s a, 4 H) 2.39 - 2.61 (m, 3 H) 3.41 (m, 1 H) 3.49 (s a, 4 H) 3.67 - 3.74 (m, 2 H)	540.3

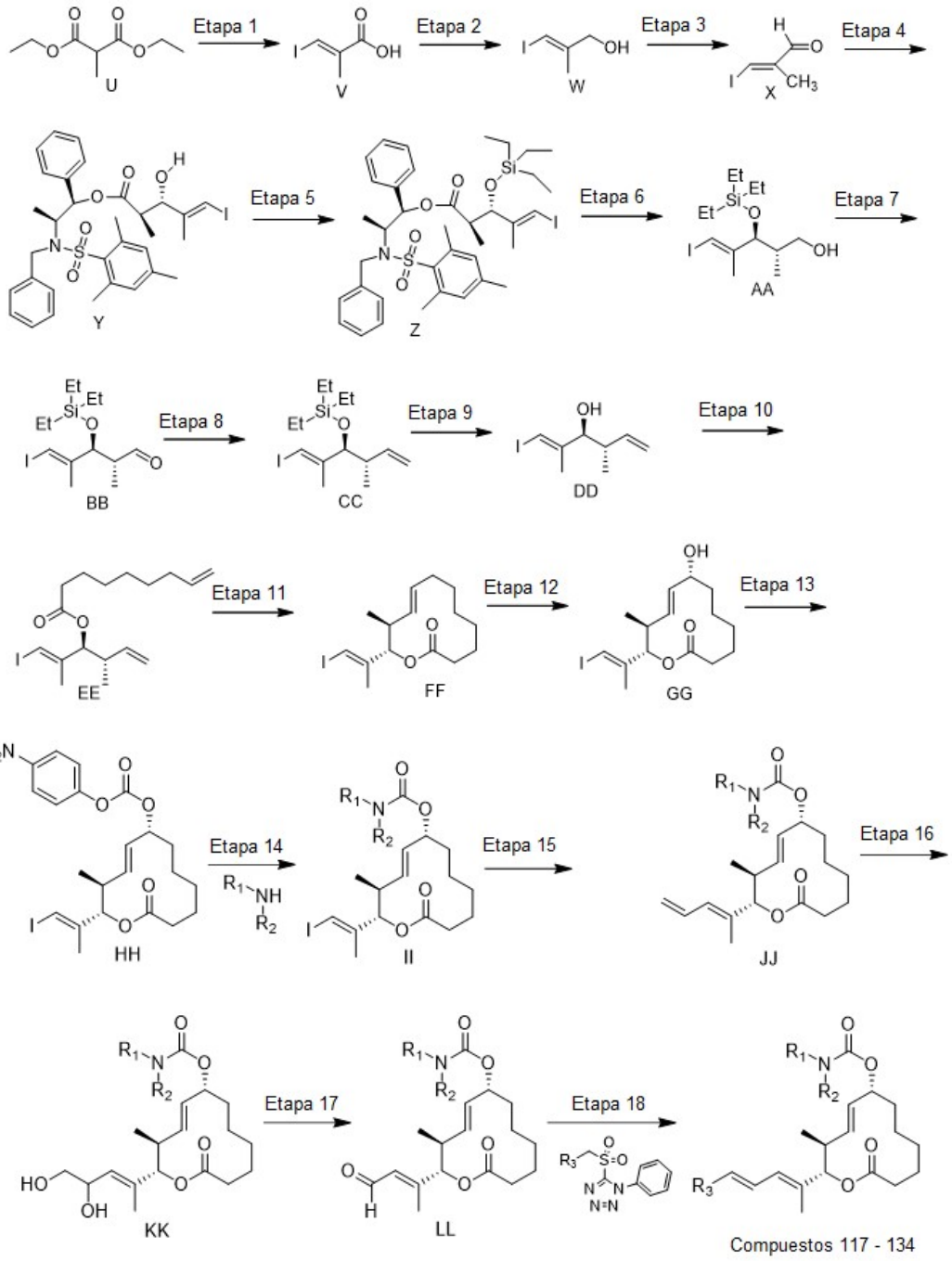
		4.86 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.35 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.54 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.00 (dd, J=15.12, 7.47 Hz, 1 H) 6.12 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.32 (ddd, J=15.09, 10.82, 1.07 Hz, 1 H) 7.11 (ddd, J=7.53, 4.89, 1.13 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.61 (td, J=7.65, 1.88 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=4.96 Hz, 1 H)	
	 115 N,N-dimetilcarbamato de	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.87 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.14 - 1.35 (m, 2 H) 1.44 (d, J=7.03	485.2

[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	Hz, 3 H) 1.47 - 1.51 (m, 1 H) 1.73 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 1.76 - 1.80 (m, 1 H) 1.87 - 1.96 (m, 1 H) 2.42 - 2.61 (m, 3 H) 2.88 (s, 6 H) 3.39 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 3.65-3.77 (m, 2 H) 4.83 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.35 (dd, J=15.00, 9.60 Hz, 1 H) 5.54 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 5.99 (dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.11 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.33 (dd, J=14.81, 10.92 Hz, 1 H) 7.09 - 7.15 (m, 1 H) 7.15 - 7.21 (m, 1 H) 7.57 - 7.67 (m, 1 H) 8.55 (d, J=4.93 Hz, 1	

	H)	
 116 acetato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6S)-6-hidroxi-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ: ppm 0.86 - 1.02 (m, 15 H) 1.37 (d, *J*=3.51 Hz, 8 H) 1.47 - 1.55 (m, 2 H) 1.62 - 1.71 (m, 3 H) 1.79 (s, 3 H) 1.85 - 1.96 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 2.42 - 2.48 (m, 1 H) 2.55 - 2.63 (m, 2 H) 2.65 - 2.76 (m, 1 H) 2.83 - 2.94 (m, 1 H) 3.50 - 3.62 (m, 1 H) 3.80 (s, 2 H) 4.89 - 4.97 (m, 1 H) 5.01 - 5.09 (m, 1 H) 5.39 - 5.56 (m, 2 H) 5.82 - 5.96 (m, 1 H) 6.11 - 6.20 (m, 1 H) 6.49 - 6.62 (m, 1 H)	535.56

Los Compuestos 117 – 134 se prepararon por el método del Esquema 5.

Esquema 5.



Protocolo general para la síntesis de los Compuestos 117-134:

Etapa 1: A una solución de NaH (8.3 g, 207 mmol, 1.2 equiv.) en éter dietílico (400 ml, 0.1 M) a 0 °C se le añadió

gota a gota 2-metilmalonato de dietilo (**U**, 30 g, 172 mmol, 1.0 equiv.). La reacción se calentó gradualmente a reflujo y se agitó a reflujo durante tres horas. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota yodoformo (67.8 g, 172 mmol, 1.0 equiv.). La reacción se calentó una vez más a reflujo durante 24 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se enfrió a 0 °C, se interrumpió con ácido clorhídrico acuoso al 10 %, se diluyó con éter, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. A continuación, el aceite resultante se disolvió en etanol/agua/metanol (400 ml, 3:1:1) y se añadió KOH (48.3 g, 861 mmol, 5.0 equiv.) a temperatura ambiente. A continuación, la solución se calentó y se mantuvo a 75 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo y agua, se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**V**, 26 g, 123 mmol, 71 %).

Etapa 2: A una solución de ácido **V** (25.0 g, 118 mmol, 1.0 equiv.) en THF (400 ml, 0.3M) a 0 °C se le añadió hidruro de litio y aluminio (4.9 g, 130 mmol, 1.1 equiv.). La reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante cuatro horas o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con agua. La suspensión resultante se cargó con una solución de sal de Rochelle (20 % en volumen) y se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla se filtró mientras se lavaba con acetato de

etilo, y el volumen del filtrado se redujo al vacío. Se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**W**, 15 g, 76 mmol, 64 %).

Etapa 3: A una solución de alcohol **W** (60 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv.) en éter dietílico (2 ml, 0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió dióxido de manganeso (395 mg, 4.5 mmol, 15.0 equiv.). La reacción se agitó durante dos horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto (**X**, 59 mg, 0.30 mmol, 99 %) se avanzó sin purificación.

Etapa 4: A una solución de propionato de (1R,2S)-2-(N-bencil-2,4,6-trimetilfenilsulfonamido)-1-fenilpropilo (1.9 g, 4.4 mmol, 1.0 equiv.), preparada de acuerdo con la bibliografía anterior (Masamune et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586-2587) en diclorometano (40 ml, 0.1 M) a -78 °C se le añadió trietilamina (1.7 ml, 12.3 mmol, 3.0 equiv.) seguido de la adición gota a gota de diciclohexil(((trifluorometil)sulfonil)oxi)borano (2.67 g, 8.0 mmol, 2.0 equiv.). La reacción se agitó a -78 °C durante dos horas. A continuación, se añadió gota a gota una solución de (E)-3-yodo-2-metilacrilaldehído (**X**, 1.2 g, 6.2 mmol, 1.5 equiv.) en diclorometano (3 ml) durante treinta minutos. La reacción se agitó a -78 °C durante dos horas y a continuación se dejó calentar a 0 °C. La reacción se interrumpió con la adición de peróxido ácido acuoso (16 ml, 20.5 mmol), y la reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. El volumen de disolvente se redujo al vacío, y la

solución se diluyó con diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**Y**, 1.9 g, 2.8 mmol, 69 %).

Etapa 5: A una solución de alcohol **Y** (2.8 g, 4.1 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (50 ml, 0.1 M) a -78 °C se le añadió 2,6-lutidina (1.0 ml, 8.3 mmol, 2.0 equiv.) seguido de trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (1.1 ml, 4.9 ml, 1.2 equiv.). La reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se interrumpió con cloruro de amonio acuoso. Se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**Z**, 2.8 g, 3.5 mmol, 85 %).

Etapa 6: A una solución de éster **Z** (2.8 g, 3.5 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (40 ml, 0.1 M) a 0 °C se le añadió DIBAL (8.9 ml, 8.9 mmol, 2.5 equiv.). La reacción se agitó durante una hora, y a continuación se interrumpió con una solución de sal de Rochelle (20 % en volumen) y se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla se filtró a través de Celite® mientras se lavaba con acetato de etilo, y el volumen del filtrado se redujo al vacío. Se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**AA**, 1.1 g. 2.8 mmol, 80 %).

Etapa 7: A una solución de alcohol **AA** (2.97 g, 8.0 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (80 ml, 0.1 M) a 0 °C se le añadió peryodinano de Dess-Martin (4.4 g, 10.4 mmol, 1.3 equiv.). La reacción se agitó durante dos horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se concentró al vacío, y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**BB**, 2.6 g, 7.1 mmol, 88 %).

Etapa 8: A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (11.8 g, 33.0 mmol, 3.0 equiv.) en THF (110 ml, 0.1 M) a 0 °C se le añadió n-butil litio (13.2 ml, 33.0 mmol, 3.0 equiv.). La reacción se agitó durante 30 minutos y a continuación se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota aldehído **BB** (4.1, 11.0 mmol, 1.0 equiv.) en THF (0.5 M) y la reacción se agitó durante una hora. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio y se calentó a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**CC**, 3.8 g, 10.4 mmol, 94 %).

Etapa 9: A una solución de olefina **CC** (0.1 g, 0.4 mmol, 1.0 equiv.) en THF (4 ml, 0.1 M) a 0 °C se le añadió TBAF (0.45 ml, 0.4 mmol, 1.1 equiv.). La reacción se agitó durante 30 minutos, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. Se añadió éter dietílico y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto (**DD**, 0.1 g, 0.4 mmol, 99 %) se avanzó sin purificación.

Etapa 10: A una solución de alcohol **DD** (0.15 g, 0.4 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (4 ml, 0.1 M) a 0 °C se le añadió EDC (0.10 g, 0.5 mmol, 1.3 equiv.) seguido de ácido nonenoico (0.08 g, 0.4 mmol, 1.1 equiv.) y DMAP (catalítico). La reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**EE**, 0.13 g, 0.33 mmol, 81 %).

Etapa 11: A una solución de éster **EE** (0.5 g, 1.3 mmol, 1.0 equiv.) en tolueno desgasificado (65 ml, 0.05M) a temperatura ambiente se le añadió benzoquinona (0.007 g, 0.06 mmol, 0.05 equiv.) seguido de catalizador de Hoyveda-Grubbs (0.08 g, 0.13, 0.1 equiv.). La reacción se calentó gradualmente a 60 °C y se agitó durante una noche. Una vez se determinó completa por TLC o LCMS, la reacción se concentró. El material en bruto (**FF**) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional

Etapa 12: A una solución de macrociclo **FF** (1.0 equiv.) en dioxano (65 ml, 0.05M) se le añadió dióxido de selenio (0.4 g, 3.8 mmol, 3.0 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. Se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**GG**, 0.3 g, 0.8 mmol, 64 %).

Etapa 13: A una solución de alcohol **GG** (1.0 equiv.) en

MTBE (0.1 M) a temperatura ambiente se le añadieron trietilamina (5.0 equiv.), cloroformiato de para-nitrofenilo (3.0 equiv.), DMAP (catalítico), y la reacción se agitó durante una noche. Una vez se determinó completa por TLC o LCMS, la reacción se interrumpió con agua. Se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto (**HH**) se avanzó sin purificación.

Etapa 14: A una solución de carbonato **HH** (1.0 equiv.) en MTBE (0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió la amina correspondiente (2.0 equiv.). Una vez se determinó completa por TLC o LCMS, la reacción se concentró, y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**II**).

Etapa 15: A una solución de yoduro de vinilo **II** (1.0 equiv.) en THF (0.1 M) a temperatura ambiente se le añadieron pinacol boronato de vinilo (2.5 equiv.), óxido de plata (5.0 equiv.), trifenilarsina (1.2 equiv.), y $Pd_2(dba)_3$ (0.15 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Una vez se determinó completa por TLC o LCMS, la reacción se filtró a través de Celite®. Se añadió diclorometano, y la capa orgánica se lavó con agua y bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**JJ**).

Etapa 16: A una solución de dieno **JJ** (1.0 equiv.) en THF:H_2O (0.1 M) a 0 °C se le añadieron N-óxido de N-metilmorfolina (1.2 equiv.) y tetróxido de osmio en t-BuOH

(0.1 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Una vez se determinó completa por TLC o LCMS, la reacción se interrumpió por la adición de bicarbonato de sodio acuoso. Se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto (**KK**) se avanzó sin purificación adicional.

Etapa 17: A una solución de diol **KK** (1.0 equiv.) en benceno (0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió tetraacetato de plomo (1.2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, o hasta que se determinó completa por TLC o LCMS. La reacción se interrumpió mediante la adición de $Na_2S_2O_3$ y después bicarbonato de sodio. Se añadió diclorometano, y la capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**LL**).

Etapa 18: A una solución de la sulfona correspondiente (2.5 equiv.) en THF (0.1 M) a -78 °C se le añadió KHMDS (2.5 equiv.) y la reacción se agitó a -78 °C durante una hora. A continuación, se añadió gota a gota una solución de aldehído **LL** en THF (1.0 equiv.) a -78 °C. La reacción se dejó calentar gradualmente a -20 °C y se agitó a -20 °C durante dos horas. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio acuoso y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para

proporcionar el producto deseado (**117 - 134**).

Protocolo ilustrado para la síntesis del Compuesto 128

Etapas 1-12 como anteriormente.

Etapa 13: A una solución de alcohol **GG** (0.30 g, 0.8 mmol, 1.0 equiv.) en MTBE (3.0 ml, 0.1 M) a temperatura ambiente se le añadieron trietilamina (0.55 ml, 4.0 mmol, 5.0 equiv.), cloroformiato de para-nitrofenilo (0.24 g, 1.2 mmol, 2.0 equiv.), y DMAP (0.12 g, 0.9 mmol, 1.2 equiv.) y la reacción se agitó durante una noche. Una vez se determinó completa por TLC o LCMS, la reacción se interrumpió con agua. Se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto (**HH**) se avanzó sin purificación.

Etapa 14: A una solución de carbonato **HH** (1.0 equiv.) en MTBE (0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió N-metilpiperazina (0.13 ml, 1.2 mmol, 1.5 equiv.). Una vez se determinó completa por TLC o LCMS, la reacción se concentró, y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**II**, 0.30 g, 0.5 mmol, 67.5 %).

Etapa 15: A una solución de yoduro de vinilo **II** (0.15 g, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) en THF (3.0 ml, 0.1 M) a temperatura ambiente se le añadieron pinacol boronato de vinilo (0.13 ml, 0.30 mmol, 2.5 equiv.), óxido de plata (0.35 g, 1.50 mmol, 5.0 equiv.), trifenilarsina (0.11 g, 0.36 mmol, 1.2 equiv.), y $Pd_2(dba)_3$ (0.04 g, 0.04 mmol, 0.15 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Una vez se determinó completa por TLC o LCMS, la reacción se filtró a través de Celite®. Se añadió diclorometano, y la capa orgánica se lavó con agua,

bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**JJ**, 0.12 g, 0.3 mmol, 96 %).

Etapa 16: A una solución de dieno **JJ** (0.12 g, 0.3 mmol, 1.0 equiv.) en THF:H_2O (4 ml:0.4 ml, 0.1 M) a 0 °C se le añadieron N-óxido de N-metilmorfolina (0.04 g, 0.35 mmol, 1.2 equiv.) y tetróxido de osmio en t-BuOH (0.37 ml, 0.03 mmol, 0.1 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Una vez se determinó completa por TLC o LCMS, la reacción se interrumpió por la adición de bicarbonato de sodio acuoso. Se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto (**JJ**, 0.13 g, 0.3 mmol, 100 %) se avanzó sin purificación adicional.

Etapa 17: A una solución de diol **KK** (0.10 g, 0.23 mmol, 1.0 equiv.) en acetona (3.0 ml, 0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió diacetoxiyodobenceno (0.12 g, 0.27 mmol, 1.2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, o hasta que se determinó completa por TLC o LCMS. La reacción se interrumpió mediante la adición de $Na_2S_2O_3$ y después bicarbonato de sodio. Se añadió diclorometano, y la capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**LL**, 0.05 g, 0.11 mmol, 49 %).

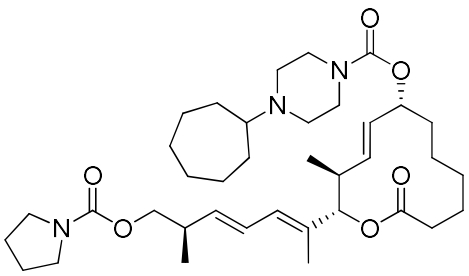
Etapa 18: A una solución de (S)-2-(1-((1-fenil-1H-

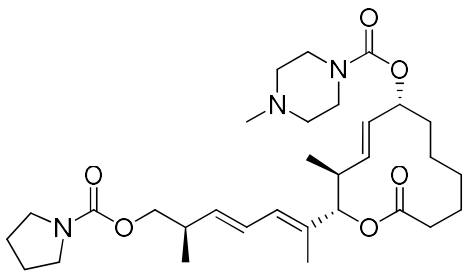
tetrazol-5-il)sulfonil)propan-2-il)piridina (0.08 g, 0.25 mmol, 2.5 equiv.) en THF (0.6 ml, 0.1 M) a -78 °C se le añadió KHMDS (0.50 ml, 0.25 mmol, 2.5 equiv.) y la reacción se agitó a -78 °C durante una hora. A continuación, se añadió gota a gota una solución de aldehído **LL** (0.04 g, 0.1 mmol, 1.0 equiv.) en THF (0.1 ml.) a -78 °C. La reacción se dejó calentar gradualmente a -20 °C y se agitó a -20 °C durante dos horas. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio acuoso y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**compuesto 128**, 0.03 g, 0.06 mmol, 60 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.87 (d, J=6.76 Hz, 3 H) 1.25 (s a, 4H) 1.43 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.60 (s a, 4 H) 1.76 - 1.85 (m, 3 H) 2.22 (m, 1 H) 2.31 (s a, 4H), 2.37 (s a, 4H) 2.45 - 2.53 (m, 1H) 3.48 (s a, 4 H) 3.70 (m, 1 H) 4.99 - 5.12 (m, 2 H) 5.36 (m, 1 H) 5.43 - 5.51 (m, 1 H) 5.98 (dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.13 (d, J=11.17 Hz, 1 H) 6.32 (ddd, J=15.06, 10.92, 1.13 Hz, 1 H) 7.11 (t, J=6.14 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.61 (td, J=7.69, 1.82 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=4.96 Hz, 1 H). MS (ES+) = 510.1 $[M+H]^+$.

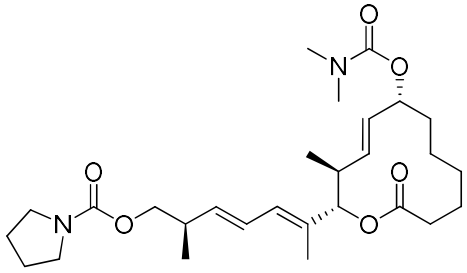
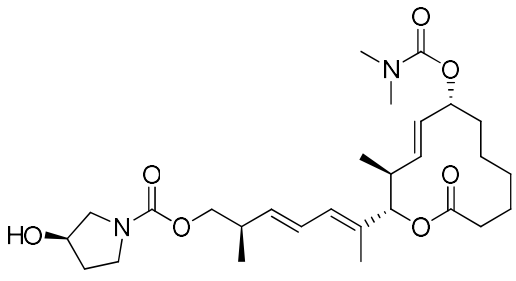
Tabla 4

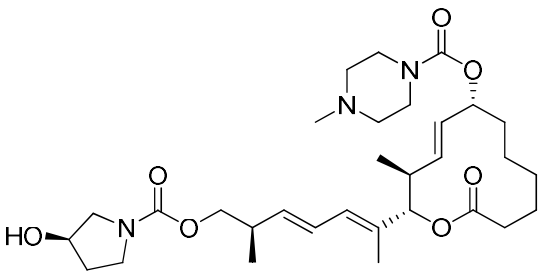
Compuestos 117 - 134

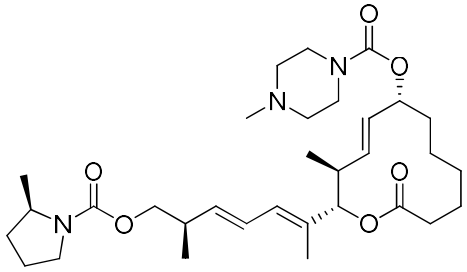
Estructura, Compuesto N.°, y Nombre químico	Datos de ^{1}H RMN	Datos de LCMS (ES+)

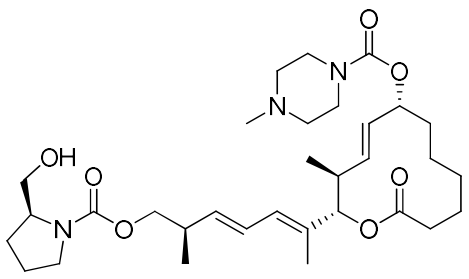
	 117 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-3-metil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.84 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.00 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.20 (d, J=2.76 Hz, 3 H) 1.37 - 1.60 (m, 12 H) 1.62 - 1.72 (m, 6 H) 1.72 - 1.84 (m, 7 H) 1.89 - 2.33 (m, 19 H) 2.38 - 2.61 (m, 3 H) 2.74 (s a, 4 H) 2.90 - 3.02 (m, 1 H) 3.30 (m, J=6.02, 6.02 Hz, 4 H) 3.56 - 3.67 (m, 3 H) 3.90 (qd, J=10.35, 6.71 Hz, 2 H) 4.91 - 5.08 (m, 2 H) 5.25 - 5.36 (m, 1 H) 5.38 - 5.47 (m, 1 H) 5.62 (dd, J=15.12, 7.47 Hz, 1 H) 6.04 (dd, J=10.79, 1.00 Hz, 1 H) 6.21 (ddd, J=15.31, 10.79, 1.00 Hz, 1 H)	642.4

	 118 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-3-metil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.89 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.18 - 1.36 (m, 4 H) 1.41 - 1.67 (m, 4 H) 1.73 (m, 3 H) 1.84 (m, 6 H) 2.12 - 2.27 (m, 1 H) 2.32 (s a, 4 H) 2.38 (s a, 4H) 2.43 - 2.63 (m, 2 H) 3.26 - 3.44 (m, 4 H) 3.49 (s a, 4 H) 3.91 - 4.01 (m, 2 H) 4.12 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 5.02 (d, J=10.6 Hz, 1H) 5.06 - 5.13 (m, 1 H) 5.37 (dd, J=14.93, 9.41 Hz, 1 H) 5.48 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.67 (dd, J=15.12, 7.47 Hz, 1 H) 6.10 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.23 - 6.31 (m, 1 H)	560.4

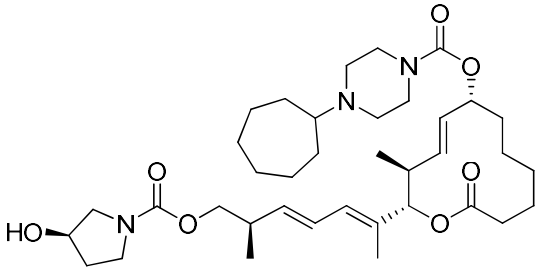
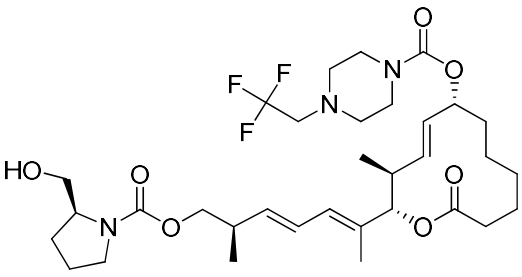
	 119 pirrolidin-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6R)-6-(dimetilcarbamoiloxi)-3-metil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.88 (d, J= 6.76 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.25 (m, 4 H) 1.45 - 1.63 (m, 4 H) 1.73 (s, 3 H) 1.79 - 1.89 (m, 6 H) 2.18 - 2.25 (m, 1 H) 2.29 - 2.37 (m, 1 H) 2.45 - 2.63 (m, 2 H) 2.87 (s, 6 H) 3.36 (s a, 4 H) 3.91 - 4.00 (m, 2 H) 5.00 - 5.11 (m, 2 H) 5.34 - 5.51 (m, 2 H) 5.67 (dd, J=15.12, 7.34 Hz, 1 H) 6.10 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.23 - 6.31 (m, 1 H)	505.5, 527.4
	 120	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.89 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.08 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.14 (s, 1 H) 1.20 - 1.33 (m, 4	543.3

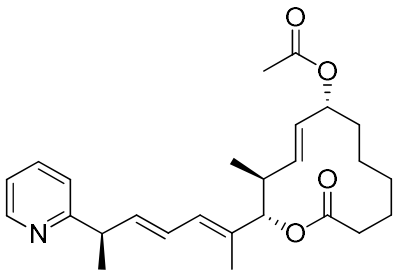
	(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6R)-6-(dimetilcarbamoiloxi)-3-metil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo]	H) 1.46 - 1.63 (m, 4 H) 1.73 (s, 3 H) 1.77 - 1.90 (m, 2 H) 1.90 - 2.04 (m, 2 H) 2.24 - 2.26 (m, 1 H) 2.29 - 2.38 (m, 1 H) 2.46 - 2.64 (m, 2 H) 2.87 (s, 6 H) 3.52 (s a, 4 H) 3.92 - 4.02 (m, 2 H) 4.43 - 4.50 (m, 1 H) 4.98 - 5.11 (m, 2 H) 5.35 - 5.51 (m, 2 H) 5.67 (dd, J=15.18, 7.65 Hz, 1 H) 6.10 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.23 - 6.31 (m, 1 H)	
	 121 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.89 (d, J=6.76 Hz, 2 H) 1.06 (d, J=6.8 Hz, 2 H) 1.19 - 1.33 (m, 4 H) 1.41 (s a, 1 H) 1.47 - 1.56 (m, 4 H) 1.61 (s a, 2 H) 1.73 (s, 3 H)	576.4

hidroxipirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3-metil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	1.79 - 1.87 (m, 2 H) 1.87 - 2.04 (m, 2 H) 2.22 - 2.24 (m, 1 H) 2.33 (s a, 4H), 2.39 (s a, 4 H) 2.47 - 2.53 (m, 1 H) 2.56 - 2.63 (m, 1 H) 3.41 - 3.57 (m, 8 H) 3.91 - 4.02 (m, 2 H) 4.45 - 4.49 (m, 1 H) 4.98 - 5.13 (m, 2 H) 5.37 (dd, J=15.06, 9.41 Hz, 1 H) 5.48 (dd, J=15.00, 9.60 Hz, 1 H) 5.67 (dd, J=15.12, 7.22 Hz, 1 H) 6.10 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 6.23 - 6.31 (m, 1 H)	
 122 4-metilpiperazin-1-carboxilato	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.88 (d, J=6.72 Hz, 2 H) 1.06 (d, J=6.76Hz, 2 H) 1.14 (s a, 2 H) 1.19 (s a, 2 H) 1.26 (s a, 4 H)	574.6

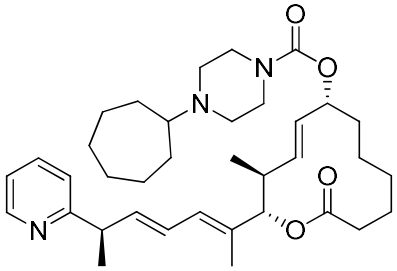
	de [(2S,3S,4E,6R)-3-metil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-carbonilo]oxihepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	1.47 (s a, 1 H) 1.54 (s, 3 H) 1.57 (s a, 4 H) 1.72 (s, 3 H) 1.76 - 1.91 (m, 4 H) 1.93 - 2.03 (m, 1 H) 2.2 - 2.4 (m, 1 H) 2.31 (s a, 4 H) 2.38 (s a, 4 H) 2.41 - 2.63 (m, 2 H) 3.40 (s a, 2 H) 3.49 (s a, 4 H) 3.86 - 4.04 (m, 3 H) 5.02 (d, J=10.68 Hz, 1H) 5.06 - 5.13 (m, 1 H) 5.34 - 5.42 (m, 1 H) 5.44 - 5.52 (m, 1 H) 5.66 (dd, J=15.00, 7.97 Hz, 1 H) 6.10 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.27 (dd, J=14.81, 11.04 Hz, 1 H)	
		^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.88 (d, J=6.76 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.25 (m, 4 H)	590.5

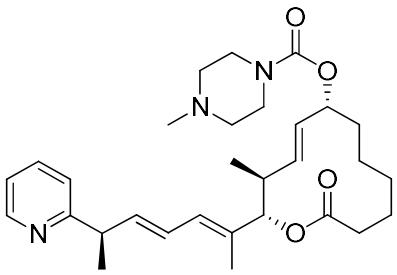
123 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3-metil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	1.43 - 1.67 (m, 4 H) 1.73 (s, 3 H) 1.77 – 1.89 (m, 3 H) 1.96 - 2.03 (m, 1 H) 2.22 - 2.25 (m, 1 H) 2.31 (s a, 4H) 2.37 (s a, 4 H) 2.47 - 2.53 (m, 1H) 2.58 - 2.64 (m, 1H) 3.32 - 3.42 (m, 1 H) 3.44 - 3.69 (m, 5 H) 2.58 - 3.66 (m, 2H) 3.92 - 4.03 (m, 3 H) 5.02 (d, J=10.68 Hz, 1H), 5.06 - 5.13 (m, 1 H) 5.30 - 5.51 (m, 2 H) 5.66 (dd, J=15.18, 7.53 Hz, 1 H) 6.10 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.27 (dd, J=15.12, 10.85 Hz, 1 H)	

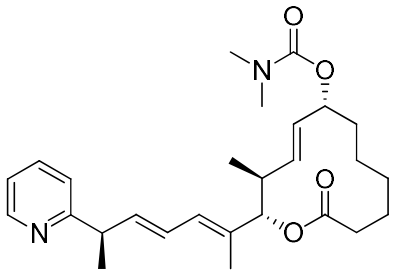
	 124 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3-metil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.89 (d, J=6.76 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.26 (s a, 4 H) 1.38 - 1.63 (m, 13 H) 1.64 - 1.77 (m, 6 H) 1.80 (m, 2 H) 1.88 - 2.05 (m, 2 H) 2.17 - 2.26 (m, 1 H) 2.28 - 2.40 (m, 1 H) 2.42 - 2.63 (m, 6 H) 3.33 - 3.56 (m, 8 H) 3.84 - 4.03 (m, 2 H) 4.48 (s a, 1 H) 4.97 - 5.12 (m, 3 H) 5.31 - 5.51 (m, 2 H) 5.67 (dd, J=15.06, 7.03 Hz, 1 H) 6.09 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.17 - 6.38 (m, 1 H)	658.5
		^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 6.12-6.31 (m, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.59 (dd, J=15.1, 7.5 Hz,	658.8

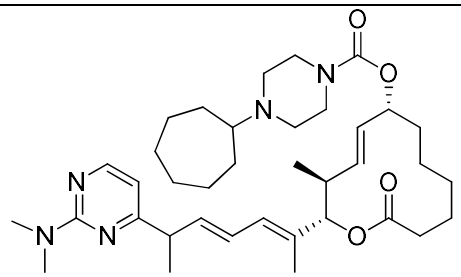
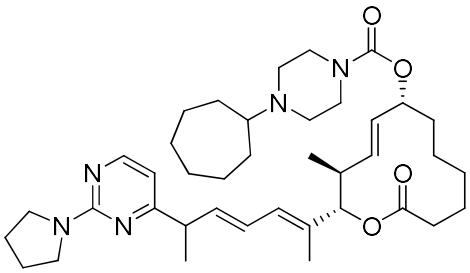
125 4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3-metil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	1H), 5.36-5.46 (m, 1H), 5.23-5.36 (m, 1H), 4.90-5.08 (m, 2H), 4.31 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.84-3.99 (m, 3H), 3.81 (s a, 1H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.50-3.66 (m, 2H), 3.36-3.47 (m, 4H), 3.17-3.35 (m, 1H), 2.91 (c, J=9.5 Hz, 2H), 2.40-2.60 (m, 5H), 2.08-2.35 (m, 2H), 1.86-2.02 (m, 1H), 1.64-1.82 (m, 6H), 1.38-1.64 (m, 6H), 0.94-1.08 (m, 3H), 0.82 (d, J=6.8 Hz, 3H)	
 126	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.86 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 - 1.31 (m, 4 H) 1.44 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.47 -	426.1

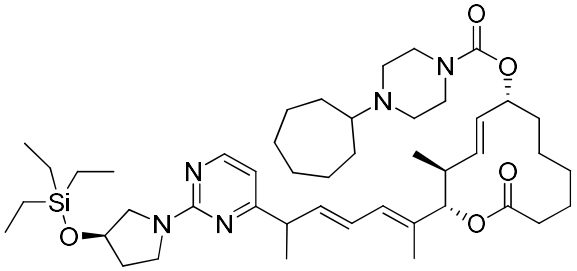
	acetato de [(2S,3S,4E,6R)-3-metil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	1.60 (m, 2 H) 1.73 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 1.76 - 1.91 (m, 2 H) 2.00 (s, 3 H) 2.22 (dt, J=13.87, 4.80 Hz, 1 H) 2.33 (ddd, J=13.77, 11.95, 4.14 Hz, 1 H) 2.43 - 2.54 (m, 1 H) 3.70 (quin, J=6.93 Hz, 1 H) 5.02 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.17 (td, J=10.07, 4.96 Hz, 1 H) 5.35 (dd, J=14.93, 9.54 Hz, 1 H) 5.48 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.98 (dd, J=15.12, 7.59 Hz, 1 H) 6.12 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.32 (ddd, J=15.09, 10.82, 1.07 Hz, 1 H) 7.11 (ddd, J=7.53, 4.89, 1.13 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.91	

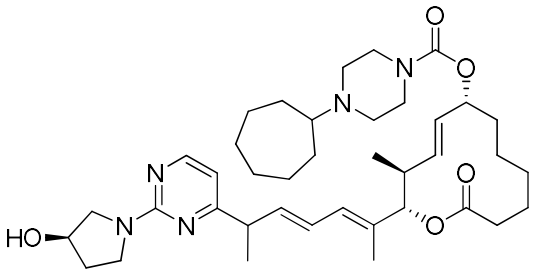
		Hz, 1 H) 7.61 (td, J=7.69, 1.82 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=4.88 Hz, 1 H)	
127	 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-3-metil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.87 (d, J=6.90 Hz, 4 H) 1.20 - 1.33 (m,10 H) 1.44 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.46 - 1.69 (m, 10 H) 1.73 (s, 3 H) 1.79 (m, 4 H) 2.17 - 2.25 (m, 1 H) 2.27 - 2.39 (m, 1 H) 2.47 (m, 5 H) 3.07 - 3.27 (m, 1 H) 3.43 (sa, 4 H) 3.70 (quin, J=7.03 Hz, 1 H) 4.99 - 5.03 (m, 1 H) 5.08 (td, J=9.82, 4.45 Hz, 1 H) 5.32 - 5.40 (m, 1 H) 5.42 - 5.51 (m, 1 H) 5.97 (dd, J=15.06, 7.40 Hz, 1 H) 6.12 (d, J=11.42 Hz, 1 H) 6.28 - 6.36 (m, 1	592.3

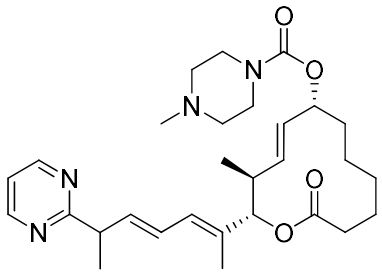
		H) 7.11 (ddd, J=7.53, 4.89, 1.13 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.61 (t, J=7.65 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=4.88 Hz, 1 H)	
	 128 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-3-metil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.87 (d, J=6.76 Hz, 3 H) 1.25 (s a, 4H) 1.43 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.60 (s a, 4 H) 1.76 - 1.85 (m, 3 H) 2.22 (m, 1 H) 2.31 (s a, 4H), 2.37 (s a, 4H) 2.45 - 2.53 (m, 1H) 3.48 (s a, 4 H) 3.70 (m, 1 H) 4.99 - 5.12 (m, 2 H) 5.36 (m, 1 H) 5.43 - 5.51 (m, 1 H) 5.98 (dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.13 (d, J=11.17 Hz, 1 H) 6.32 (ddd, J=15.06, 10.92, 1.13 Hz, 1 H)	510.1

		7.11 (t, J=6.14 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.61 (td, J=7.69, 1.82 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=4.96 Hz, 1 H)	
129	 N,N-dimetilcarbamato de [(2S,3S,4E,6R)-3-metil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.87 (d, J=6.76 Hz, 3 H) 1.25 (s a, 4H) 1.43 (d, J=6.8 Hz, 3H) 1.46 - 1.64 (m, 2 H) 1.73 (s, 3H) 1.76 - 1.86 (m, 2 H) 2.21 (m, 1 H) 2.27 - 2.37 (m, 1 H) 2.43 - 2.54 (m, 1 H) 2.87 (s, 6 H) 3.71 (t, J=7.03 Hz, 1 H) 4.99 - 5.10 (m, 2 H) 5.34 - 5.50 (m, 2 H) 5.97 (dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.12 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.32 (dd, J=15.18, 10.79 Hz, 1 H) 7.11 (t, J=6.13	455.2

		Hz, 1 H) 7.17 (d, J=7.52 Hz, 1 H) 7.61 (t, J=7.25 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=4.96 Hz, 1 H)	
	 130 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E)-6-[2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]hepta-2,4-dien-2-il]-3-metil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]		636.9
	 131 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-3-metil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-4-il)hepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 8.15-8.34 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.23-6.42 (m, 2H), 6.14 (d, J=11.3 Hz, 1H), 5.97 (ddd, J=15.1, 7.8, 3.9 Hz, 1H), 5.30-5.58 (m, 2H), 4.94-5.18 (m, 2H), 3.60 (t,	662.9

		J=6.3 Hz, 3H), 3.29-3.56 (m, 4H), 2.51 (d, J=6.8 Hz, 4H), 2.30-2.44 (m, 1H), 2.16-2.29 (m, 1H), 1.91-2.11 (m, 4H), 1.70-1.89 (m, 6H), 1.64 (s a, 5H), 1.45-1.62 (m, 8H), 1.34-1.44 (m, 4H), 1.18-1.33 (m, 4H), 1.10 (s a, 1H), 0.78-1.02 (m, 3H)	
	 132 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-3-metil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-[2-[(3S)-3-trietilsililoxipirrolidin-1-il]pirimidin-4-il]hepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 8.03 (dd, J=5.3, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.05-6.23 (m, 2H), 5.96 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.74-5.87 (m, 1H), 5.13-5.38 (m, 2H), 4.82-5.01 (m, 2H), 4.35 (d, J=4.3 Hz, 1H), 3.43-3.60 (m, 3H),	793.3

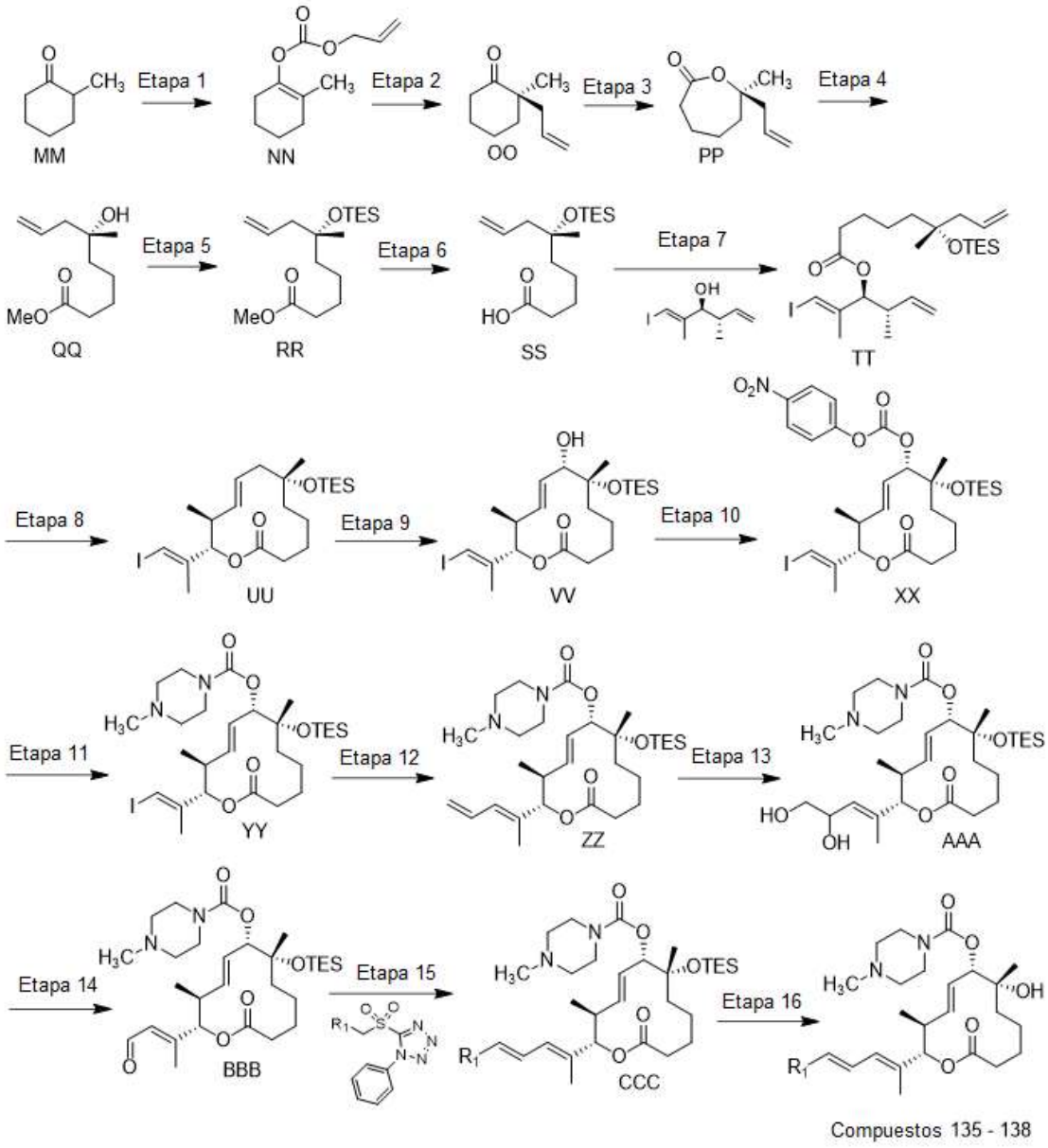
		3.34 (d, J=3.3 Hz, 1H), 3.20-3.31 (m, 4H), 2.42 (s a, 1H), 2.33 (s a, 4H), 2.01-2.27 (m, 3H), 1.72-1.96 (m, 3H), 1.65 (s a, 6H), 1.58 (s, 4H), 1.51 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.18-1.44 (m, 14H), 0.96-1.14 (m, 4H), 0.71-0.85 (m, 11H), 0.46 (c, J=7.9 Hz, 5H)	
	 133 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E)-6-[2-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]pirimidin-4-il]hepta-2,4-dien-2-il]-3-metil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 8.13 (dd, J=5.0, 2.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=5.8, 3.3 Hz, 1H), 7.34-7.55 (m, 1H), 6.20-6.38 (m, 1H), 6.05 (d, J=11.3 Hz, 1H), 5.78-5.93 (m, 1H), 5.36-5.65 (m, 2H), 4.87-5.13 (m, 2H), 4.53 (s a, 1H),	678.9

		3.91-4.19 (m, 3H), 3.53-3.81 (m, 5H), 3.31-3.48 (m, 3H), 3.18 (d, J=11.5 Hz, 2H), 2.64-2.85 (m, 1H), 2.47-2.63 (m, 1H), 2.42 (s a, 1H), 2.34 (s a, 1H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.17 (d, J=6.0 Hz, 1H), 1.84-2.12 (m, 3H), 1.57-1.81 (m, 8H), 1.55 (s, 2H), 1.51 (s, 4H), 1.39-1.46 (m, 2H), 1.10 (s a, 1H), 0.94 (dd, J=6.8, 4.8 Hz, 1H), 0.69-0.90 (m, 7H)	
134 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-3-metil-12-		^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.79 - 1.00 (m, 3 H) 1.28 (t, J=7.15 Hz, 4 H) 1.42 - 1.67 (m, 6 H) 1.76 (s, 3 H) 1.78 - 1.94 (m, 2 H)2.07 (s, 1 H)	511.32

oxo-2-[(2E,4E)-6-pirimidin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	2.20 - 2.41 (m, 8 H) 2.52 (ddd, J=10.04, 6.78, 3.26 Hz, 1 H) 3.40 - 3.57 (m, 4 H) 3.88 (t, J=7.28 Hz, 1 H) 4.14 (c, J=7.28 Hz, 1 H)4.97 - 5.19 (m, 2 H) 5.38 (dd, J=14.93, 9.41 Hz, 1 H) 5.44 - 5.57 (m, 1 H) 6.02 - 6.21 (m, 2 H) 6.27 - 6.46 (m, 1 H) 7.08 - 7.21 (m, 1 H) 8.69 - 8.76 (m, 2 H)	

Los Compuestos 135 – 138 se prepararon de acuerdo con el método del Esquema 6.

Esquema 6.



Protocolo general para la síntesis de los Compuestos 135-138:

Etapa 1: A una solución de *terc*-butóxido de potasio (1.05 g, 8.9 mmol, 1.05 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno en DMF (20 ml, 0.4M) a temperatura ambiente se le añadió 2-metilciclohexanona **MM** (1.1 ml, 8.9 mmol, 1.0 equiv.) y la reacción se agitó durante 15 horas. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloroformiato de alilo (1.1 ml,

10.7 mmol, 1.2 equiv.) durante 5 min y se agitó durante 30 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se interrumpió en agua. La reacción se extrajo con 2:1 de diclorometano/hexanos, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/éter dietílico como eluyente) para proporcionar el producto deseado de (2-metilciclohex-1-en-1-il) carbonato de alilo, **NN**, 0.7 g, 3.6 mmol, 40 %).

Etapa 2: A una mezcla de (*R*)-2-[2-(difenilfosfino)fenil]-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol **NN** (0.01 g, 0.03 mmol, 0.1 equiv.) y de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0.01 g, 0.01 mmol, 0.05 equiv.) se le añadió THF desgasificado (2.5 ml, 0.01 M) en una atmósfera de argón. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió (2-metilciclohex-1-en-1-il) carbonato de alilo (0.1 g, 0.25 mmol, 1.0 equiv.) y se agitó durante 8 h. A continuación, la reacción se dejó en reposo a -20 °C durante 16 h. La reacción se concentró al vacío y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (pentano/éter dietílico como eluyente) para proporcionar el producto deseado ((R)-2-alil-2-metilciclohexanona, **OO**, (0.02 g, 0.12 mmol, 46 %).

Etapa 3: A una solución de **OO** (33mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (4.0 ml, 0.05M) a 0 °C se le añadió bicarbonato de sodio (0.13 g, 1.2 mmol, 5.6 equiv.) seguido de la adición de ácido peracético (0.17 ml, 0.76 mmol, 30 % p en ácido acético, 3.5 equiv.). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 4 horas, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas más. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio y se extrajo

con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (R)-7-alil-7-metiloxepan-2-ona (**PP**, 0.04 g, 0.22 mmol, 100 %) que se avanzó en bruto a la siguiente etapa.

Etapa 4: A una solución de **PP** (0.04 g, 0.22 mmol, 1.0 equiv.) en metanol anhidro (6.0 ml, 0.04M) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió trietilamina (0.15 ml, 5 equiv.). La reacción se agitó durante 8 horas a 90 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió carbonato de potasio (6.0 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv.). La reacción se agitó durante 14 horas más a temperatura ambiente, después de lo cual la reacción se determinó completa por LCMS o TLC. La reacción se filtro y se concentró para proporcionar el producto deseado (**QQ**, 0.04 g, 0.22 mmol, 100 %) que se avanzó en bruto a la siguiente etapa.

Etapa 5: A una solución enfriada de **QQ** (0.7 g, 3.6 mmol, 1.0 equiv.) y 2,6-lutidina (0.8 ml, 7.2 mmol, 2 equiv.) en diclorometano (7 ml, 0.05M) a -78 °C se le añadió gota a gota trifluorometansulfonato de trietilsililo (0.98 ml, 4.3 mmol, 1.2 equiv.). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, después de lo cual la reacción se determinó completa por LCMS o TLC. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se interrumpió con bicarbonato de sodio, y se extrajo con diclorometano. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**RR**, 0.7 g, 2.3 mmol, 63 %).

Etapa 6: A una solución enfriada de **RR** (0.04 g, 0.13 mmol, 1 equiv.) en THF (2.5 ml, 0.06 M) a 0 °C se le añadió

peróxido ácido (0.06 ml, 30 %, 5 equiv.), seguido de una solución de hidróxido de litio (0.07 g, 0.64 mmol, 5 equiv.) en agua (0.5 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente, se añadió metanol (8 ml), y la reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con sulfito de sodio seguido de ácido cítrico saturado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**SS**, 0.02 g, 0.06 mmol, 47 %).

Etapa 7: A una solución de ácido **SS** (0.02 g, 0.06 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (1.0 ml, 0.06M) a temperatura ambiente se le añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.02 g, 0.09 mmol, 1.5 equiv.) y una solución de (3S,4S,E)-1-yodo-2,4-dimetilhexa-1,5-dien-3-ol (0.023 g, 0.09 mmol, 1.5 equiv.). La reacción se ejecutó durante 16 horas y se determinó completa por TLC. La reacción se interrumpió con agua, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**TT**, 0.02 g, 0.04 mmol, 63 %).

Etapa 8: A una solución desgasificada de olefina **TT** (0.02 g, 0.04 mmol, 1.0 equiv.) y benzoquinona (0.4 mg, 0.004 mmol, 0.1 equiv.) en tolueno (10.0 ml, 0.04 M) en una atmósfera de nitrógeno a 20 °C se le añadió el catalizador de Hoveyda-Grubbs (0.006 g, 0.01 mmol, 0.2 equiv.). La reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o

TLC. La reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**UU**, 0.01 g, 0.02 mmol, 53 %).

Etapa 9: A una solución de macrociclo **UU** (0.01 g, 0.02 mmol, 1.0 equiv.) en dioxano (2 ml, 0.1 M) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió dióxido de selenio (0.007 g, 0.06 mmol, 3.0 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 85 °C durante 20 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**VV**, 0.007 g, 0.013 mmol, 68 %).

Etapa 10: A una solución de alcohol **VV** (1.0 equiv.) en MTBE (0.1 M) a temperatura ambiente se le añadieron trietilamina (5.0 equiv.), cloroformiato de para-nitrofenilo (3.0 equiv.), y DMAP (catalítico) y la reacción se agitó durante una noche. Una vez se determinó completa por TLC o LCMS, la reacción se interrumpió con agua. Se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto (**XX**) se avanzó sin purificación.

Etapa 11: A una solución de carbonato **XX** (1.0 equiv.) en MTBE (0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió la amina correspondiente (2.0 equiv.). Una vez se determinó completa

por TLC o LCMS, la reacción se concentró, y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**YY**).

Etapa 12: A una solución de yoduro de vinilo **YY** (1.0 equiv.) en THF (0.1 M) a temperatura ambiente se le añadieron pinacol boronato de vinilo (4.0 equiv.), óxido de plata (5.0 equiv.), trifenilarsina (1.2 equiv.), y $Pd_2(dba)_3$ (0.15 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Una vez se determinó completa por TLC o LCMS, la reacción se filtró a través de Celite®. Se añadió diclorometano, y la capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**ZZ**).

Etapa 13: A una solución de dieno **ZZ** (1.0 equiv.) en THF:H_2O (0.1 M) a 0 °C se le añadieron N-óxido de N-metilmorfolina (1.2 equiv.) y tetróxido de osmio en t-BuOH (0.1 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Una vez se determinó completa por TLC o LCMS, la reacción se interrumpió por la adición de bicarbonato de sodio acuoso. Se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto (**AAA**) se avanzó sin purificación adicional.

Etapa 14: A una solución de diol **AAA** (1.0 equiv.) en acetona:H_2O (0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió diacetoxiyodobenceno (1.2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, o hasta que se

determinó completa por TLC o LCMS. La reacción se interrumpió mediante la adición de tiosulfito de sodio y a continuación bicarbonato de sodio. Se añadió diclorometano, y la capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**BBB**).

Etapa 15: A una solución de la sulfona correspondiente (1.0 equiv.) en THF (0.1 M) a -78 °C se le añadió KHMDS (3.0 equiv.) y la reacción se agitó a -78 °C durante una hora. A continuación, se añadió gota a gota una solución de aldehído **BBB** en THF (1.0 equiv.) a -78 °C. La reacción se dejó calentar gradualmente a -20 °C y se agitó a -20 °C durante dos horas. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio acuoso y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**CCC)**.

Etapa 16: A una solución de éter silílico **CCC** en metanol (0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió ácido p-metoxitoluenosulfónico (2.5 equiv.). La reacción se agitó durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**135 - 138**), (Tabla 5).

Protocolo ilustrado para la síntesis del Compuesto 135

Etapas 1-9 como anteriormente.

Etapa 10: A una solución de alcohol **VV** (0.007 g, 0.013 mmol, 1.0 equiv.) en MTBE (1.0 ml, 0.1 M) a temperatura ambiente se le añadieron trietilamina (0.02 ml, 0.09 mmol, 7.0 equiv.), cloroformiato de para-nitrofenilo (0.009 g, 0.05 mmol, 3.5 equiv.), y DMAP (2.0 mg, 0.016 mmol, 1.2 equiv.). La reacción se agitó durante una noche. Una vez se determinó completa por TLC o LCMS, la reacción se interrumpió con agua. Se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto (**XX**) se avanzó sin purificación.

Etapa 11: A una solución de carbonato **XX** (1.0 equiv.) en MTBE (1.0 ml, 0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió N-metilpiperazina (0.007 ml, 0.07 mmol, 5.0 equiv.). Una vez se determinó completa por TLC o LCMS, la reacción se concentró, y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**YY**, 0.008 g, 0.012 mmol, 92 %).

Etapa 12: A una solución de yoduro de vinilo **YY** (0.01 g, 0.015 mmol, 1.0 equiv.) en THF (1.0 ml, 0.01 M) a temperatura ambiente se le añadieron pinacol boronato de vinilo (0.013 ml, 0.08 mmol, 5.0 equiv.), óxido de plata (18.0 mg, 0.08 mmol, 5.0 equiv.), trifenilarsina (5.7 mg, 0.02 mmol, 1.2 equiv.), y $Pd_2(dba)_3$ (3.0 mg, 0.003 mmol, 0.15 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Una vez se determinó completa por TLC o LCMS, la reacción se filtró a través de Celite®. Se añadió diclorometano, y la capa orgánica se lavó con agua y bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de

magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**ZZ**, 0.009 g, 0.016 mmol, >95 %).

Etapa 13: A una solución de dieno **ZZ** (0.009 g, 0.016 mmol, 1.0 equiv.) en THF:H_2O (2.0 ml:0.2 ml, 0.1 M) a 0 °C se le añadieron N-óxido de N-metilmorfolina (3.2 mg, 0.03 mmol, 1.5 equiv.) y óxido de osmio en t-BuOH (0.05 ml, 0.004 mmol, 0.2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Una vez se determinó completa por TLC o LCMS, la reacción se interrumpió por la adición de bicarbonato de sodio acuoso. Se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto (**AAA**, 0.008 g, 0.014 mmol, 75 %) se avanzó sin purificación adicional.

Etapa 14: A una solución de diol **AAA** (0.07 g, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) en acetona:H_2O (5 ml:0.5ml, 0.02M) a temperatura ambiente se le añadió diacetoxiyodobenceno (0.048 g, 0.15 mmol, 1.2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, o hasta que se determinó completa por TLC o LCMS. La reacción se interrumpió mediante la adición de tiosulfito de sodio y después bicarbonato de sodio. Se añadió diclorometano, y la capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**BBB**, 60 mg, 0.11 mmol, 87 %).

Etapa 15: A una solución de pirrolidin-1-carboxilato de

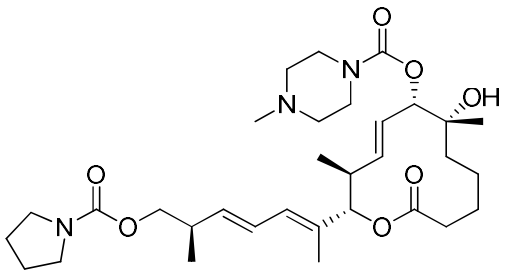
(S)-2-metil-3-((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)propilo (0.026 g, 0.07 mmol, 2.5 equiv.) en THF (2.0 ml, 0.01 M) a -78 °C se le añadió KHMDS (0.14 ml, 0.07 mmol, 2.5 equiv.) y la reacción se agitó a -78 °C durante una hora. A continuación, se añadió gota a gota una solución de aldehído **BBB** (0.015 g, 0.03 mmol, 1.0 equiv.) a -78 °C. La reacción se dejó calentar gradualmente a -20 °C y se agitó a -20 °C durante dos horas. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio acuoso y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**CCC**, 0.016 mg, 0.023 mmol, 76 %).

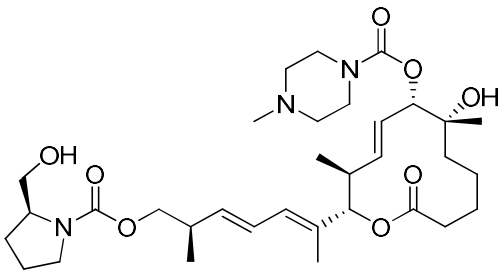
Etapa 16: A una solución de éter silílico **CCC** (0.016 g, 0.023 mmol, 1 equiv.) en metanol (0.2 ml, 0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió ácido p-metoxitoluenosulfónico (8.0 mg, 0.04 mmol, 1.5 equiv.). La reacción se agitó durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**compuesto 135**, 7 mg, 0.012 mmol, 44 %). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.89 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.13 - 1.31 (m, 5 H) 1.35 - 1.53 (m, 2 H) 1.75 - 1.80 (m, 3 H) 1.82 - 1.94 (m, 5 H) 1.94 - 2.08 (m, 1 H) 2.39 (s, 2 H) 2.53 - 2.66 (m, 2 H) 2.69 (s, 3 H) 2.94 (s a, 4 H) 3.34 - 3.40 (m, 4 H) 3.70 (s

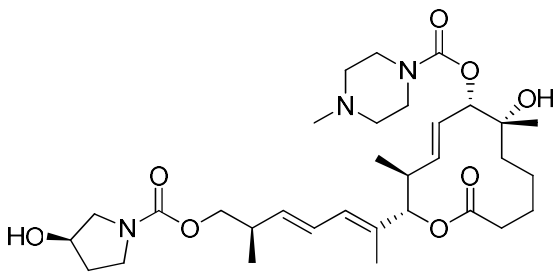
a, 4 H) 3.91 - 4.03 (m, 2 H) 4.93 - 4.99 (m, 1 H) 5.07 - 5.13 (m, 1 H) 5.55 (dd, J=15.12, 9.85 Hz, 1 H) 5.71 (m, J=9.79 Hz, 2 H) 6.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.12, 10.85, 1.00 Hz, 1 H). MS (ES+) = 590.5 $[M+H]^+$.

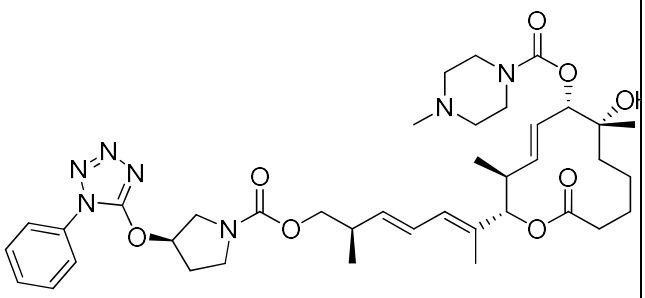
Tabla 5

Compuestos 135 – 138

Estructura, Compuesto N.°, y Nombre químico	Datos de ^{1}H RMN	Datos de LCMS (ES+)
 135 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.89 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.13 - 1.31 (m, 5 H) 1.35 - 1.53 (m, 2 H) 1.75 - 1.80 (m, 3 H) 1.82 - 1.94 (m, 5 H) 1.94 - 2.08 (m, 1 H) 2.39 (s, 2 H) 2.53 - 2.66 (m, 2 H) 2.69 (s, 3 H) 2.94 (s a, 4 H) 3.34 - 3.40 (m, 4 H) 3.70 (s a, 4 H) 3.91 - 4.03 (m, 2 H) 4.93 - 4.99 (m,	590.5

		1 H) 5.07 - 5.13 (m, 1 H) 5.55 (dd, J=15.12, 9.85 Hz, 1 H) 5.71 (m, J=9.79 Hz, 2 H) 6.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.12, 10.85, 1.00 Hz, 1 H)	
	 136 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-hidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.89 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.10 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.13 - 1.31 (m, 5 H) 1.35 - 1.53 (m, 2 H) 1.78 (s, 3 H) 1.81 - 2.08 (m, 6 H) 2.25 - 2.46 (m, 2 H) 2.52 - 2.62 (m, 1 H) 2.64 (s, 3 H) 2.88 (d, J=2.01 Hz, 4 H) 3.36 - 3.45 (m, 2 H) 4.00 (d, J=7.15 Hz, 10 H) 4.95 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 5.10 (d, J=10.67 Hz, 1	620.5

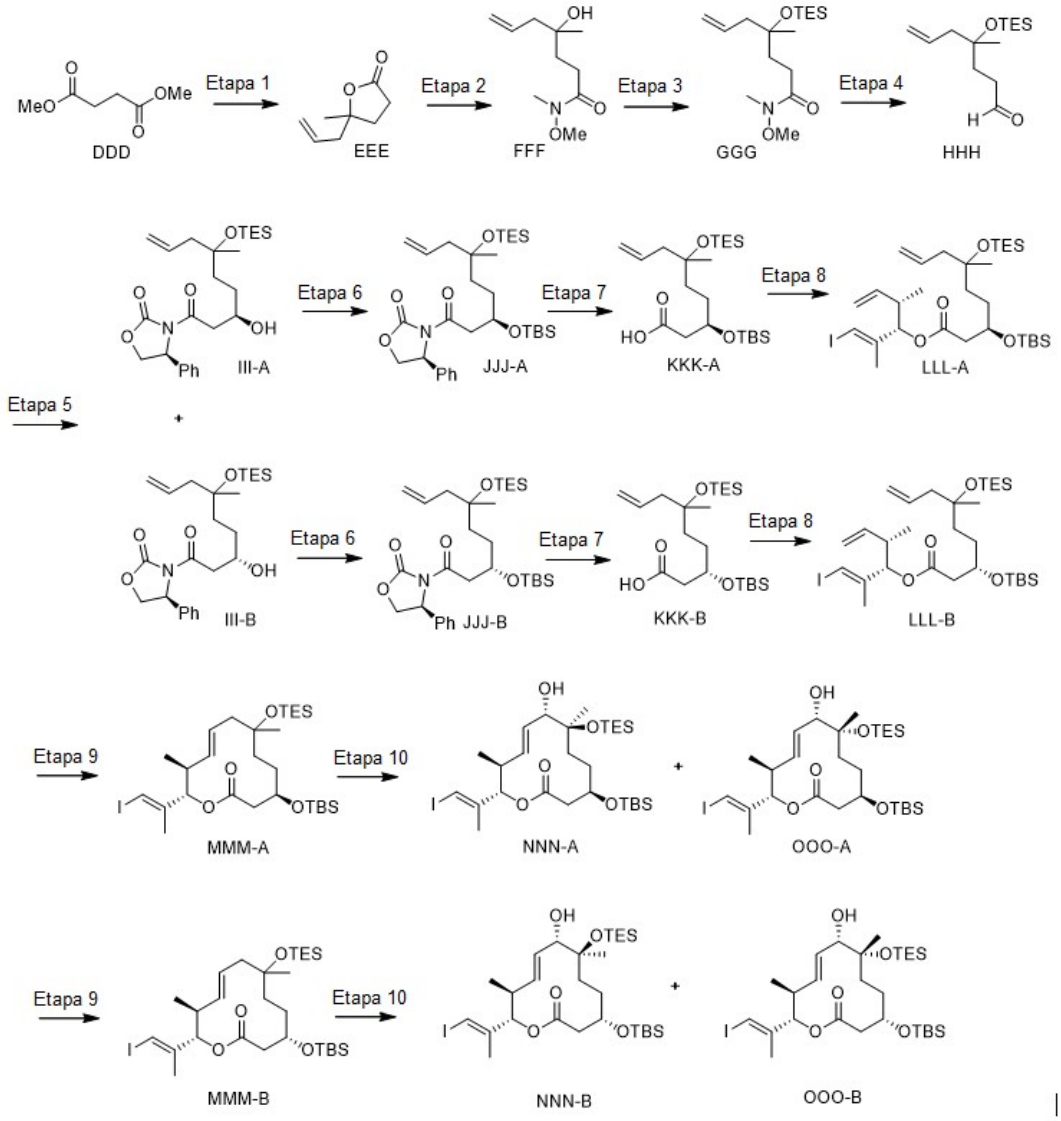
		H) 5.55 (dd, J=15.18, 9.91 Hz, 1 H) 5.70 (m, J=3.14 Hz, 2 H) 6.11 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 6.38 (dd, J=15.00, 10.73 Hz, 1 H)	
	 137 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-hidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.89 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.21 (s, 5 H) 1.31 (s, 8 H) 1.78 (d, J=0.88 Hz, 3 H) 1.80 - 2.09 (m, 5 H) 2.32 (s, 3 H) 2.42 (t, J=5.08 Hz, 6 H) 2.51 - 2.71 (m, 2 H) 3.41 - 3.75 (m, 8 H) 3.99 (m, J=6.71, 4.08 Hz, 2 H) 4.38 (s a, 1 H) 4.94 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 5.10 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.54 (dd,	606.5

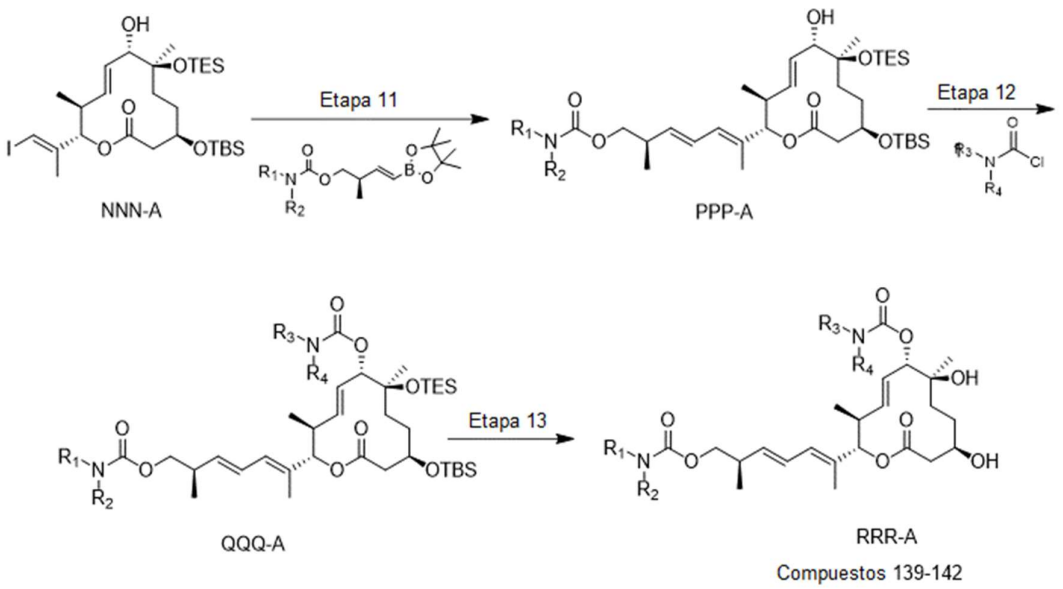
		J=15.18, 9.91 Hz, 1 H) 5.70 (d, J=9.79 Hz, 2 H) 6.11 (d, J=10.16 Hz, 1 H) 6.38 (dd, J=15.06, 10.54 Hz, 1 H)	
	 138 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-hidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-[(3S)-3-(1-feniltetrazol-5-il)oxipirrolidin-1-carbonilo]oxihepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.77 - 0.92 (m, 3 H) 1.07 (t, J=7.65 Hz, 3 H) 1.13 - 1.31 (m, 5 H) 1.33 - 1.52 (m, 2 H) 1.72 (s, 3 H) 1.80 - 1.91 (m, 1 H) 1.92 - 2.07 (m, 1 H) 2.22 - 2.46 (m, 4 H) 2.51 (s, 3 H) 2.55 - 2.65 (m, 1 H) 2.69 (s a, 4 H) 3.42 - 3.91 (m, 9 H) 3.99 (d, J=6.02 Hz, 2 H) 4.94 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 5.01 - 5.11 (m, 1 H) 5.45 - 5.59 (m, 1 H) 5.60 - 5.79	750.5

	(m, 3 H) 5.97 - 6.14 (m, 1 H) 6.35 (dd, J=14.81, 10.79 Hz, 1 H) 7.50 - 7.66 (m, 3 H) 7.71 (d, J=7.53 Hz, 2 H)	

Los Compuestos 139- 142 se prepararon por el método del Esquema 7.

Esquema 7.


Etapa 1
Etapa 2
Etapa 3
Etapa 4
DDD
EEE
FFF
GGG
HHH
Etapa 5
Etapa 6
Etapa 7
Etapa 8
III-A
JJJ-A
KKK-A
LLL-A
III-B
JJJ-B
KKK-B
LLL-B
Etapa 9
Etapa 10
MMM-A
NNN-A
OOO-A
MMM-B
NNN-B
OOO-B



Protocolo general para la síntesis de los Compuestos 139-142

Etapa 1: A una solución de 4-oxopentanoato de metilo **DDD** (10.0 g, 76.8 mmol, 1.0 equiv.) y aliltrimetilsilano (13.4 ml, 84.5 mmol, 1.1 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno en THF (13.4 ml, 6M) a temperatura ambiente se le añadieron TBAF (1.0 g, 3.8 mmol, 0.05 equiv.) y 4 Å de tamices moleculares (0.2 equiv. p). La reacción se agitó a reflujo durante 36 horas. La reacción se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (5-alil-5-metildihidrofuran-2(3H)-ona) (**EEE**, 5.8 g, 21.7 mmol, 28 %).

Etapa 2: A una solución enfriada de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1.7 g, 17.8 mmol, 5.0 equiv.) en THF (20.0 ml, 0.9 M) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió trimetilaluminio (7.1 ml, 14.3 mmol, 4.0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución de 5-alil-5-metildihidrofuran-2(3H)-ona, **EEE**, (0.5 g, 3.6 mmol, 1.0 equiv.) en THF (5.0 ml) a 0 °C y

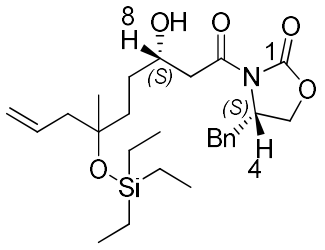
la reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se vertió en una mezcla enfriada de acetato de etilo y tartrato de potasio saturado y se agitó durante 15 min. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado (4-hidroxi-N-metoxi-N,4-dimetilhept-6-enamida, **FFF**) que se avanzó en bruto a la siguiente etapa.

Etapa 3: A una solución de 4-hidroxi-N-metoxi-N,4-dimetilhept-6-enamida **FFF** (1.0 equiv.) en DMF (20.0 ml, 0.9M) a temperatura ambiente se le añadieron 1H-imidazol (1.2 g, 17.8 mmol, 5.0 equiv.) y clorotrietilsilano (2.4 ml, 14.3 mmol, 4.0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con éter dietílico. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (N-metoxi-N,4-dimetil-4-((trietilsilil)oxi)hept-6-enamida (**GGG**, 0.56 g, 1.8 mmol, 50 %).

Etapa 4: A una solución de amida **GGG** (0.25 g, 0.79 mmol, 1.0 equiv.) en THF (6.0 ml, 0.13 M) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió DIBAL-H (1.3 ml, 1.3 mmol, 1.6 equiv.) y se agitó durante una hora. La reacción se interrumpió con ácido clorhídrico acuoso (1 M) y se agitó durante 15 min más. La reacción se extrajo con acetato de etilo y las fracciones orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente)

para proporcionar el producto deseado (4-metil-4-((trietilsilil)oxi)hept-6-enal, **HHH**, 0.19 g, 0.74 mmol, 93 %).

Etapa 5: A una solución de (*S*)-3-acetil-4-benciloxazolidin-2-ona **HHH** (0.15 g, 0.68 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (3.0 ml, 0.2M) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió dibutil(((trifluorometil)sulfonil)oxi)borano (0.75 ml, 0.75 mmol, tolueno 1 M, 1.1 equiv.), seguido de diisopropiletilamina (0.15 ml, 0.89 mmol, 1.3 equiv.). La reacción se agitó sucesivamente a -78 °C durante 15 min, a 0 °C durante 1 hora, y después a -78 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción enfriada se le añadió gota a gota 4-metil-4-((trietilsilil)oxi)hept-6-enal (0.17 g, 0.68 mmol, 1.0 equiv.) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con cloruro de amoniaco y se extrajo con diclorometano. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar los productos diastereoméricos deseados en forma de una mezcla separable (**III-A** y **III-B**). La estereoquímica de cada diastereoisómero se asignó de acuerdo con sus datos NOE y el pico cruzado entre H4 y H8.

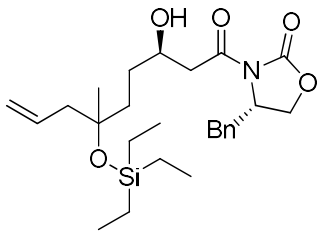


III-A

^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7.09-7.28 (m, 2H), 5.74 (dd, J=17.7, 9.2 Hz, 1H), 4.96 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.54-4.65 (m,

1H), 3.99-4.14 (m, 1H), 3.15-3.27 (m, 1H), 3.05-3.14 (m, 1H), 3.00-3.04 (m, 1H), 2.88-2.98 (m, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.15 (d, J=6.3 Hz, 1H), 1.52-1.59 (m, 1H), 1.20-1.49 (m, 4H), 1.10-1.16 (m, 1H), 0.68-0.91 (m, 7H), 0.47-0.56 (m, 2H).

^{13}C RMN (CLOROFORMO-d) δ: 171.2, 153.5, 153.4, 135.4, 135.3, 135.2, 135.1, 135.0, 135.0, 129.4, 129.0, 129.0, 128.9, 127.4, 127.4, 127.3, 117.2, 117.2, 117.1, 117.1, 77.3, 76.4, 75.0, 74.9, 68.5, 66.3, 66.2, 66.2, 66.1, 55.2, 55.2, 55.1, 55.1, 47.3, 46.9, 38.0, 37.9, 37.8, 33.8, 31.2, 31.1, 31.0, 29.8, 27.8, 27.7, 27.6, 27.6, 26.6, 26.5, 26.5, 25.8, 25.5, 25.5, 25.3, 19.2, 19.1, 19.0, 18.9, 14.1, 14.0, 14.0, 13.9, 13.8, 13.8, 7.2, 6.9.



III-B

^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7.27-7.37 (m, 6H), 7.22 (d, J=6.8 Hz, 4H), 5.78-5.87 (m, 1H), 5.03-5.09 (m, 3H), 4.66-4.74 (m, 2H), 4.06-4.25 (m, 6H), 3.28-3.34 (m, 2H), 3.05-3.12 (m, 3H), 2.79-2.83 (m, 1H), 2.57 (s, 2H), 2.20-2.29 (m, 3H), 1.59-1.70 (m, 4H), 1.45-1.54 (m, 2H), 1.31-1.41 (m, 1H), 1.20-1.29 (m, 6H), 0.93-1.00 (m, 15H), 0.57-0.64 (m, 9H).

^{13}C RMN (CLOROFORMO-d) δ: 172.8, 172.8, 171.1, 170.3, 153.7, 153.5, 135.3, 135.1, 135.0, 135.0, 129.4, 129.0, 129.0, 128.9, 127.4, 127.4, 117.2, 117.2, 76.8, 75.0, 75.0, 68.6, 68.5, 66.3, 66.1, 60.4, 55.1, 55.1, 55.0, 53.5, 47.3, 47.0, 42.9, 42.8, 38.0, 38.0, 37.8, 37.8, 31.1, 31.1, 30.7, 27.8, 27.6, 26.6, 25.5, 23.8, 21.0, 19.1, 14.2, 14.0, 13.9, 13.7, 7.2, 6.9, 6.8, 6.6.

Se usaron protocolos similares para **III-A** y **III-B**

Etapa 6: A una solución de alcohol **III-A** (1.0 equiv.) en DMF (0.09M) a temperatura ambiente se le añadieron 1H-imidazol (5.0 equiv.) y terc-butilclorodimetilsilano (2.5 equiv.). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**JJJ-A**).

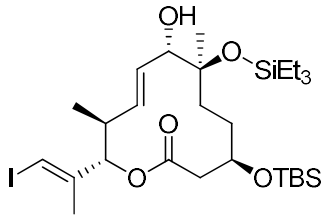
Etapa 7: A una solución enfriada **JJJ-A** (1.0 equiv.) en THF (0.9 M) a 0 °C se le añadió peróxido ácido (7.6 equiv.), seguido de una solución de hidróxido de litio (8.0 equiv.) en agua (0.8 M). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se interrumpió con tiosulfato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se acidificó a pH 3, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el ácido deseado (**KKK-A**).

Etapa 8: A una solución de ácido **KKK-A** (1.0 equiv.) y (3S,4S,E)-1-yodo-2,4-dimetilhexa-1,5-dien-3-ol recién preparado (1.4 equiv.) (Para protocolos relacionados con la síntesis de (3S,4S,E)-1-yodo-2,4-dimetilhexa-1,5-dien-3-ol, véase: Kumar, V. P.; Chandrasekhar, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3610-3613) en diclorometano (0.08M) a temperatura ambiente se le añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.3 equiv.) y DMAP (catalítico). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se determinó completa

por TLC. La reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el éster deseado (**LLL-A**).

Etapa 9: A una solución desgasificada de olefina **LLL-A** (1.0 equiv.) y benzoquinona (0.05 equiv.) en tolueno (0.01 M) en una atmósfera de nitrógeno a 20 °C se le añadió el catalizador de Hoveyda-Grubbs 0.1 equiv.). La reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**MMM-A)**.

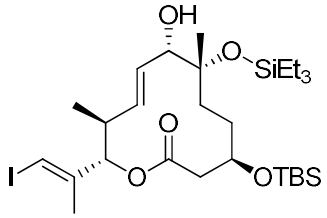
Etapa 10: A una solución de solución de macrociclo **MMM-A** (1.0 equiv.) en dioxano (0.1 M) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió dióxido de selenio (4.0 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 85 °C durante 20 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos como eluyente) para proporcionar los productos diastereoisoméricos deseados: una mezcla separable (**NNN-A)** y (**OOO-A**). La estereoquímica de cada diastereoisómero se asignó de acuerdo con sus datos COSY, HMBC, HMQC y NOESY.



NNN-A

^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -0.03 - 0.03 (m, 4 H) 0.49 - 0.63 (m, 5 H) 0.80 - 0.94 (m, 15 H) 1.16 - 1.23 (m, 3 H) 1.25 - 1.45 (m,3 H) 1.39 - 1.50 (m, 6 H) 1.63 - 1.86 (m, 3 H) 2.06 (s, 1 H) 2.22 - 2.48 (m, 2 H) 3.73 (dd, J=8.16, 3.89 Hz, 1 H) 3.92 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 3.88 -3.96 (m, 1 H) 5.06 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.33 (dd, J=15.06, 9.79 Hz, 1 H) 5.49 (dd, J=15.06, 9.79 Hz, 1 H) 6.40 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 6.37 - 6.44 (m,1 H) 7.20 (s, 3 H).

^{13}C RMN (100 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -4.9, -4.8, 6.8, 7.1, 16.5, 18.1, 19.3, 22.9, 25.8, 29.0, 36.9, 40.4, 40.6, 70.2, 76.7, 78.2, 79.3, 80.8, 83.8, 128.9, 138.4, 143.8, 168.7.



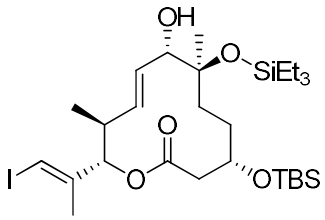
OOO-A

^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -0.03 - 0.02 (m, 6 H) 0.47 - 0.68 (m, 6 H) 0.78 - 0.95 (m, 21 H) 1.15 - 1.35 (m, 6 H) 1.37 - 1.58 (m, 7 H) 1.66 - 1.80 (m, 3 H) 2.24 - 2.48 (m, 3 H) 2.56 (d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 3.49 (t, *J*=10.16 Hz, 1 H) 3.64 - 3.80 (m, 1 H) 5.05 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.29 (dd, *J*=15.31, 9.79 Hz, 1 H) 5.53 (dd, *J*=15.31, 9.54 Hz, 1 H) 6.38 (d, *J*=1.00 Hz, 1 H) 7.19 (s, 3 H).

^{13}C RMN (101 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -4.8, -4.7, 6.8, 7.1, 16.6, 18.1, 19.2, 24.6, 25.7, 25.8, 30.7, 37.8, 40.6, 41.0, 70.8, 77.2, 77.8, 77.9, 80.5, 83.6, 130.9, 135.6, 143.9,

168.6.

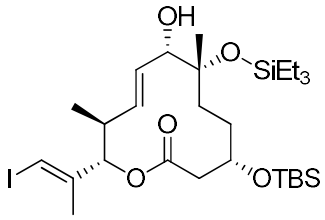
NNN-B y **OOO-B** se aislaron usando protocolos similares partiendo de **III-B**



NNN-B

^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -0.06 - 0.04 (m, 6 H) - 0.02 - 0.02 (m, 6 H) 0.48 - 0.66 (m, 6 H) 0.77 - 0.94 (m, 20 H) 1.16 - 1.25 (m,4 H) 1.26 - 1.44 (m, 2 H) 1.50 (s, 2 H) 1.56 - 1.72 (m, 2 H) 1.74 - 1.80 (m, 3 H) 2.04 (s, 1 H) 2.29 - 2.49 (m, 3 H) 2.40 - 2.50 (m, 1 H) 3.80 - 4.02 (m, 1 H) 4.24 (td, *J*=6.34, 2.64 Hz, 1 H) 5.16 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.31 - 5.41 (m, 2 H) 6.39 (d, *J*=1.00 Hz, 1 H) 7.20 (s, 1 H).

^{13}C RMN (100 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -5.2, -4.8, 6.7, 7.2, 16.5, 18.0, 19.2, 23.1, 25.8, 26.5, 32.1, 40.6, 40.9, 68.5, 77.2, 78.0, 79. 0, 80.0 , 83.7, 129.5, 137.9, 143.8, 170.1.



OOO-B

^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -0.03 - 0.04 (m, 6 H) 0.49 - 0.70 (m, 6 H) 0.78 - 0.98 (m, 21 H) 1.13 - 1.35 (m, 7 H) 1.51 (s, 3 H), 1.55 - 1.67 (m, 1 H) 1.69 - 1.88 (m, 4 H) 2.31 - 2.52 (m, 3 H) 2.60 (d, *J*=11.04 Hz, 1 H) 3.45 (t, *J*=10.29 Hz, 1 H) 4.16 - 4.32 (m, 1 H) 5.05 - 5.25, (m, 2 H) 5.57 (dd, *J*=15.31, 9.79 Hz, 1 H) 6.40 (d, *J*=1.00 Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H).

^{13}C RMN (100 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -4.90, 6.8, 6.9, 6.9,

7.1, 7.2, 16.4, 17.8, 19.1, 24.3, 25.6, 25.8, 28.1, 29.7, 31.6, 40.4, 41.2, 67.8, 77.2, 77.7, 78.0, 79.9, 83.6, 131.6, 134.6, 143.9, 170.0.

Etapa 11: A una solución de **NNN-A** (1.0 equiv.) en THF (0.1 M) a temperatura ambiente se le añadieron el 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano correspondiente (2.0 equiv.), monoóxido de monoplata (I) y monoplata (III) (5.0 equiv.), trifenilarsina (1.2 equiv.), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0.15 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 30 minutos, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. Tras la finalización, la reacción enfrió a temperatura ambiente, a continuación, la mezcla se filtró a través de Celite®, se lavó con diclorometano y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**PPP-A)**

Etapa 12: A una solución de alcohol **PPP-A** (1.0 equiv.) en diclorometano (0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió DMAP (0.5 equiv.) seguido de cloroformiato de 4-nitrofenilo (2.0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. A continuación, la amina correspondiente (3.0 equiv.) se añadió a temperatura ambiente. Después de agitar durante una hora, la reacción se interrumpió con agua y se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución 1 N de hidróxido de sodio, y la capa orgánica se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**QQQ-A**).

Etapa 13: A una solución de éter silílico **QQQ-A** (1 equiv.) en metanol (0.1 M) a temperatura ambiente se le

añadió ácido p-metoxitoluenosulfónico (1.5 equiv.). La reacción se agitó durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**RRR-A).**

Otros diastereoisómeros (**OOO-A, NNN-B** y **OOO-B**) se sometieron a los procedimientos para proporcionar los compuestos **139-142.**

Protocolo ilustrado para la síntesis del Compuesto 140

Etapas 1-5 como anteriormente.

Etapa 6: A una solución de alcohol **III-A** (0.14 g, 0.3 mmol, 1.0 equiv.) en DMF (3.2 ml, 0.09M) a temperatura ambiente se le añadieron 1H-imidazol (0.10 g, 1.5 mmol, 5.0 equiv.) y terc-butilclorodimetilsilano (0.11 g, 0.75 mmol, 2.5 equiv.). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**JJJ-A**, 0.16 g, 0.27 mmol, 92 %).

Etapa 7: A una solución enfriada de **JJJ-A** (0.16 g, 0.27 mmol, 1.0 equiv.) en THF (0.9 M) a 0 °C se le añadió peróxido ácido (0.25 ml, 2.3 mmol, 30%, 7.6 equiv.), seguido de una solución de hidróxido de litio (0.06 g, 2.4 mmol, 8.0 equiv.) en agua (3.0 ml, 0.8 M). La reacción se agitó a 0 °C durante

1 hora y después a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se interrumpió con tiosulfato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se acidificó a pH 3, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el ácido deseado (**KKK-A**, 0.10 g, 0.24 mmol, 80 %).

Etapa 8: A una solución de ácido **KKK-A** (0.10 g, 0.24 mmol, 1.0 equiv.) y (3S,4S,E)-1-yodo-2,4-dimetilhexa-1,5-dien-3-ol (0.16 g, 0.45 mmol, 1.9 equiv.) en diclorometano (3.0 ml, 0.08M) a temperatura ambiente se le añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.06 g, 0.31 mmol, 1.3 equiv.) y un cristal de DMAP. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se determinó completa por TLC. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el éster deseado (**LLL-A**, 0.17 g, 0.25 mmol, >95 %).

Etapa 9: A una solución desgasificada de olefina **LLL-A** (41.0 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv.) y benzoquinona (0.4 mg, 0.003 mmol, 0.05 equiv.) en tolueno (6.0 ml, 0.01 M) en una atmósfera de nitrógeno a 20 °C se le añadió el catalizador de Hoveyda-Grubbs (4.0 mg, 0.006 mmol, 0.1 equiv.). La reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El macrociclo en bruto (**MMM-A**) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 10: A una solución de macrociclo **MMM-A** (1.0 equiv.) en dioxano (2 ml, 0.1 M) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió dióxido de selenio (30.0 mg, 0.25 mmol, 4.0 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 85 °C durante 20 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos como eluyente) para proporcionar los productos diastereoisoméricos separable deseados como (**NNN-A**, 5.5 mg, 0.008 mmol, 13 %) y (**OOO-A**, 6.4 mg, 0.010 mmol, 16 %).

Etapa 11: A una solución de **NNN-A** (10.0 mg, 0.015 mmol, 1.0 equiv.) en THF (1.0 ml, 0.01 M) a temperatura ambiente se le añadieron pirrolidin-1-carboxilato de (R,E)-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-1-ilo (18.0 mg, 0.06 mmol, 3.8 equiv.), monoóxido de monoplata (I) y monoplata (II) (14.2 mg, 0.06 mmol, 4.0 equiv.), trifenilarsina (5.6 mg, 0.02 mmol, 1.2 equiv.), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (2.1 mg, 0.002 mmol, 0.15 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 30 minutos, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. Tras la finalización, la reacción enfrió a temperatura ambiente, a continuación, la mezcla se filtró a través de Celite®, se lavó con diclorometano y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**PPP-A**, 5.3 mg, 0.006 mmol, 80 %).

Etapa 12: A una solución de alcohol **PPP-A** (5.0 mg, 0.007 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (0.5 ml, 0.01 M) a

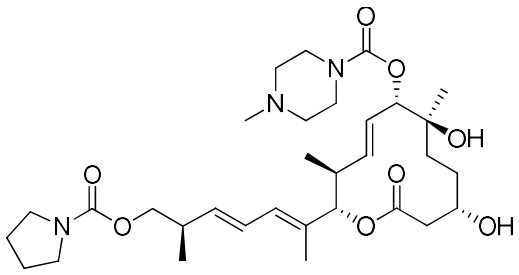
temperatura ambiente se le añadió N,N-dimetilaminopiridina (0.4 mg, 0.003 mmol, 0.5 equiv.) seguido de cloroformiato de 4-nitrofenilo (5.0 mg, 0.02 mmol, 3.5 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. A continuación, se añadió N-metil piperazina (0.004 ml, 0.03 mmol, 4.5 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una hora, la reacción se interrumpió con agua y se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución 1 N de hidróxido de sodio, y la capa orgánica se concentró. El carbamato en bruto resultante (**QQQ-A**) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

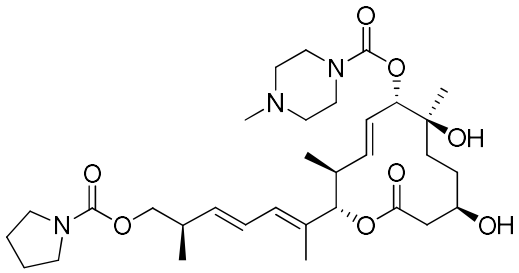
Etapa 13: A una solución de carbamato **QQQ-A** (1.0 equiv.) en metanol (0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió ácido p-metoxitoluenosulfónico (2.7 mg, 0.014 mmol, 2.0 equiv.). La reacción se agitó durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**compuesto 140**, 2.7 mg, 0.005 mmol, 63 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.00 (s, 1 H) 0.06 (s, 1 H) 0.65 (s, 1 H) 0.74 - 0.96 (m, 3 H) 0.98 - 1.18 (m, 3 H) 1.18 - 1.45 (m, 5H) 1.61 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 1.68 - 1.81 (m, 2 H) 1.84 (s a, 3 H) 2.05 (d, J=11.80 Hz, 2 H) 2.37 (s, 4 H) 2.44 (d, J=14.56 Hz, 2 H) 2.50 - 2.77 (m, 5 H) 3.13 (d, J=18.32 Hz, 1 H) 3.24 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 3.26 - 3.42 (m, 3 H) 3.31 (s a, 1 H) 3.37 (s a, 2 H) 3.56 (s a, 2 H) 3.48 - 3.64 (m, 3H) 3.64 (s a, 1 H) 3.70 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 3.82 - 4.03 (m, 2 H) 5.16 (dd, J=10.04, 8.03 Hz, 2 H) 5.29 (s, 1 H) 5.39 (dd, J=14.93, 10.16

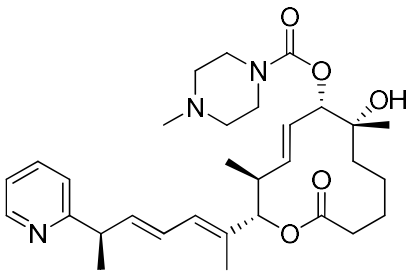
Hz, 1 H), 5.52 - 5.75 (m, 2 H) 6.09 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 6.17 - 6.40 (m, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.25 (s, 5 H) 7.51 (s, 1 H).

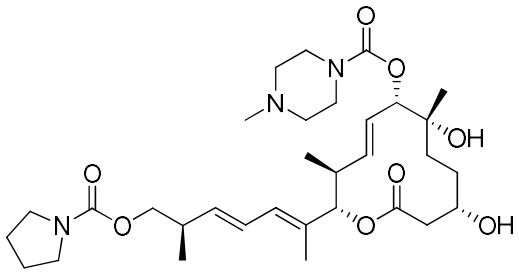
Tabla 6

Compuestos 139 - 142

Estructura, Compuesto N.°, y Nombre químico	Datos de ^{1}H RMN	Datos de LCMS (ES+)
 139 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.00 (s, 1 H) 0.72 - 0.91 (m, 4 H) 0.92 - 1.09 (m, 4 H) 1.10 - 1.30 (m, 4 H) 1.34 - 1.56 (m, 3 H) 1.56-1.69 (m, 4 H) 1.72 - 1.81 (m, 4 H) 1.84 (s a, 1 H) 2.22 - 2.40 (m, 5 H) 2.40 - 2.57 (m, 7 H) 3.05 (s, 2 H) 3.09 (s, 1 H) 3.19 (s a, 1 H) 3.22 - 3.28 (m, 2 H) 3.31 (s a, 2 H) 3.49 (s a, 4 H) 3.64 (s, 1 H) 3.78 - 4.01 (m, 2 H) 4.31 (s a, 1 H) 4.89 - 5.11 (m, 2 H) 5.35 (dd, J=15.31, 10.04 Hz, 1 H) 5.51 (dd, J=14.81, 9.79	

		Hz, 1 H) 5.62 (dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.03 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.20 (dd, J=14.93, 10.92 Hz, 1 H) 7.19 (s, 2H)	
	 140 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.00 (s, 1 H) 0.06 (s, 1 H) 0.65 (s, 1 H) 0.74 - 0.96 (m, 3 H) 0.98 - 1.18 (m, 3 H) 1.18 - 1.45 (m, 5H) 1.61 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 1.68 - 1.81 (m, 2 H) 1.84 (s a, 3 H) 2.05 (d, J=11.80 Hz, 2 H) 2.37 (s, 4 H) 2.44 (d, J=14.56 Hz, 2 H) 2.50 - 2.77 (m, 5 H) 3.13 (d, J=18.32 Hz, 1 H) 3.24 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 3.26 - 3.42 (m, 3 H) 3.31 (s a, 1 H) 3.37 (s a, 2 H) 3.56 (s a, 2 H) 3.48 - 3.64 (m, 3H) 3.64 (s a, 1 H) 3.70 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 3.82 - 4.03 (m, 2 H) 5.16 (dd, J=10.04, 8.03	

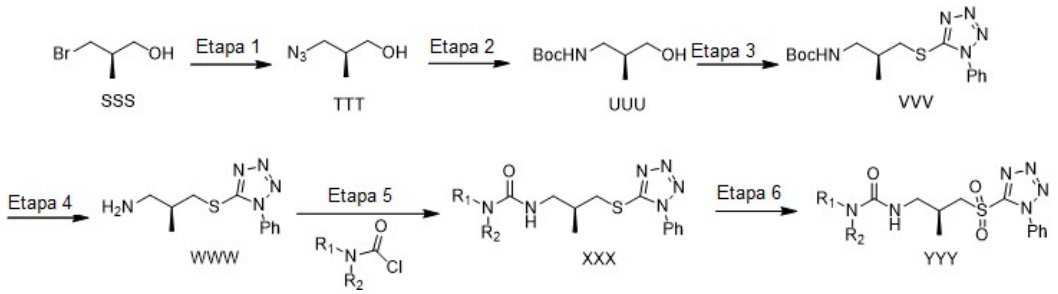
		Hz, 2 H) 5.29 (s, 1 H) 5.39 (dd, J=14.93, 10.16 Hz, 1 H), 5.52 - 5.75 (m, 2 H) 6.09 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 6.17 - 6.40 (m, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.25 (s, 5 H) 7.51 (s, 1 H)	
	 141 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-hidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.87 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.16 - 1.25 (m, 5 H) 1.45 (d, J=7.03 Hz, 5 H) 1.77 (s, 3 H) 1.81 - 1.91 (m, 1 H) 1.92 - 2.10 (m, 1 H) 2.26 - 2.38 (m, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 2.55 - 2.65 (m, 5 H) 3.43 - 3.85 (m, 5 H) 4.94 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 5.09 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.53 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 5.73 (m, J=9.66 Hz, 1 H) 6.00 (dd, J=15.18, 7.53 Hz, 1 H) 6.13 (d, J=10.67	562.3

		Hz, 1 H) 6.39 (dd, J=15.06, 10.79 Hz, 1 H) 7.26 - 7.30 (m, 1 H) 7.35 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.79 (td, J=7.72, 1.76 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=4.52 Hz, 1 H)	
	 142 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carboniloxi)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.00 (s, 1 H) 0.65 - 0.90 (m, 3 H) 0.91 - 1.07 (m, 3 H) 1.09 - 1.24 (m, 3 H) 1.28 - 1.45 (m, 2 H) 1.46-1.74 (m, 6 H) 1.78 (s a, 4 H) 2.03 (s a, 5 H) 2.35 (s, 4 H) 2.40 - 2.55 (m, 6 H) 2.82 (s, 1 H) 2.89 (s, 1 H) 3.25 (d, J=5.27 Hz, 2 H) 3.31 (s a, 2 H) 3.54 (s a, 3 H) 3.89 (qd, J=10.71, 6.78 Hz, 2 H) 4.30 (s a, 1 H) 4.94 (dd, J=18.07, 10.04 Hz, 2 H) 5.48 (dd, J=15.31, 10.04 Hz, 1 H) 5.55 -5.83 (m, 2 H) 5.55 - 5.72 (m, 1 H) 6.02 (d,	

	J=11.29 Hz, 1 H) 6.20 (dd, J=14.31, 11.04 Hz, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.19 (s, 6 H) 7.45 (s, 1 H)	

Síntesis de intermedios de sulfona para la preparación de compuestos de urea

Esquema 8.



Protocolo general para la síntesis de la cadena lateral de sulfona urea

Etapa 1: A una solución de R(-)-3-bromo-2-metil-1-propanol **SSS** (4.0 g, 26.1 mmol, 1.0 equiv.) en DMF (20.0 ml, 1.3 M) se le añadió azida de sodio (5.1 g, 78.4 mmol, 3.0 equiv.). La mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó a 100 °C durante 4 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se filtró para eliminar el sólido, y se lavó con éter dietílico. El filtrado se lavó con agua y salmuera. Después del secado sobre sulfato de sodio, la filtración y la evaporación del disolvente, el derivado de azido en bruto (**TTT**, 2.4 g, 20.8 mmol, 78 %) se usó en la siguiente etapa.

Etapa 2: A la mezcla de (S)-3-azido-2-metilpropan-1-ol **TTT** (2.4 g, 20.8 mmol, 1.0 equiv.) y BOC-anhídrido (6.8 g, 31.3 mmol, 1.5 equiv.) en THF (100 ml, 0.2M) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd-C (2.2 g, 2.1 mmol, 0.1 equiv.).

La reacción se purgó, a continuación se puso en una atmósfera de hidrógeno, y se agitó durante 16 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La atmósfera de la reacción se sustituyó con nitrógeno y el precipitado se eliminó por filtración a través de Celite®. El Celite® se lavó con MeOH y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el producto deseado (**UUU**, 2.6 g, 13.8 mmol, 66 %).

Etapa 3: A la solución de amina Boc-protegida **UUU** (2.6 g, 13.8 mmol, 1.0 equiv.), 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol (2.6 g, 14.5 mmol, 1.05 equiv.) y trifenilfosfina (3.8 g, 14.5 mmol, 1.05 equiv.) en THF (100 ml, 0.1 M) a 0 °C se le añadió gota a gota DIAD (3.2 ml, 16.5 mmol, 1.2 equiv.). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C y se agitó durante 2 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera. Después del secado sobre sulfato de sodio, la filtración y la evaporación del disolvente, el material en bruto se purificó a través de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el producto deseado (**VVV**, 4.3 g, 12.2 mmol, 89 %).

Etapa 4: A la solución del tetrazol **VVV** (0.4 g, 1.1 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (7.0 ml, 0.14 M) a 0 °C se le añadió ácido trifluoroacético (3.5 ml, 45.4 mmol, 40.0 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 23 °C y se agitó durante 1 hora, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. El disolvente se eliminó a presión reducida, y la reacción se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio y salmuera. Después del secado sobre sulfato de

sodio, la filtración y la evaporación del disolvente, la amina en bruto (**WWW**, 0.3 g, 1.0 mmol, 90 %) se usó en la siguiente etapa.

Etapa 5: A la solución de la amina **WWW** (1.0 equiv.) en diclorometano (0.1 M) a 0 °C se le añadieron diisopropiletilamina (4.0 equiv.) y el cloruro carbámico correspondiente (2.0 equiv.) y se agitaron durante 2 horas a la misma temperatura. Una vez se confirmó la finalización de la reacción por LCMS o TLC, la solución se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio, bicarbonato de sodio, y salmuera. Después del secado con sulfato de sodio, la filtración y la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó con gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar la urea deseada (**XXX**).

Etapa 6: A una solución de urea **XXX** (1.0 equiv.) en etanol (0.1 M) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de color amarillo mezclada previamente de molibdato de amonio tetrahidrato (0.3 equiv.) en peróxido ácido al 33 % (10 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo, a continuación se añadió tiosulfato de sodio a 0 °C y se agitó durante 20 minutos. A continuación, la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar la sulfona deseada (**YYY**).

Protocolo ilustrado para la síntesis de (S)-N-(2-metil-3-((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)propil)pirrolidin-1-carboxamida.

Etapas 1-4 como anteriormente.

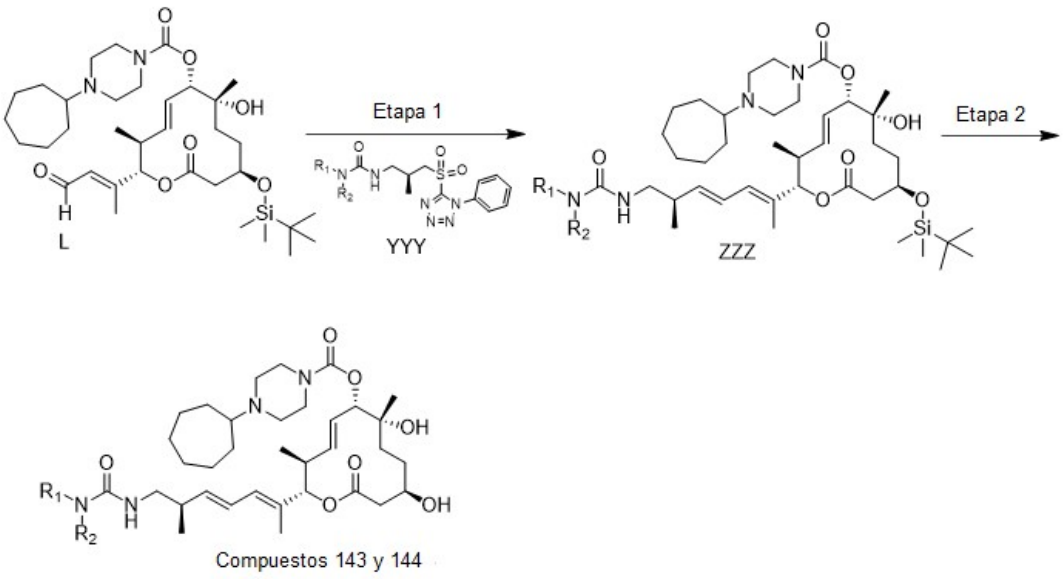
Etapa 5: A la solución de la amina **WWW** (0.1 g, 0.4 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (4.4 ml, 0.1 M) a 0 °C se le añadieron diisopropiletilamina (0.3 ml, 1.7 mmol, 4 equiv.) y cloruro de pirrolidin-1-carbonilo (0.1 ml, 0.8 mmol, 2.0 equiv.) y se agitaron durante 2 horas más a la misma temperatura. Una vez se confirmó la finalización de la reacción por LCMS o TLC, la solución se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio, bicarbonato de sodio, y salmuera. Después del secado con sulfato de sodio, la filtración y la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar la urea deseada (**XXX**, 0.13 g, 0.4 mmol, 91 %).

Etapa 6: A una solución del producto de urea **XXX** (0.1 g, 0.4 mmol, 1.0 equiv.) en etanol (3.0 ml, 0.1 M) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de color amarillo mezclada previamente de molibdato de amonio tetrahidrato (0.1 g, 0.12 mmol, 0.3 equiv.) en peróxido ácido al 33 % (0.4 ml, 4.0 mmol, 10 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo y se añadió tiosulfato de sodio a 0 °C. La agitación continuó durante 20 minutos más. A continuación, la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar la sulfona deseada, (S)-N-(2-metil-3-((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)propil)pirrolidin-1-carboxamida (0.1 g, 0.28

mmol, 68 %).

Los Compuestos 143 y 144 se prepararon usando la sulfona **YYY** de acuerdo con el Esquema 9.

Esquema 9.



Protocolo general para la síntesis de los Compuestos de urea 143-144

Etapa 1: A una solución de sulfona **YYY** (2.5 equiv.) en THF (0.02M) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota KHMDS (2.5 equiv.) y la reacción se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió gota a gota el aldehído **L** (1.0 equiv.) en THF (0.5 M). La reacción se agitó a -78 °C durante 90 minutos y a continuación se dejó calentar a -20 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**ZZZ**).

Etapa 2: A una solución del producto **ZZZ** (1.0 equiv.) en metanol (0.1 M) se le añadió ácido p-toluenosulfónico

(3.0 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio. La mezcla se diluyó con EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**compuestos 143-144**).

Protocolo ilustrado para la síntesis del Compuesto de urea 143

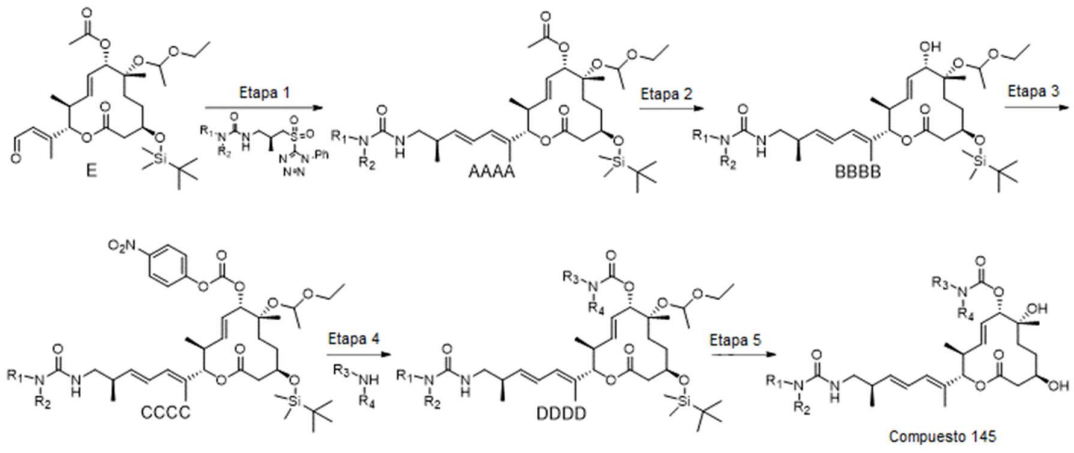
Etapa 1: A una solución de (S)-N-(2-metil-3-((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)propil)pirrolidin-1-carboxamida **YYY** (43.7 mg, 0.12 mmol, 2.5 equiv.) en THF (3.0 ml, 0.02 M) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió gota agota KHMDS (0.23 ml, 0.12 mmol, 2.5 equiv.) y la reacción se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió gota a gota el aldehído **L** (30.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.) en THF. La reacción se agitó a -78 °C durante 90 minutos y a continuación se dejó calentar a -20 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**ZZZ**, 23.3 mg, 0.03 mmol, 63 %).

Etapa 2: A una solución del producto **ZZZ** (23.3 mg, 0.03 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (3.0 ml, 0.1 M) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (16.6 mg, 0.09 mmol, 3.0 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 horas,

o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio. La mezcla se diluyó con EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**compuesto 143**, 15.6 mg, 0.02 mmol, 78 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.91 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 - 1.08 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.27 (d, J=5.27 Hz, 3 H) 1.30 - 1.61 (m, 17 H) 1.90 (s, 3 H) 1.60 - 2.06 (m, 3 H) 2.45 - 2.67 (m, 4 H) 2.70 - 2.84 (m, 5 H) 2.84 - 2.97 (m, 1 H) 2.95 - 3.13 (m, 1 H) 3.22 - 3.36 (m, 4 H) 3.61 - 3.71 (m, 4 H) 3.73 - 3.81 (m, 1 H) 5.02 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 5.16 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.56 - 5.75 (m, 3 H) 6.06 - 6.12 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.27 (dd, J=15.12, 11.11 Hz, 1 H). MS (ES+) = 687.6 $[M+H]^+$.

El Compuesto 145 se preparó por el método del Esquema 10.

Esquema 9



Protocolo ilustrado para la síntesis del Compuesto de urea 145

Etapa 1: A una solución de (S)-N-(2-metil-3-((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)propil)pirrolidin-1-carboxamida (34.1 mg, 0.09 mmol, 2.5 equiv.) en THF (2.0 ml, 0.02 M) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota KHMDS (0.18 ml, 0.09 mmol, 2.5 equiv.) y la reacción se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió gota a gota el aldehído **E** (20.0 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv.) en THF (0.5 M). La reacción se agitó a -78 °C durante 90 minutos y a continuación se dejó calentar a -20 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**AAAA**, 15.8 mg, 0.02 mmol, 62 %).

Etapa 2: A una solución de urea **AAAA** (25.2 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (3.0 ml, 0.01 M) se le añadió carbonato de potasio (14.8 mg, 0.11 mmol, 3.0 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio a 0 °C. A continuación, la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el alcohol secundario deseado (**BBBB**, 26.0 mg, 0.04 mmol, >95 %).

Etapa 3: A una solución de alcohol **BBBB** (26.0 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (2.0 ml, 0.1 M) se le añadieron diisopropiletilamina (0.05 ml, 0.27 mmol, 7.0

equiv.) y DMAP (1.4 mg, 0.01 mmol, 0.3 equiv.) a 0 °C. A continuación, se añadió lentamente una solución de carbonocloridato de 4-nitrofenilo (31.5 mg, 0.16 mmol, 4.0 equiv.) en diclorometano (0.1 M). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio y se diluyó con diclorometano. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El carbonato en bruto protegido (**CCCC**) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

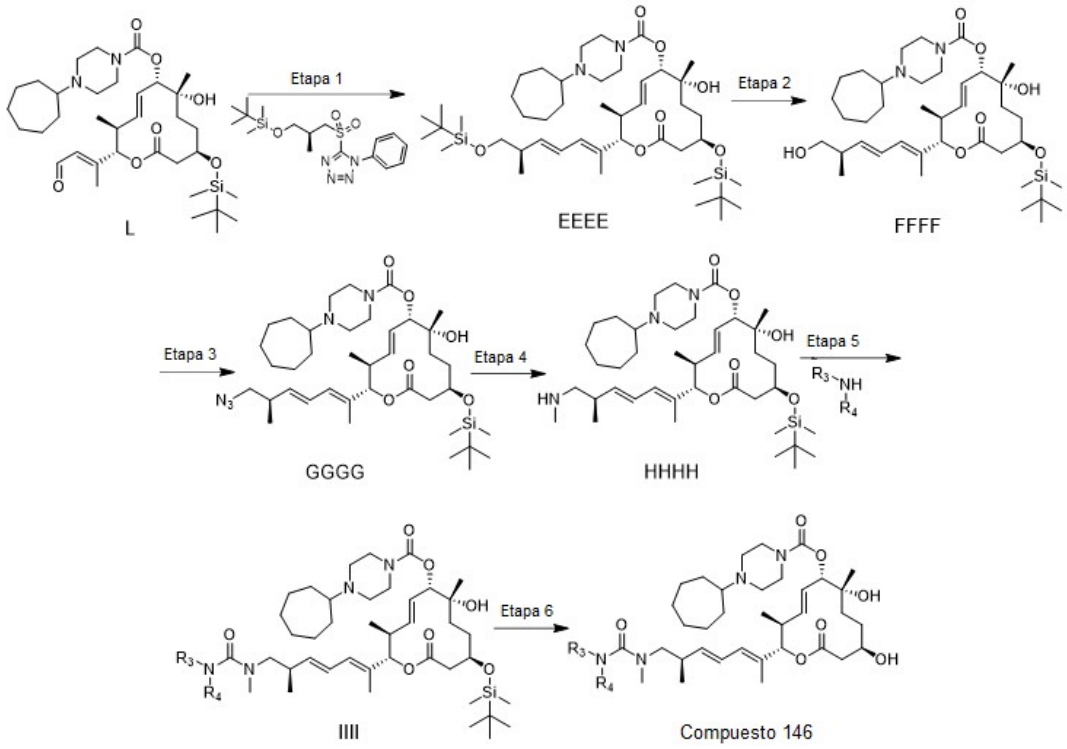
Etapa 4: A una solución de carbonato **CCCC** (1.0 equiv.) en THF (0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió N-metilpiperazina (0.04 ml, 0.4 mmol,10.0 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una hora, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC, la reacción se interrumpió con agua y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución 1 N de hidróxido de sodio, y la capa orgánica se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**DDDD**, 15.1 mg, 0.02 mmol, 49 %).

Etapa 5: A una solución de carbamato **DDDD** (15.2 mg, 0.02 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (2.0 ml, 0.01 M) a temperatura ambiente se le añadió ácido p-metoxitoluenosulfónico (11.0 mg, 0.06 mmol, 3.0 equiv.). La reacción se agitó durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua,

salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**compuesto 145**, 4.5 mg, 0.008 mmol, 39 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.73 - 0.89 (m, 3 H) 0.90 - 1.04 (m, 3 H) 1.08 - 1.33 (m, 6 H) 1.40 - 1.58 (m, 2 H) 1.59 - 1.71 (m, 4 H) 1.75 - 1.90 (m, 4 H) 2.24 (s, 3 H) 2.31 (s a, 3 H) 2.34 - 2.57 (m, 3 H) 2.90 - 3.16 (m, 1 H) 3.16 - 3.30 (m, 4 H) 3.37 - 3.50 (m, 4 H) 3.53 - 3.77 (m, 1 H) 4.13 (t, J=5.77 Hz, 1 H) 4.95 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.49 - 5.67 (m, 2 H) 6.02 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.10 - 6.34 (m, 1 H). MS (ES+) = 605.5 $[M+H]^+$.

El Compuesto 146 se preparó por el método del Esquema 11

Esquema 11.



Protocolo ilustrado para la síntesis del Compuesto de urea 146

Etapa 1: A una solución de (S)-5-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)sulfonil)-1-fenil-1H-tetrazol (29.3 mg, 0.07 mmol, 2.0 equiv.) en THF (2.0 ml, 0.02 M) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota KHMDS (0.15 ml, 0.07 mmol, 2.0 equiv.) y la reacción se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió gota a gota el aldehído **L** (24.0 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv.) en THF (0.5 M). La reacción se agitó a -78 °C durante 90 minutos y a continuación se dejó calentar a -20 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el dieno deseado (**EEEE**, 15.6 mg, 0.02 mmol, 51.5 %).

Etapa 2: A una solución de dieno **EEEE** (15.6 mg, 0.02 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (2.0 ml, 0.02 M) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (2.3 mg, 0.01 mmol, 0.6 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio. La mezcla se diluyó con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el alcohol deseado (**FFFF**, 9.0 mg, 0.01 mmol, 60 %).

Etapa 3: A una solución de alcohol **FFFF** (7.5 mg, 0.01 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (1.0 ml, 0.01 M) se le añadieron DMAP (1.6 mg, 0.01 mmol, 1.3 equiv.) y cloruro de

tosilo (2.0 mg, 0.01 mmol, 1.0 equiv.) a 0 °C. La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 24 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. A continuación, la reacción se interrumpió con agua y se lavó con salmuera. Después del secado sobre sulfato de sodio, la filtración y la evaporación del disolvente, el tosilato en bruto (1 equiv.) se disolvió a continuación en DMF (1.0 ml, 0.01 M) y se añadió azida de sodio (2.7 mg, 0.04 mmol, 4.0 equiv.). La reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 4 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. Tras la finalización, el exceso de disolvente se eliminó y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar la azida deseada (**GGGG**, 6.0 mg, 0.01 mmol, 96 %).

Etapa 4: A una solución de diclorometano (1.0 ml, 0.01 M) que contenía azida **GGGG** (7.5 mg, 0.01 mmol, 1.0 equiv.) se le añadió una solución de trimetilfosfina (0.02 ml, 0.02 mmol, 2.0 equiv.) tolueno (1 M) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. Se añadió paraformaldehído (1.5 mg, 0.05 mmol, 5.0 equiv.) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. Se añadió metanol (1 ml/1.0 equiv. de **GGGG**) y la reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (2.0 mg, 0.05 mmol, 5.0 equiv.) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. A continuación, la reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano, y se secó sobre sulfato de sodio.

Después de la filtración y la evaporación, la amina en bruto (**HHHH**, 7.4 mg, 0.01 mmol, >95 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

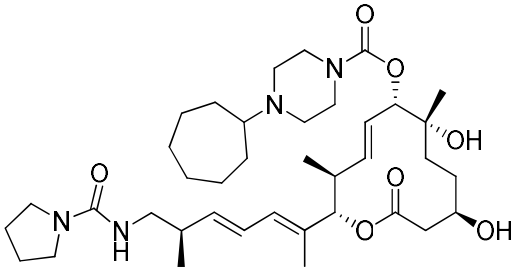
Etapa 5: A una solución de amina **HHHH** (7.0 mg, 0.01 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (1.0 ml, 0.01 M) se le añadió trietilamina (0.005 ml, 0.04 mmol, 4.0 equiv.) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y después se añadió lentamente cloruro de pirrolidin-1-carbonilo (2.6 mg, 0.02 mmol, 2.0 equiv.). Después del calentamiento hasta la temperatura ambiente, la reacción se agitó durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. Tras la finalización de la reacción, el exceso de disolvente se eliminó, y después el material en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar la urea deseada (**IIII**, 2.5 mg, 0.003 mmol, 32 %).

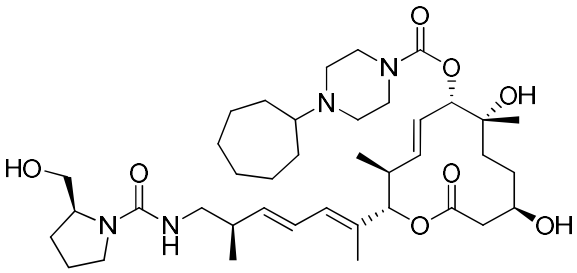
Etapa 6: Una solución de urea **IIII** (2.5 mg, 0.003 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (2.0 ml, 0.01 M) a temperatura ambiente se le añadió ácido p-metoxitoluenosulfónico (1.2 mg, 0.006 mmol, 2.0 equiv.). La reacción se agitó durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**compuesto 146**, 1.8 mg, 0.003 mmol, 84 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.84 - 1.08 (m, 10 H) 1.25 - 1.41 (m, 9 H) 1.44 - 1.68 (m, 8 H) 1.70 - 1.85 (m, 5 H) 1.88 – 2.05 (m, 3 H) 2.42 - 2.65

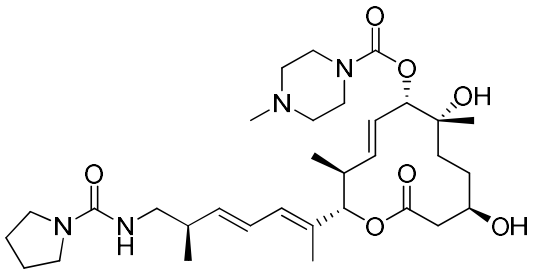
(m, 6 H) 2.80 - 2.95 (m, 6 H) 3.08 - 3.18 (m, 2 H) 3.54 - 3.73 (m, 5 H) 3.78 (s a, 1 H) 4.94 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.04 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.54 - 5.63 (m, 2 H) 5.66 - 5.77 (m, 1 H) 6.08 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.31 (dd, J=14.87, 10.98 Hz, 1 H), MS (ES+) = 701.4 $[M+H]^+$.

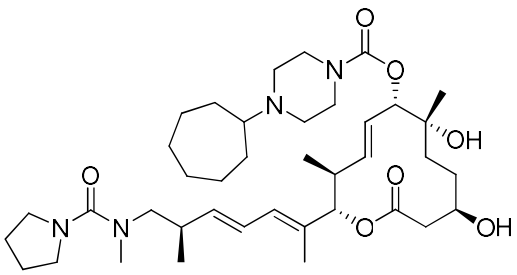
Tabla 7

Compuestos 143-146

Estructura, Compuesto N.°, y Nombre químico	Datos de ^{1}H RMN	Datos de LCMS (ES+)
 143 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carbonilamino)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.91 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 - 1.08 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.27 (d, J=5.27 Hz, 3 H) 1.30 - 1.61 (m, 17 H) 1.90 (s, 3 H) 1.60 - 2.06 (m, 3 H) 2.45 - 2.67 (m, 4 H) 2.70 - 2.84 (m, 5 H) 2.84 - 2.97 (m, 1 H) 2.95 - 3.13 (m, 1 H) 3.22 - 3.36 (m, 4 H) 3.61 - 3.71 (m, 4 H) 3.73 - 3.81 (m, 1 H) 5.02 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 5.16 (d, J=10.67	687.6

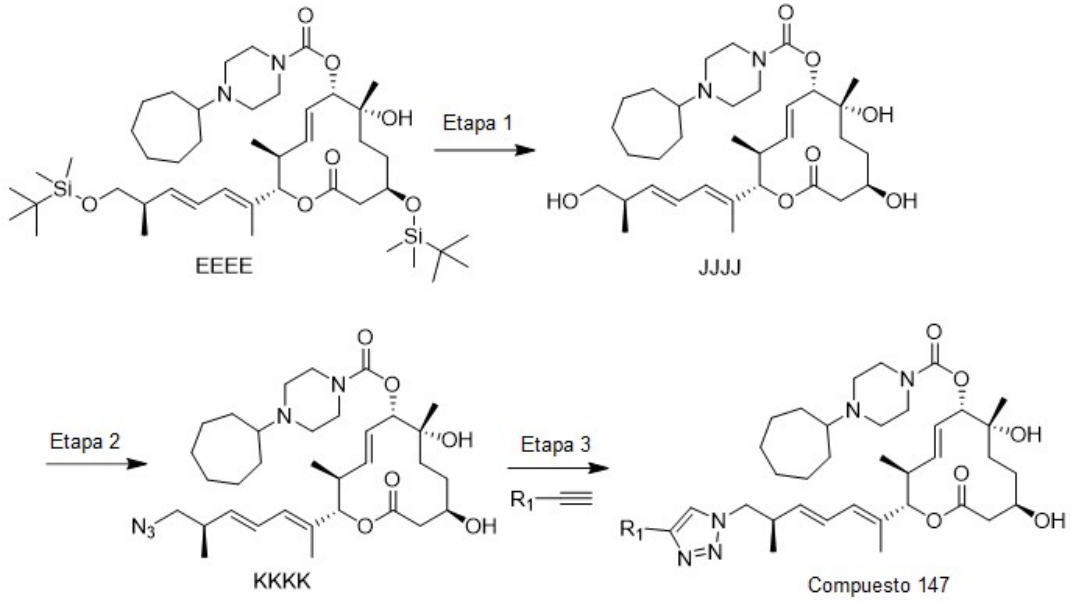
		Hz, 1 H) 5.56 - 5.75 (m, 3 H) 6.06 - 6.12 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.27 (dd, J=15.12, 11.11 Hz, 1 H)	
	 144 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonilo]amino]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.71 - 0.92 (m, 4 H) 0.93 - 1.13 (m, 4 H) 1.15 - 1.25 (m, 5 H) 1.27 (s a, 1 H) 1.30 - 1.54 (m, 12 H) 1.56 - 1.67 (m, 7 H) 1.69 - 1.76 (m, 2 H) 1.80 - 1.95 (m, 3 H) 2.36 - 2.57 (m, 8 H) 2.98 (ddd, J=13.18, 8.03, 4.89 Hz, 1 H) 3.09 (s, 1 H) 3.14 - 3.33 (m, 3 H) 3.33 - 3.49 (m, 6 H) 3.57 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 3.61 - 3.82 (m, 1 H) 3.86 - 4.13 (m, 1 H) 4.49 (s a, 1 H) 4.94 (d, J=9.54 Hz, 2 H) 5.08 (d, J=10.54 Hz, 1 H)	717.7

		5.46 - 5.68 (m, 3 H) 6.02 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.20 (dd, J=15.18, 10.67 Hz, 1 H)	
145	 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-(pirrolidin-1-carbonilamino)hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.73 - 0.89 (m, 3 H) 0.90 - 1.04 (m, 3 H) 1.08 - 1.33 (m, 6 H) 1.40 - 1.58 (m, 2 H) 1.59 - 1.71 (m, 4 H) 1.75 - 1.90 (m, 4 H) 2.24 (s, 3 H) 2.31 (s a, 3 H) 2.34 - 2.57 (m, 3 H) 2.90 - 3.16 (m, 1 H) 3.16 - 3.30 (m, 4 H) 3.37 - 3.50 (m, 4 H) 3.53 - 3.77 (m, 1 H) 4.13 (t, J=5.77 Hz, 1 H) 4.95 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.49 - 5.67 (m, 2 H) 6.02 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.10 - 6.34 (m, 1 H)	605.5

	 146 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6R)-6-metil-7-[metil(pirrolidin-1-carbonil)amino]hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.84 - 1.08 (m, 10 H) 1.25 - 1.41 (m, 9 H) 1.44 - 1.68 (m, 8 H) 1.70 - 1.85 (m, 5 H) 1.88 - 2.05 (m, 3 H) 2.42 - 2.65 (m, 6 H) 2.80 - 2.95 (m, 6 H) 3.08 - 3.18 (m, 2 H) 3.54 - 3.73 (m, 5 H) 3.78 (s a, 1 H) 4.94 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.04 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.54 - 5.63 (m, 2 H) 5.66 - 5.77 (m, 1 H) 6.08 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.31 (dd, J=14.87, 10.98 Hz, 1 H)	701.4

El Compuesto 147 se preparó como se muestra en el Esquema 12.

Esquema 12.



Protocolo para la síntesis del Compuesto 147

Etapa 1: A una solución del compuesto dieno **EEEE** (22.0 mg, 0.03 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (2.0 ml, 0.01 M) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (15.5 mg, 0.08 mmol, 3.0 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio. La mezcla se diluyó con EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el diol deseado (**JJJJ**, 5.0 mg, 0.008 mmol, 32 %).

Etapa 2: A una solución de dieno **JJJJ** (6.0 mg, 0.01 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (1.0 ml, 0.01 M) se le añadieron DMAP (1.6 mg, 1.3 equiv.) y cloruro de tosilo (2.0 mg, 0.01 mmol, 1.0 equiv.) a 0 °C. La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 24 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había

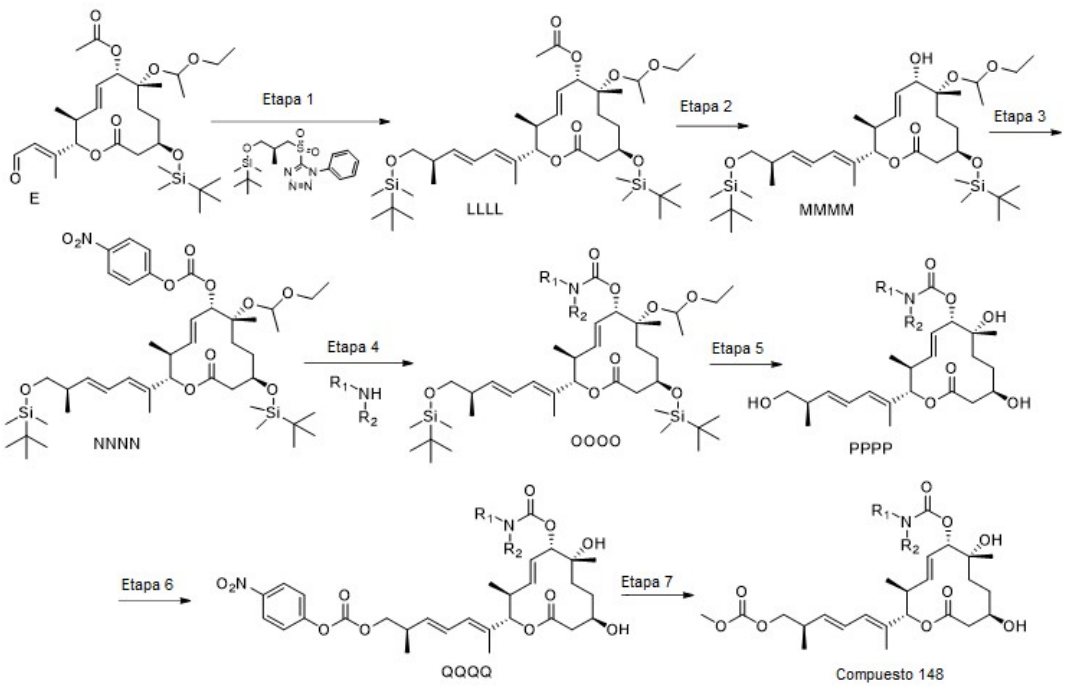
completado por LCMS o TLC. A continuación, la reacción se interrumpió con agua, y se lavó con salmuera. Después del secado sobre sulfato de sodio, la filtración y la evaporación del disolvente, el tosilato en bruto (1 equiv.) se disolvió a continuación en DMF (1.0 ml, 0.01 M) y se añadió azida de sodio (2.6 mg, 0.04 mmol, 4.0 equiv.). La reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 4 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. Tras la finalización, el exceso de disolvente se eliminó, y el material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar la azida deseada (**KKKK**, 6.0 mg, 0.01 mmol, 96 %).

Etapa 3: A una solución del producto **KKKK** (5.0 mg, 0.008 mmol, 1.0 equiv.) en agua/terc-butanol/diclorometano (0.1 M, 1/2/1, 0.25/0.5/0.25 ml) se le añadieron etinilciclopropano (2.2 mg, 0.03 mmol, 4.0 equiv.), sulfato de cobre (II) (2.0 mg, 0.01 mmol, 1.5 equiv.), y (R)-5-((S)-1,2-dihidroxietil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-olato de sodio (3.2 mg, 0.02 mmol, 2.0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. Tras la finalización, el exceso de disolvente se eliminó y el material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el triazol deseado (**Compuesto 147**, 2.5 mg, 0.004 mmol, 45 %). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) 0.78 - 0.98 (m, 6 H) 0.99 - 1.06 (m, 3 H) 1.19 - 1.28 (m, 4 H) 1.28 - 1.43 (m, 2 H) 1.50 - 1.62 (m, 14 H) 1.63 - 1.75 (m, 6 H) 1.85 - 1.99 (m, 2 H) 2.41 - 2.68 (m, 7 H) 2.73 - 2.89 (m, 1 H) 3.39 - 3.62 (m, 4 H) 3.75 (s a, 2 H) 4.07 - 4.26 (m, 2 H) 5.01 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.55 - 5.74

(m, 3 H) 6.01 - 6.07 (m, 1 H) 6.10 - 6.20 (m, 1 H), MS (ES+) = 683.5 $[M+H]^+$.

El Compuesto 148 se preparó por el método del Esquema 13.

Esquema 13.



Protocolo para la síntesis del Compuesto 148

Etapa 1: A una solución de (S)-5-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)sulfonil)-1-fenil-1H-tetrazol (104.0 mg, 0.26 mmol, 2.5 equiv.) en THF (10.0 ml, 0.01 M) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota KHMDS (0.52 ml, 0.26 mmol, 2.5 equiv.) y la reacción se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió gota a gota el aldehído **E** (58.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.) en THF (0.5 M). La reacción se agitó a -78 °C durante 90 minutos y a continuación se dejó calentar a -20 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

(hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el dieno deseado (**LLLL**, 45.0 mg, 0.06 mmol, 59 %).

Etapa 2: A una solución de dieno **LLLL** (40.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (4.0 ml, 0.01 M) se le añadió carbonato de potasio (19.1 mg, 0.14 mmol, 2.5 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio a 0 °C. A continuación, la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el alcohol secundario deseado (**MMMM**, 40.0 mg, 0.06 mmol, >95 %).

Etapa 3: A una solución de alcohol **MMMM** (40.0 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (6.0 ml, 0.01 M) se le añadieron trietilamina (0.06 ml, 0.4 mmol, 7.0 equiv.), y DMAP (2.1 mg, 0.02 mmol, 0.3 equiv.) a 0 °C. A continuación, se añadió lentamente una solución de carbonocloridato de 4-nitrofenilo (47.2 mg, 0.23 mmol, 4.0 equiv.) en diclorometano (0.1 M). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio y se diluyó con diclorometano. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El carbonato protegido en bruto (**NNNN**) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: A una solución de carbamato **NNNN** (1.0 equiv.) en THF (6.0 ml, 0.01 M) a temperatura ambiente se le añadió

N-metil piperazina (0.07 ml, 0.58 mmol, 10.0 equiv.). Después de agitar durante una hora, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC, la reacción se interrumpió con agua y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución 1 N de hidróxido de sodio y la capa orgánica se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el carbamato deseado (**OOOO**, 37.0 mg, 0.04 mmol, 78 %).

Etapa 5: A una solución de carbamato **OOOO** (37.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (4.0 ml, 0.01 M) a temperatura ambiente se le añadió ácido p-metoxitoluenosulfónico (19.1 mg, 0.1 mmol, 2.2 equiv.). La reacción se agitó durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el alcohol deseado (**PPPP**, 18.5 mg, 0.04 mmol, 80 %).

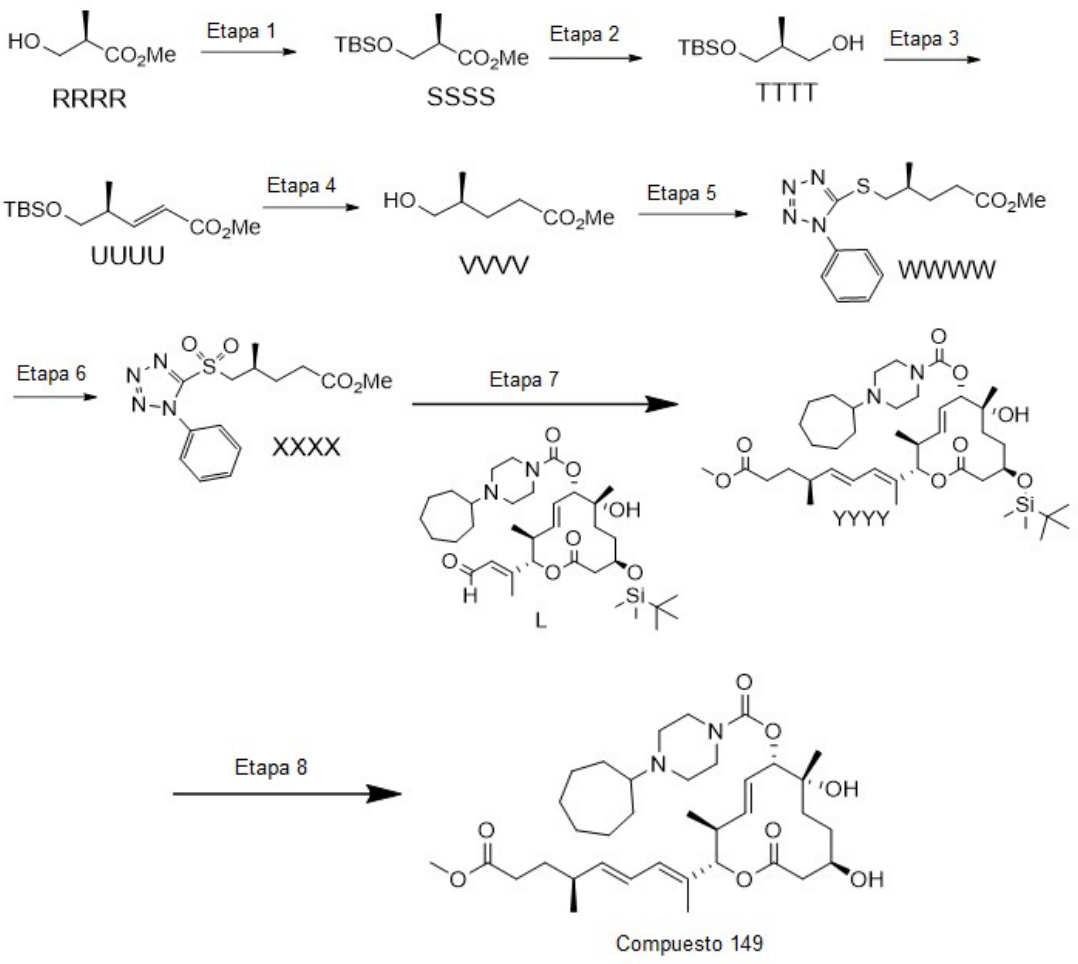
Etapa 6: A una solución de alcohol **PPPP** (45.0 mg, 0.09 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (1.0 ml, 0.08M) se le añadieron trietilamina (0.15 ml, 0.9 mmol, 10.0 equiv.), y DMAP (2.2 mg, 0.02 mmol, 0.2 equiv.) a 0 °C. A continuación, se añadió lentamente una solución de carbonocloridato de 4-nitrofenilo (26.7 mg, 0.13 mmol, 1.5 equiv.) en diclorometano (0.1 M). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio y se diluyó con

diclorometano. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El carbonato en bruto (**QQQQ**) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 7: A una solución de carbonato **QQQQ** (1.0 equiv.) en diclorometano (1.0 ml, 0.03M) a temperatura ambiente se le añadió la amina requerida (5.0 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una hora, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC, la mezcla se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el carbamato correspondiente y el carbonato deseado como un subproducto secundario (**compuesto 148**, 1.0 mg, 0.002 mmol, 4.7 %). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.91 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.11 - 1.19 (m, 1 H) 1.23 (s, 3 H) 1.30 - 1.46 (m, 3 H) 1.50 - 1.69 (m, 2 H) 1.77 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.46 - 2.71 (m, 7 H) 3.41 - 3.70 (m, 4 H) 3.75 (s, 3 H) 3.78 - 3.84 (m, 1 H) 3.92 - 4.09 (m, 2 H) 4.96 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.53 - 5.81 (m, 3 H) 6.11 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 6.38 (dd, J=15.00, 10.85 Hz, 1 H), MS (ES+) = 566.5 $[M+H]^{+}$.

El Compuesto 149 se preparó de acuerdo con el Esquema 14.

Esquema 14.



Protocolo para la síntesis del Compuesto 149

Etapa 1: A una solución de 3-hidroxi-2-metilpropanoato de (R)-metilo **RRRR** (5.0 g, 42.3 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (125 ml, 0.3 M) se le añadió imidazol (4.3 g, 63.5 mmol, 1.5 equiv.) seguido de TBS-Cl (6.2 g, 63.5 mmol, 1.2 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. A continuación, la reacción se interrumpió con agua. A continuación, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el

producto deseado para dar el éster protegido deseado (**SSSS**, 7.0 g, 30.1 mmol, 71 %).

Etapa 2: A una solución agitada de éster protegido con TBS **SSSS** (7.0 g, 30.1 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano seco (80 ml, 0.2 M) a -10 °C se le añadió DIBAL-H (solución 1.0 M en tolueno, 75.3 ml, 75.3 mmol 2.5 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 2 horas más, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. Después de descomponer el exceso de DIBAL-H con un exceso de metanol, la mezcla se vertió en una solución de tartrato de sodio y potasio (10 g en 100 ml de agua) con agitación vigorosa hasta que se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**TTTT**, 4.8 g, 23.5 mmol, 78 %).

Etapa 3: A una solución de alcohol protegido con TBS **TTTT** (1.0 g, 4.9 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (20 ml, 0.1 M) se le añadió bicarbonato de sodio (0.8 g, 9.8 mmol, 2.0 equiv.) a temperatura ambiente. A continuación, se añadió gota a gota una solución de DMP (3.1 g, 7.3 mmol, 1.5 equiv.) en diclorometano (5 ml). La reacción se agitó durante 2 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. El disolvente se eliminó, y a continuación, el aldehído en bruto se purificó rápidamente en un lecho de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente). A continuación, el aldehído se disolvió en benceno

(25 ml, 0.1 M) y se añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (1.6 g, 4.9 mmol, 1.0 equiv.) a la reacción a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 10 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el éster deseado (**UUUU**, 400 mg, 1.6 mmol, 32 %).

Etapa 4: A una solución del éster **UUUU** (200 mg, 0.77 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (7 ml, 0.1 M) se le añadió paladio/carbono (10 %, 82 mg, 0.77 mmol Pd, 0.1 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. Tras la finalización, la atmósfera de hidrógeno se reemplazó por una atmósfera de nitrógeno y a continuación, el paladio/carbono se eliminó por filtración en un lecho de Celite® y el exceso de disolvente se eliminó para dar el producto deseado (**VVVV**, 101 mg, 0.691 mmol, 89 %).

Etapa 5: A una solución de éster **VVVV** (100 mg, 0.68 mmol, 1.0 equiv.) en THF (4 ml, 0.1 M) se le añadió trifenilfosfina (206 mg, 0.79 mmol, 1.15 equiv.) seguido de 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol (134 mg, 0.75 mmol, 1.1 equiv.). La reacción se desgasificó con nitrógeno y se añadió lentamente una solución de DIAD (180 mg, 0.89 mmol, 1.3 equiv.) en THF (2 ml). A continuación, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. El disolvente se eliminó. A continuación, el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para

proporcionar el producto deseado (**WWWW**, 110 mg, 0.36 mmol, 53 %).

Etapa 6: A una solución de sulfuro **WWWW** (25 mg, 0.082 mmol, 1.0 equiv.) en etanol (1 ml, 0.1 M) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de color amarillo mezclada previamente de molibdato de amonio tetrahidrato (20 mg, 0.016 mmol, 0.2 equiv.) en peróxido ácido (33 % en agua, 0.084 ml, 0.82 mmol, 10.0 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo, a continuación se añadió tiosulfato de sodio a 0 °C y la reacción se agitó durante 20 minutos. A continuación, la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar la sulfona deseada (**XXXX**, 17 mg, 0.050 mmol, 62 %).

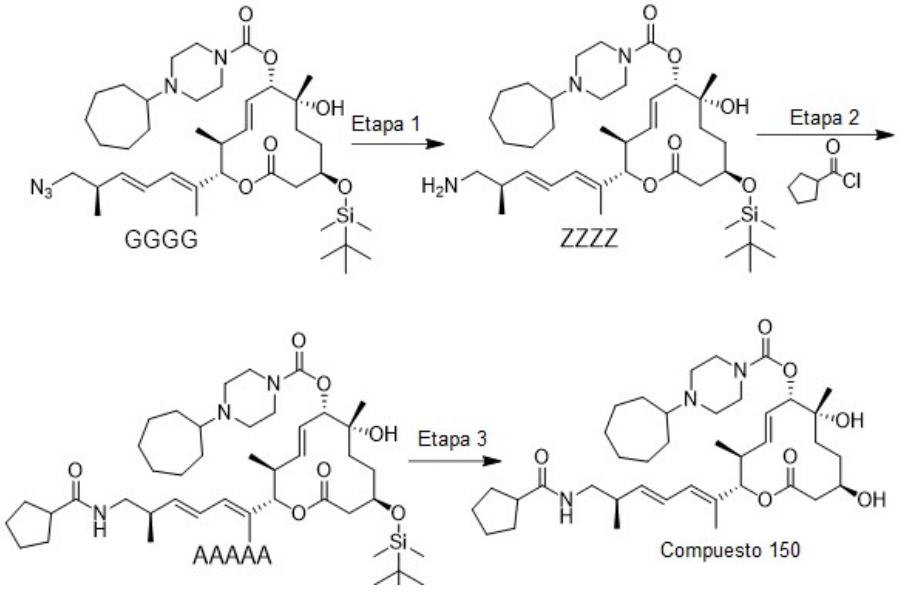
Etapa 7: A una solución de la sulfona **XXXX** (23 mg, 0.069 mmol, 1.5 equiv.) en THF (1 ml, 0.02M) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota KHMDS (0.5 M en tolueno, 0.19 ml, 0.092 mmol, 2.0 equiv.) y la reacción se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió gota a gota el aldehído **L** (30 mg, 0.046 mmol, 1.0 equiv.) (véase el Esquema 2) en THF (1 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 90 minutos y a continuación se dejó calentar a -20 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para

proporcionar el producto deseado (**YYYY**, 12 mg, 0.016 mmol, 34 %).

Etapa 8: A una solución de éster **YYYY** (11 mg, 0.014 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (1.5 ml, 0.01 M) a temperatura ambiente se le añadió ácido p-metoxitoluenosulfónico (8.3 mg, 0.043 mmol, 3.0 equiv.). La reacción se agitó durante 2 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**compuesto 149**, 6 mg, 0.0093 mmol, 64 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 7.19 (s, 4H), 6.04-6.30 (m, 1H), 5.83-6.04 (m, 1H), 5.45-5.71 (m, 3H), 5.08 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.95 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.68 (s a, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.36-3.51 (m, 3H), 3.08-3.36 (m, 2H), 2.37-2.62 (m, 6H), 2.09-2.37 (m, 3H), 1.92-2.04 (m, 1H), 1.87 (s a, 1H), 1.38-1.67 (m, 15H), 1.10-1.37 (m, 8H), 0.88-1.00 (m, 3H), 0.84 (d, J=6.8 Hz, 3H). MS (ES+) = 647.5.

El Compuesto 150 se preparó como se muestra en el Esquema 15.

Esquema 15.



Protocolo para la síntesis del Compuesto 150

Etapa 1: A una solución de una azida **GGGG** (8 mg, 0.013 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (1 ml, 0.02 M) se le añadió trimetil fosfina (solución 1.0 molar, 0.026 ml, 0.026 mmol, 2.0 equiv.) y la reacción se calentó a 50 °C durante 1 hora, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. Se añadió agua (1.0 ml, 4.0 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. El disolvente se eliminó para dar la amina en bruto **ZZZZ (**7.5 mg, 0.013 mmol, 98 %**)**.

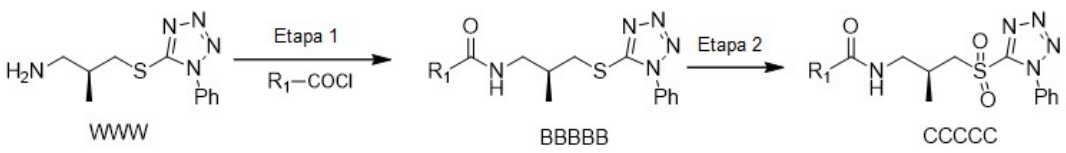
Etapa 2: A una solución de amina **ZZZZ** (4.0 mg, 0.0068 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (0.5 ml, 0.01 M) se le añadió trietilamina (0.005 ml, 0.029 mmol, 4.0 equiv.) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y después se añadió lentamente cloruro de ciclopentanocarbonilo (0.0015 ml, 0.014 mmol, 2.0 equiv.). Después del calentamiento hasta la temperatura ambiente, la reacción se agitó durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. Tras la finalización de la reacción, el exceso de disolvente se

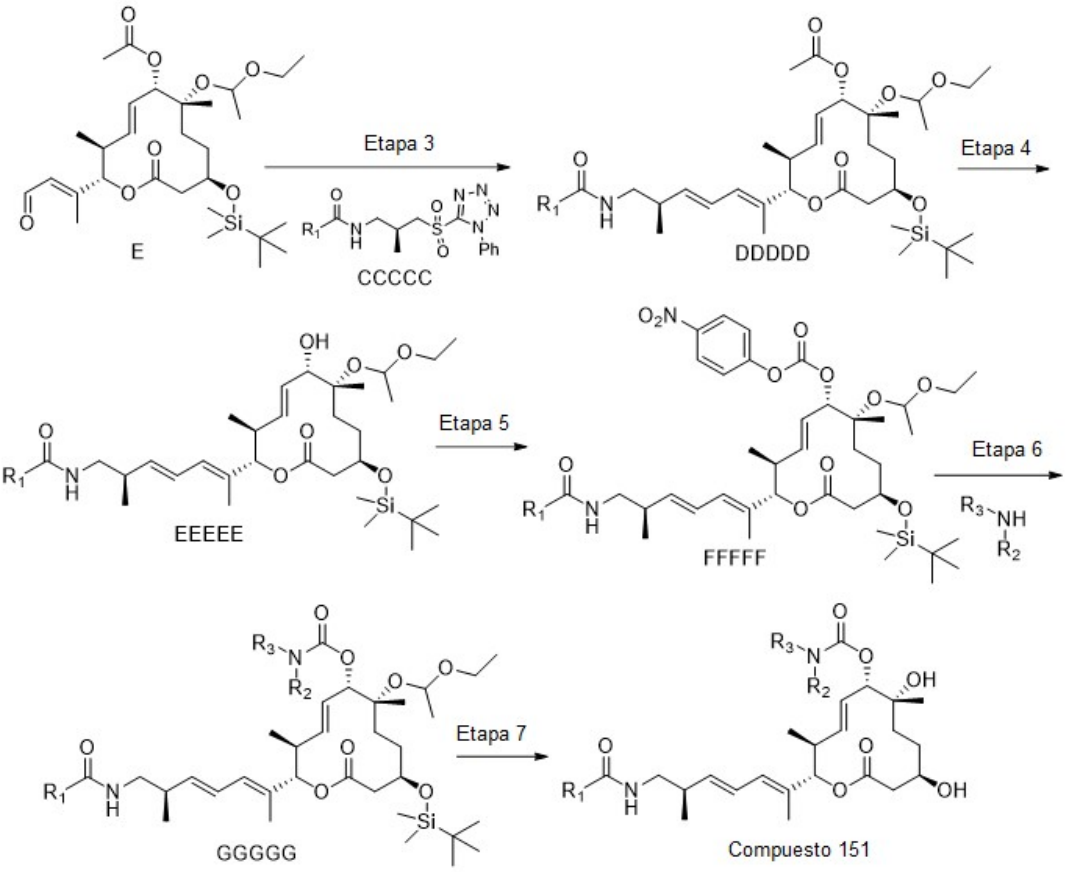
eliminó, y después el material en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar la amida deseada (**AAAAA** 2.42 mg, 0.0035 mmol, 52 %).

Etapa 3: A una solución de amida **AAAAA** (21 mg, 0.026 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (1 ml, 0.25 M) a temperatura ambiente se le añadió ácido p-metoxitoluenosulfónico (12.5 mg, 0.066 mmol, 2.5 equiv.). La reacción se agitó durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**compuesto 150**, 12.9 mg, 0.019 mmol, 72 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.91 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.04 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.27 (s, 3 H)) 1.20 - 1.62 (m, 18 H) 1.65 -1.78 (m, 5 H) 1.79 - 1.87 (m, 2 H) 190 - 2.01 (m, 2 H) 2.37 - 2.67 (m, 5 H) 2.72 - 2.84 (s a, 4 H) 2.87 - 2.98 (m, 1 H) 3.04 -3.14 (m, 1 H) 3.25 - 3.36 (m, 1 H) 3.66 (s a, 4 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 5.02 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 5.16 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.43 (t, J=5.34 Hz, 1 H) 5.55 - 5.66 (m, 2 H) 5.67 (dd, J=15.06, 9.29 Hz, 1 H) 6.09 (d, J=11.17 Hz, 1 H) 6.25 (dd, J=15.00, 10.85 Hz, 1 H). MS (ES+) = 686.6 $[M+H]^+$.

El Compuesto 151 se preparó de acuerdo con el método del Esquema 16.

Esquema 16.





Protocolo para la síntesis del Compuesto 151

Etapa 1: A una solución de amina **WWW** (95 mg, 0.38 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (4 ml, 0.1 M) a 0 °C se le añadió trietilamina (0.21 ml, 1.52 mmol, 4 equiv.) seguido de cloruro de ciclopentanocarbonilo (101 mg, 0.76 mmol, 2 equiv.). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 10 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La mezcla de reacción se concentró y a continuación el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar la amida deseada (**BBBBB**, 49 mg, 0.14 mmol, 37 %).

Etapa 2: A una solución del producto **BBBBB** (49 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv.) en etanol (4 ml, 0.03 M) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de color amarillo mezclada

previamente de molibdato de amonio tetrahidrato (33 mg, 0.028 mmol, 0.3 equiv.) en peróxido ácido (0.15 ml, 1.4 mmol, 10 equiv. 33 %). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo, a continuación se añadió tiosulfato de sodio a 0 °C y la reacción se agitó durante 20 minutos. A continuación, la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar la sulfona deseada **CCCCC** (49 mg, 0.13 mmol, 92 %).

Etapa 3: A una solución de sulfona **CCCCC** (13.6 mg, 0.36 mmol, 2.0 equiv.) en THF (15 ml, 0.01 M) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota KHMDS (0.5 M en tolueno, 0.14 ml, 0.072 mmol, 4.0 equiv.) y la reacción se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió gota a gota el aldehído **E** (10 mg, 0.018 mmol, 1.0 equiv.) en THF (0.5 M). La reacción se agitó a -78 °C durante 90 minutos y a continuación se dejó calentar a -20 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**DDDDD**, 4 mg, 0.0057 mmol, 31 %).

Etapa 4: A una solución del producto **DDDDD** (4 mg, 0.0057 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (0.5 ml, 0.01 M) se le añadió carbonato de potasio (1.6 mg, 0.011 mmol, 2.0 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas,

o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio a 0 °C. A continuación, la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el alcohol secundario deseado (**EEEEE**, 4 mg, 0.0048 mmol, 85 %).

Etapa 5: A una solución de alcohol **EEEEE** (4 mg, 0.006 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (0.7 ml, 0.006 M) se le añadieron trietilamina (0.0086 ul, 0.06 mmol, 10.0 equiv.), y DMAP (1.4 mg, 0.012 mmol, 2.0 equiv.) a 0 °C. A continuación, se añadió lentamente una solución de carbonocloridato de 4-nitrofenilo (4.86 mg, 0.024 mmol, 4.0 equiv.) en diclorometano (0.3 ml). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio y se diluyó con diclorometano. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El carbonato protegido en bruto (**FFFFF**) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

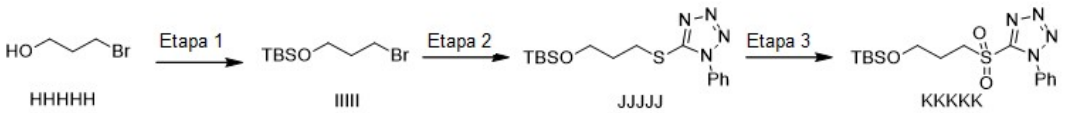
Etapa 6: A una solución de carbonato **FFFFF** (1.0 equiv.) en THF (1.0 ml, 0.06 M) a temperatura ambiente se le añadió *N*-metil piperazina (0.0067 ul, 10.0 equiv.). Después de agitar durante una hora, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC, la reacción se interrumpió con agua y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución 1 N de hidróxido de

sodio, y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**GGGGG**, 3 mg, 0.0038 mmol, 63 %).

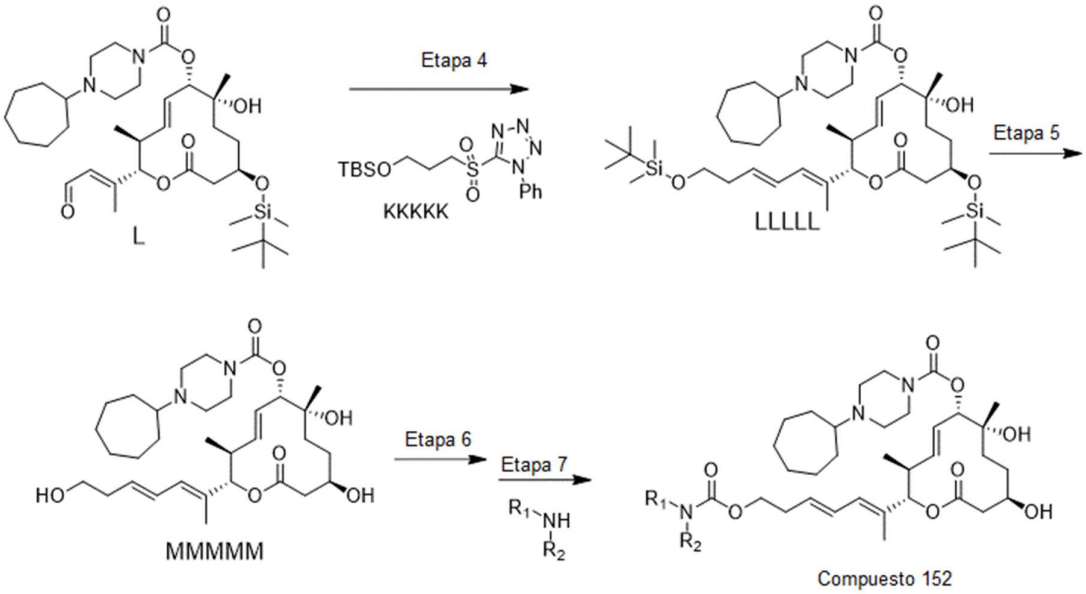
Etapa 7: A una solución de carbamato **GGGGG** (3.0 mg, 0.0038 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (1 ml, 0.004 M) a temperatura ambiente se le añadió ácido p-metoxitoluenosulfónico (1.4 mg, 0.0076 mmol, 2.0 equiv.). La reacción se agitó durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**compuesto 151**, 1.5 mg, 0.0022 mmol, 58 %). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.88 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.02 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 (m, 3 H) 1.27 - 1.44 (m, 6 H) 1.53 - 1.72 (m, 6 H) 1.74 (s, 3 H) 1.76 - 1.84 (m, 2 H) 2.35 (s, 3 H) 2.41 - 2.63 (m, 10 H) 3.05 - 3.17 (m, 2 H) 3.54 (s a, 1 H) 3.79 (s a, 1 H) 4.94 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.04 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.54 - 5.64 (m, 2 H) 5.65 - 5.77 (m, 1 H) 6.02 - 6.13 (m, 1 H) 6.22 - 6.34 (m, 1 H) 7.78 - 7.86 (m, 1 H), MS (ES+) = 604.4 $[M+H]^+$.

El Compuesto 152 se preparó de acuerdo con el método del Esquema 17.

Esquema 17.



HHHHH IIIII JJJJJ KKKKK



Protocolo para la síntesis del Compuesto 152

Etapa 1: A una solución de 3-bromo-propan-1-ol **HHHHH** (2.0 g, 14.4 mmol, 1.0 equiv.) en dimetilformamida (40 ml, 0.3 M) se le añadió imidazol (1.47 g, 21.6 mmol, 1.5 equiv.) seguido de TBS-Cl (3.3 g, 21.6 mmol, 1.5 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. A continuación, la reacción se interrumpió con agua. A continuación, la capa acuosa se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Después de la filtración, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el alcohol protegido deseado (**IIIII**, 2.91 g, 10.9 mmol, 76 %).

Etapa 2: A una suspensión de hidruro de sodio (suspensión al 55 % en aceite mineral, 0.32 g, 7.9 mmol, 1.0 equiv.) en DMF (15 ml, 0.5 M) se le añadió 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol (1.4 g, 7.9 mmol, 1.0 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadió

una solución de (3-bromopropoxi)(terc-butil)dimetilsilano **IIIII** (2.0 g, 7.9 mmol, 1.0 equiv.) a la reacción. La reacción se calentó y se mantuvo a 50 °C durante 10 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. A continuación, la reacción se interrumpió con agua. El exceso de DMF se eliminó al vacío. A continuación, el residuo se diluyó en salmuera y se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO4, se filtraron, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el terazol deseado ***JJJJJ*** (2.5 g, 7.2 mmol, 91 %).

Etapa 3: A una solución del tetrazol ***JJJJJ*** (2.5 g, 7.2 mmol, 1.0 equiv.) en etanol (45 ml, 0.1 M) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de color amarillo mezclada previamente de molibdato de amonio tetrahidrato (0.89 g, 0.72 mmol, 0.1 equiv.) en peróxido ácido (7.3 ml, 72 mmol, 10 equiv. 33 %). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo, se añadió tiosulfato de sodio a 0 °C y la reacción se agitó durante 20 minutos. A continuación, la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar la sulfona deseada (**KKKKK**, 1.7 g, 4.4 mmol, 62 %).

Etapa 4: A una solución de la sulfona **KKKKK** (74 mg, 0.19 mmol, 2.5 equiv.) en THF (4 ml, 0.02M) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota KHMDS (0.5 M

en tolueno, 0.39 ml, 0.19 mmol, 2.5 equiv.) y la reacción se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió gota a gota el aldehído **L** (50 mg, 0.077 mmol, 1.0 equiv.) en THF (1 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas, y a continuación se dejó calentar a -20 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**LLLLL**, 30.6 mg, 0.038 mmol, 49 %).

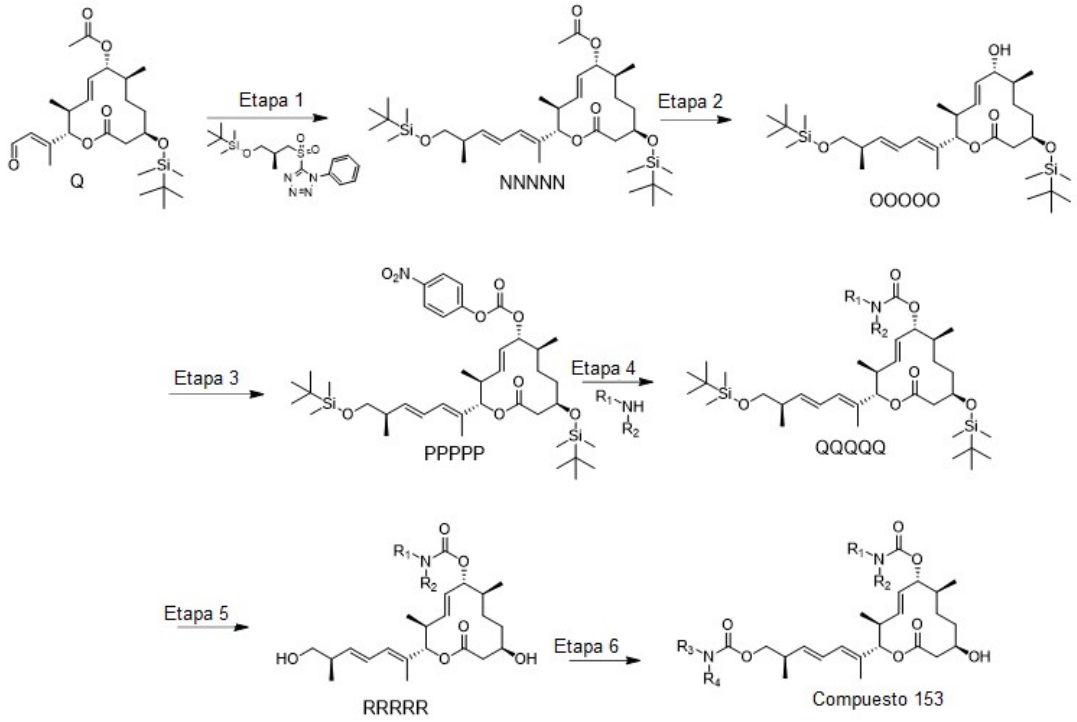
Etapa 5: A una solución del producto **LLLLL** (30.6 mg, 0.038 mol, 1.0 equiv.) en metanol (3 ml, 0.01 M) a temperatura ambiente se le añadió ácido p-metoxitoluenosulfónico (7.2 mg, 0.038 mmol, 1.0 equiv.). La reacción se agitó durante 5 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**MMMMM**, 10.7 mg, 0.019 mmol, 49 %).

Etapa 6 y 7: A una solución agitada del producto **MMMMM** (6.2 mg, 0.011 mmol, 1.0 equiv.) en 1,2-diclorometano (1 ml, 0.01 M) a 23 °C se le añadieron DMAP (0.66 mg, 0.054 mmol, 0.5 equiv.) y DIPEA (0.019 ml, 0.107 mmol, 10.0 equiv.). A continuación, se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (6.5 mg, 0.032 mmol, 3.0 equiv.) a la mezcla. Después de 16 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado

por LCMS o TLC, se añadió pirrolidina (7.7 mg, 0.11 mmol, 10.0 equiv.) y la reacción se agitó durante 4 horas más. Se añadió diclorometano a la mezcla de reacción. A continuación, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Después del secado sobre sulfato de sodio, la filtración y la evaporación, el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el producto deseado (**compuesto 152**, 2.67 mg, 0.0040 mmol, 37 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.71 - 0.88 (m, 6 H) 0.98 - 1.06 (m, 1 H) 1.13 - 1.27 (m, 13 H) 1.29 - 1.52 (m, 10 H) 1.56 (s a, 9 H) 1.61 - 1.70 (m, 4 H) 1.73 (s a, 2 H) 1.89 (s a, 2 H) 2.34 - 2.59 (m, 7 H) 3.41 (d, J=5.27 Hz, 4 H) 3.65 - 3.78 (m, 2 H) 4.11 (t, J=6.78 Hz, 2 H) 4.88 - 5.02 (m, 1 H) 5.08 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.43 - 5.68 (m, 3 H) 6.01 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 6.25 (dd, J=15.06, 11.04 Hz, 1 H), MS (ES+) = 674.3 $[M+H]^{+}$.

El Compuesto 153 se preparó de acuerdo con el método del Esquema 18

Esquema 18.



Protocolo para la síntesis del Compuesto 153

Etapa 1: A una solución de (S)-5-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)sulfonil)-1-fenil-1H-tetrazol (212 mg, 0.54 mmol, 2.5 equiv.) en THF (3 ml, 0.04 M) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota KHMDS (0.5 M en tolueno, 1.1 ml, 0.54 mmol, 2.5 equiv.) y la reacción se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió gota a gota el aldehído **Q** (100 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv.) en THF (1 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas, y a continuación se dejó calentar a -20 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**NNNNN**, 105 mg, 0.17 mmol, 77 %).

Etapa 2: A una solución del producto **NNNNN** (101 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (4 ml, 0.04 M) se le añadió carbonato de potasio (55 mg, 0.40 mmol, 2.5 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio a 0 °C. A continuación, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el alcohol secundario deseado (**OOOOO**, 52 mg, 0.087 mmol, 55 %).

Etapa 3: A una solución de alcohol **OOOOO** (20 mg, 0.034 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (4 ml, 0.01 M) se le añadieron trietilamina (0.033 ml, 0.24 mmol, 7.0 equiv.) y DMAP (1.2 mg, 0.01 mmol, 0.3 equiv.) a 0 °C. A continuación, se añadió lentamente una solución de carbonocloridato de 4-nitrofenilo (27.1 mg, 0.13 mmol, 4.0 equiv.) en diclorometano (1 ml). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio y se diluyó con diclorometano. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El carbonato protegido en bruto (**PPPPP**) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: A una solución de carbonato **PPPPP** (1.0 equiv.) en THF (4 ml, 0.01 M) a temperatura ambiente se le añadió *N*-metil piperazina (34 mg, 0.34 mmol, 10.0 equiv.). Después de agitar durante una hora, o hasta que se determinó que la

reacción se había completado por LCMS o TLC, la reacción se interrumpió con agua y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución 1 N de hidróxido de sodio y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**ΩΩΩΩΩ**, 24 mg, 0.033 mmol, 99 %).

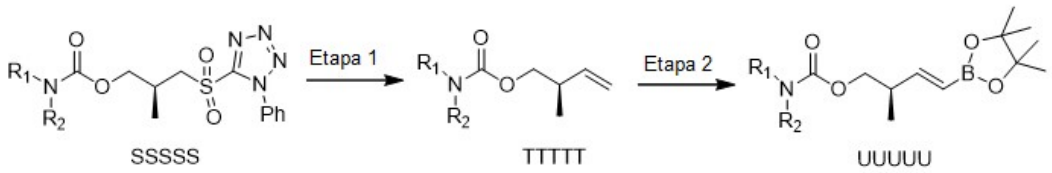
Etapa 5: A una solución del producto **ΩΩΩΩΩ** (24 mg, 0.033 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (2 ml, 0.02 M) a temperatura ambiente se le añadió ácido p-metoxitoluenosulfónico (9.5 mg, 0.05 mmol, 1.5 equiv.). La reacción se agitó durante 5 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**RRRRR**, 14.0 mg, 0.028 mmol, 85 %).

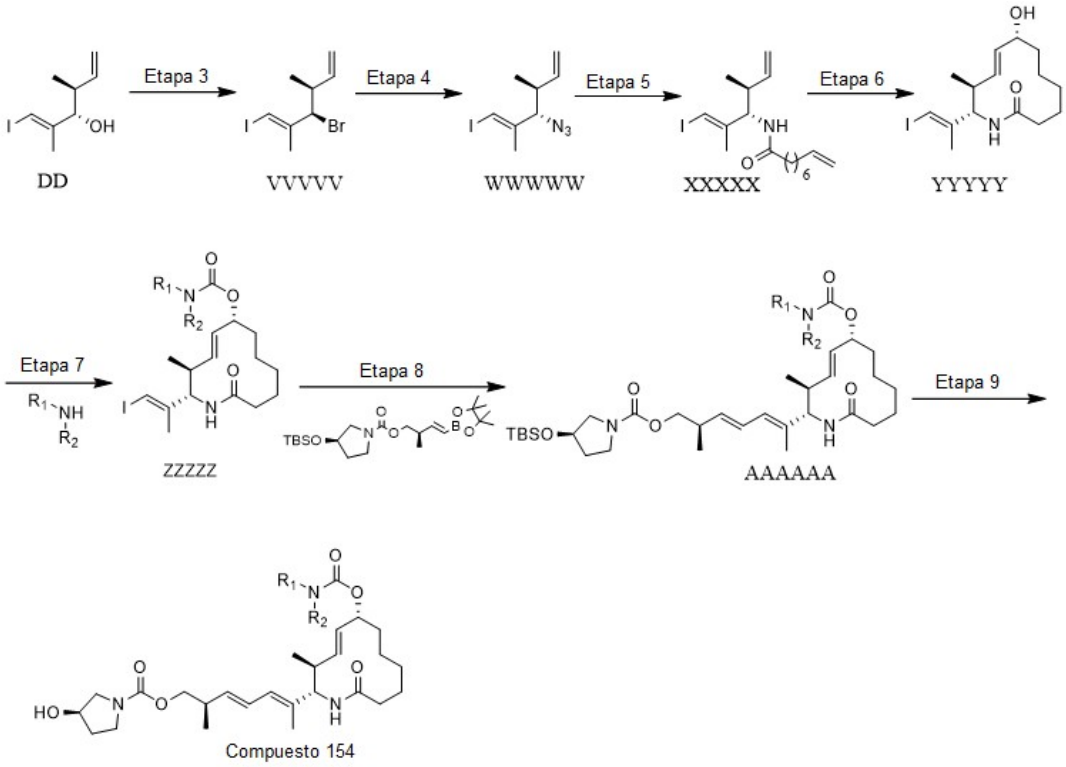
Etapa 6: A una solución agitada del producto **RRRRR** (4.0 mg, 0.008 mmol, 1.0 equiv.) en 1,2-diclorometano (1.0 ml, 0.01 M) a 23 °C se le añadieron DMAP (0.2 mg, 0.0016 mmol, 0.2 equiv.) y DIPEA (0.01 ml, 0.057 mmol, 7.0 equiv.). A continuación, se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (2.5 mg, 0.012 mmol, 1.5 equiv.) a la mezcla. Después de 12 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC, se añadió (R)-pirrolidin-3-ol **x** (4.0 mg, 0.032 mmol, 4.0 equiv.) y se agitó durante 4 horas más. Se añadió diclorometano a la mezcla de reacción. A continuación, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Después del secado sobre sulfato de sodio, la filtración y la

evaporación, el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para dar el producto deseado (**compuesto 153**, 3.2 mg, 0.0081 mmol, 65 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.91 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.97 - 1.03 (m, 6 H) 1.44 -1.55 (m, 2 H) 1.67 - 1.85 (m, 5 H) 1.86 - 2.01 (m, 2 H) 2.37 - 2.62 (m, 11 H) 3.02 (s a, 1 H) 3.20 - 3.32 (m, 1 H) 3.38 - 3.63 (m, 9 H) 3.68 - 3.75 (m, 2 H) 3.79 - 4.10 (m, 2 H) 4.40 - 4.48 (m, 1 H) 4.86 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.14 (dd, J=10.48, 5.58 Hz, 1 H) 5.28 - 5.41 (m, 2 H) 5.55 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.20 (t, J=11.23 Hz, 1 H) 6.36 (d a, J=11.17 Hz, 1 H). MS (ES+) = 606.5 $[M+H]^+$.

El Compuesto 154 se preparó de acuerdo con el método del Esquema 19.

Esquema 19.





Protocolo para la síntesis del Compuesto 154

Etapa 1: A una solución de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-(S)-2-metil-3-((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)propilo **SSSSS** (100.0 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) en THF (4 ml, 0.04 M) se le añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida de potasio (0.5 M en tolueno, 1.2 ml, 0.59 mmol, 3 equiv.) a -78 °C. La reacción se agitó durante 15 minutos y se añadió (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metanol (58.5 mg, 0.39 mmol, 2.0 equiv.) a -78 °C. La reacción se agitó durante 2 horas a -78 °C y se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. A continuación, el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el

alqueno terminal deseado (**TTTTT**, 40 mg, 0.13 mmol, 65 %).

Etapa 2: A una solución del alqueno **TTTTT** (40 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (2.0 ml, 0.1 M) se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (39.3 mg, 0.26 mmol, 2.0 equiv.). La reacción se purgó con nitrógeno y se añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs II (8.0 mg, 0.013 mmol, 0.1 equiv.), y la reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de Celite®, el Celite® se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró al vacío. A continuación, el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**UUUUU**, 31 mg, 0.063 mmol, 50 %).

Etapa 3: A una solución de (3S,4S,E)-1-yodo-2,4-dimetilhexa-1,5-dien-3-ol **DD** (240 mg, 0.95 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (7 ml, 0.2 M) se le añadieron trifenilfosfina (400 mg, 1.5 mmol, 1.6 equiv.) y una solución de NBS (288 mg, 1.6 mmol, 1.7 equiv.) en diclorometano (1 ml, 0.1 M) usando una bomba de jeringa a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC, antes de interrumpirse con una solución de sulfito de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio, salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente al vacío, el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el derivado de bromo deseado (**VVVVV**, 270 mg, 0.86 mmol, 90 %).

Etapa 4: A una solución del derivado de bromo **VVVVV** (270 mg, 0.86 mmol, 1.0 equiv.) en DMF (5 ml, 0.2 M) se le añadió azida de sodio (23 mg, 3.4 mmol, 4.0 equiv.). La

reacción se calentó y se mantuvo a 50 °C durante 1 hora, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. Tras la finalización, la reacción se enfrió a temperatura ambiente; a continuación, la mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice (acetato de etilo). Después de la concentración, el derivado de azido (**WWWWW**, 200 mg, 0.722 mmol, 84 %) se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 5: A una solución del derivado de azida **WWWWW** (22 mg, 0.079 mmol, 1.0 equiv.) en THF (2 ml, 0.04 M) se le añadió trimetilfosfina (1.0 M, 0.16 ml, 0.6 mmol, 2.0 equiv.) a −10 °C. A continuación, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. A continuación, se añadió agua (4.3 ml, 0.24 mmol, 3.0 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. Tras la finalización, se añadieron ácido non-8-enoico (25 mg, 0.16 mmol, 2.0 equiv.), HOBt (13 mg, 0.087 mmol, 1.1 equiv.), base de Hunig (0.047 ml, 0.32 mmol, 4.0 equiv.) y EDCI (16.7 mg, 0.087 mmol, 1.1 equiv.), y la mezcla se agitó durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. A continuación, el disolvente se evaporó al vacío, se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se extrajo con bicarbonato de sodio y salmuera. Después del secado sobre sulfato de sodio, la filtración y la evaporación del disolvente al vacío, el material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar la amida deseada (**XXXXX**, 11 mg, 0.028 mmol, 36 %).

Etapa 6: A una solución desgasificada de amida **XXXXX** (18 mg, 0.046 mmol, 1.0 equiv.) y benzoquinona (0.25 mg, 0.002 mmol, 0.05 equiv.) en tolueno (4.6 ml, 0.01 M) se le añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs II (2.9 mg, 0.0046 mmol, 0.1 equiv.). La mezcla se agitó en un baño de aceite a 65 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite® y de gel de sílice. A continuación, el disolvente se eliminó, y el material en bruto se disolvió en dioxano (1 ml, 0.05 M), y se añadió dióxido de selenio (15.4 mg, 0.14 mmol, 3.0 equiv.). La mezcla se calentó y se mantuvo a 80 °C durante 5 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó al vacío, y el macrociclo en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (**YYYYY**, 18 mg, 0.048 mmol).

Etapa 7: A una solución de macrociclo **YYYYY** (17 mg, 0.046 mmol, 1.0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (2 ml, 0.02 M) se le añadieron cloroformiato de nitrofenilo (23.2 mg, 0.12 mmol, 2.5 equiv.), trietilamina (0.045 ml, 0.322 mmol, 7.0 equiv.), y DMAP (5.6 mg, 0.046 mmol, 1.0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. A continuación, se añadió *N*-metil piperazina (14 mg, 0.14 mmol, 3.0 equiv.), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. A continuación, la mezcla se sometió directamente a

purificación por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el carbamato deseado (**ZZZZZ**, 15 mg, 0.029 mmol, 63 %).

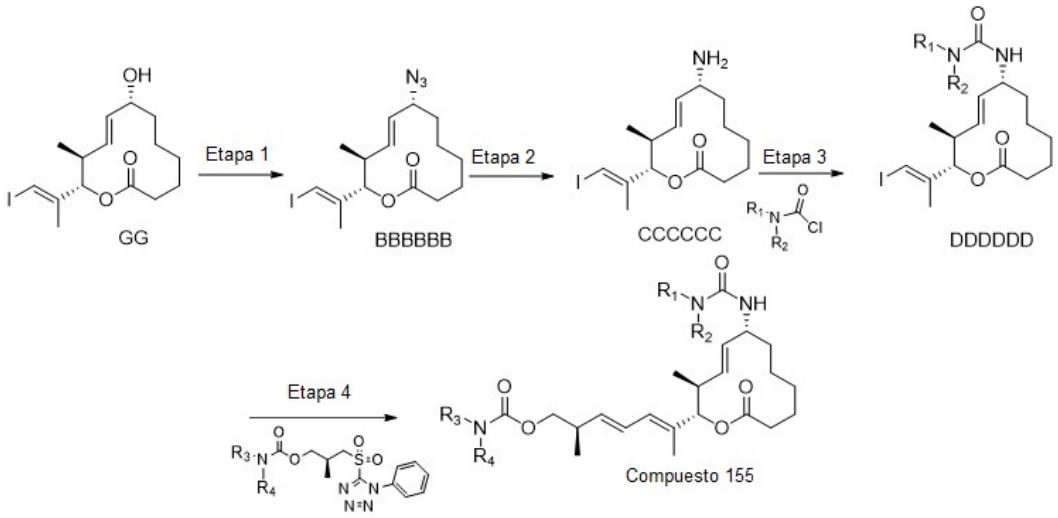
Etapa 8: A una solución de carbamato **ZZZZZ** (7 mg, 0.014 mmol, 1.0 equiv.) en THF (1 ml, 0.1 M) a temperatura ambiente se le añadieron 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-(R,E)-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-1-ilo **UUUUU** (8 mg, 0.018 mmol, 1.3 equiv.), monoóxido de monoplata (I) y monoplata (II) (16 mg, 0.07 mmol, 5.0 equiv.), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0.8 mg, 0.007 mmol, 0.05 equiv.). La mezcla de reacción se calentó y se mantuvo a 60 °C durante 30 minutos, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. Tras la finalización, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite®, se lavó con diclorometano y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**AAAAAA**, 3.0 mg, 0.0044 mmol, 31 %).

Etapa 8-2: A una solución de carbamato **AAAAAA** (3.0 mg, 0.0044 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (1 ml, 0.004M) a temperatura ambiente se le añadió ácido p-metoxitoluenosulfónico (4.1 mg, 0.022 mmol, 5.0 equiv.). La reacción se agitó durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el

producto deseado (**compuesto 154**, 2.4 mg, 0.0042 mmol, 96%). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.97 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.31 - 1.70 (m, 7 H) 1.71 (s, 3 H) 1.80 - 2.06 (m, 3 H) 2.21 - 2.32 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.39 (s a, 4 H) 2.56 - 2.64 (m, 1 H) 3.42 - 3.59 (m, 6 H) 3.91 - 4.02 (m, 2 H) 4.15 - 4.26 (m, 1 H) 4.45 - 4.50 (m, 1 H) 5.14 (td, J=10.04, 5.14 Hz, 1 H) 5.26 - 5.40 (m, 2 H) 5.58 (dd, J=15.06, 10.04 Hz, 1 H) 5.65 (dd, J=15.12, 7.47 Hz, 1 H) 6.06 (d, J=10.41 Hz, 1 H) 6.27 (dd, J=14.62, 11.23 Hz, 1 H). MS (ES+) = 575.4 $[M+H]^+$.

El Compuesto 155 se preparó de acuerdo con el método del Esquema 20.

Esquema 20.



Protocolo para la síntesis del Compuesto 155

Etapa 1: A una solución de macrociclo (8R,11S,12S,E)-8-hidroxi-12-((E)-1-yodoprop-1-en-2-il)-11-metiloxaciclododec-9-en-2-ona **GG** (0.20 g, 0.53 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (5.3 ml, 0.1 M) se le añadieron PPh_3 (0.28 g, 1.0 mmol, 2.0 equiv.) y CBr_4 (0.35 g, 1.0 mmol, 2.0 equiv.) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. A continuación, la mezcla

de reacción se inactivó con agua, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. A continuación, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO4 y se filtraron. El disolvente se eliminó al vacío y, a continuación, el residuo se diluyó en DMF (5.3 ml, 0.1 M). Se añadió azida de sodio (0.14 g, 2.1 mmol, 4.0 equiv.), y la reacción se calentó a 70 °C durante 12 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. Tras la finalización, el disolvente se eliminó y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar la azida deseada (**BBBBBB**, 0.17 g, 0.20 mmol, 39 %).

Etapa 2: A una solución de azida **BBBBBB** (0.16 g, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) en THF (0.1 M) se le añadió trimetil fosfina (0.035 ml, 0.40 mmol, 2.0 equiv.) y la reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. Se añadió agua (0.014 ml, 0.8 mmol, 4.0 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. El disolvente se eliminó y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar la amina deseada (**CCCCCC**, 0.06 g, 0.16 mmol, 79 %).

Etapa 3: A una solución de amina **CCCCCC** (0.08 g, 0.21 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (2.0 ml, 0.1 M) a 0 °C se le añadieron trietilamina (0.12 ml, 0.85 mmol, 4.0 equiv.), DMAP (26.1 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv.) seguido de cloruro de 4-metilpiperazin-1-carbonilo (0.07 g, 0.43 mmol, 2.0 equiv.). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 7 horas, o hasta que se determinó que la

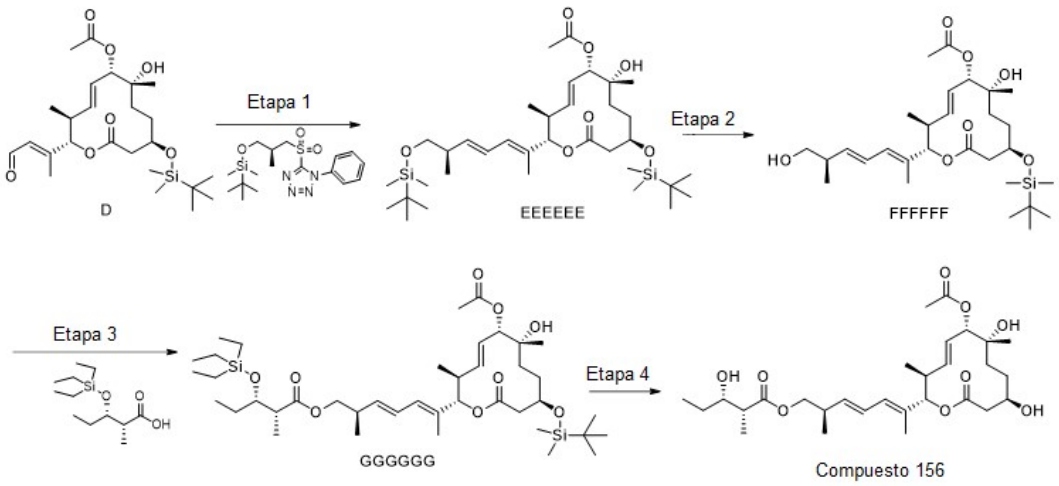
reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Después del secado sobre sulfato de sodio y la filtración, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar la urea deseada (**DDDDDD**, 0.069 g, 0.14 mmol, 65 %).

Etapa 4: A una solución de **DDDDDD** (3.0 mg, 0.006 mmol, 1.0 equiv.) en THF (0.5 ml, 0.1 M) a temperatura ambiente se le añadieron pirrolidin-1-carboxilato de (R,E)-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)but-3-en-1-ilo **SSSSS** (3.7 mg, 0.012 mmol, 2.0 equiv.), monoóxido de monoplata (I) y monoplata (II) (6.9 mg, 0.03 mmol, 5.0 equiv.), trifenilarsina (2.2 mg, 0.007 mmol, 1.2 equiv.), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0.82 mg, 0.009, 0.15 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 30 minutos, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. Tras la finalización, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación, la mezcla se filtró a través de Celite®, el Celite® se lavó con diclorometano y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**Compuesto 155**, 2.7 mg, 0.0048 mmol, 81 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.78 - 0.97 (m, 6 H) 1.06 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.16 - 1.39 (m, 4 H) 1.43 - 1.61 (m, 2 H) 1.76 - 1.87 (m, 2 H) 2.22 - 2.47 (m, 7 H) 2.55 - 2.64 (m, 1 H) 3.30 - 3.41 (m, 8 H) 3.90 - 4.00 (m, 2 H) 4.15 - 4.28 (m, 4 H) 5.02 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.14 - 5.30 (m, 3 H) 5.35 - 5.45 (m, 2 H) 5.67 (dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.10 (d, J=11.42 Hz, 1 H) 6.23 - 6.30 (m, 1 H) 6.45 (d, J=0.88 Hz, 1

H), MS (ES+) = 559.5 $[M+H]^+$.

El Compuesto 156 se preparó de acuerdo con el método del Esquema 21.

Esquema 21.



Protocolo para la síntesis del Compuesto 156

Etapa 1: A una solución de (S)-5-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)sulfonil)-1-fenil-1H-tetrazol (0.066 g, 0.17 mmol, 2.0 equiv.) en THF (2.0 ml, 0.04M) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota KHMDS (0.33 ml, 0.17 mmol, 2.0 equiv.) y la reacción se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió gota a gota el aldehído **D** (0.040 g, 0.08 mmol, 1.0 equiv.) en THF (0.2 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas, y a continuación se dejó calentar a -20 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**EEEEEE**, 0.036 g, 0.06 mmol, 68 %).

Etapa 2: A una solución de **EEEEEE** (0.037 g, 0.06 mmol,

1.0 equiv.) en metanol (2.0 ml, 0.03M) a temperatura ambiente se le añadió p-toluenosulfonato de piridinio (0.015 g, 0.06 mmol, 1.0 equiv.). La reacción se agitó durante 6 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el alcohol primario deseado (**FFFFFF**, 0.02 g, 0.04 mmol, 68 %).

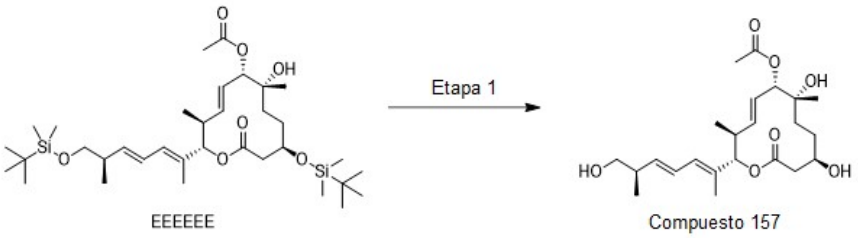
Etapa 3: A una solución del alcohol primario **FFFFFF** (5.0 mg, 0.009 mmol, 1.0 equiv.) y ácido (2R,3S)-2-metil-3-((trietilsilil)oxi)pentanoico (3.5 mg, 0.014 mmol, 1.5 equiv.) en diclorometano (0.3 ml, 0.03 M) se le añadieron diisopropiletilamina (0.003 ml, 0.02 mmol, 2.0 equiv.), DMAP (1.1 mg, 0.009 mmol, 1.0 equiv.) y COMU (6.0 mg, 0.014 mmol, 1.5 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. Tras la finalización, la reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la evaporación, el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el éster deseado **GGGGGG** (5.0 mg, 0.006 mmol, 70 %).

Etapa 4: A una solución de éster **GGGGGG** (4.0 mg, 0.005 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (0.1 ml, 0.005 M) a temperatura ambiente se le añadió ácido p-metoxitoluenosulfónico (1.0 mg, 0.005 mmol, 1.0 equiv.). La reacción se agitó durante 3

horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**compuesto 156**, 1.2 mg, 0.002 mmol, 40 %). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL, d4) δ: 6.60 (dd, J=15.1, 11.0 Hz, 1H), 6.17 (d, J=11.0 Hz, 1H), 5.86 (dt, J=15.2, 6.3 Hz, 1H), 5.66-5.78 (m, 1H), 4.96-5.19 (m, 2H), 4.67 (d, J=6.5 Hz, 1H), 3.78-4.00 (m, 1H), 3.73 (ddd, J=8.3, 5.8, 4.5 Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.44-2.67 (m, 3H), 2.07-2.10 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 1H), 1.37-1.55 (m, 3H), 1.15-1.24 (m, 4H), 0.82-1.07 (m, 5H), MS (ES+) = 561.3 $[M+Na]^+$.

El Compuesto 157 se preparó por el método del Esquema 22.

Esquema 22.

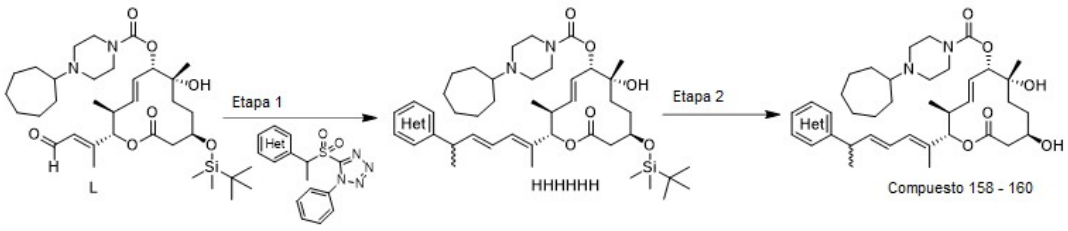


Etapa 1: El intermedio **EEEEEE** (40.6 mg, 0.062 mmol, 1.0 equiv.) se disolvió en EtOH (2 ml) y se añadió PPTS (1.562 mg, 6.217 µmol, 0.1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta. A continuación, el disolvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 25-80 %/hexanos) para dar el producto deseado (**Compuesto 157**, 2.7mg, 6.36 µmol, 10 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: ppm 0.72 - 0.89 (m, 3 H) 0.97 (d, *J*=6.78

Hz, 3 H) 1.11 - 1.35 (m, 7 H) 1.42 - 1.56 (m, 2 H) 1.56 - 1.71 (m, 4 H) 2.02 (s, 3 H) 2.34 - 2.58 (m, 3 H) 3.32 - 3.54 (m, 3 H) 3.56 - 3.83 (m, 1 H) 5.01 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 5.09 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.50 - 5.65 (m, 3 H) 6.03 (d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 6.25 (ddd, *J*=15.06, 10.79, 1.00 Hz, 1 H). MS(ES+): 425.30 $[M+H]^+$.

Los Compuestos 158 – 160 se prepararon por el método del Esquema 23.

Esquema 23



Protocolo general para la síntesis de los Compuestos 158-160

Etapa 1: A una solución de la sulfona correspondiente (2.5 equiv.) en THF (0.02 M) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota KHMDS (2.5 equiv.) y se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió gota a gota el aldehído **L** (1.0 equiv.) en THF (0.5 M). La reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas, y a continuación se dejó calentar a -20 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**HHHHHH**).

Etapa 2: A una solución de carbamato **HHHHHH** (1.0 equiv.) en metanol (0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió p-toluenosulfonato de piridinio (5.0 equiv.). La reacción se agitó durante 6 horas, o hasta que se determinó que la

reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el carbamato deseado (**compuestos 158-160**). Los dos diastereoisómeros se pudieron aislar después de la HPLC preparativa. Columna: Waters Xbridge C18 5 µm OBD 19x150 mm. Fase móvil A: NH_4OH al 0.1 % en agua (pH 10), Fase móvil B: NH_4OH al 0.1 % en acetonitrilo al 100 %. Condiciones de la fase móvil: isocrática B al 45 % en 10 min 30 ml/min.

Protocolo ilustrado para la síntesis del Compuesto 90 y separación de los dos epímeros, el Compuesto 159 y el Compuesto 160

Etapa 1: A una solución de 3-(1-((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)propan-2-il)piridina (0.15 g, 0.45 mmol, 2.1 equiv.) en THF (4.8 ml, 0.04 M) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota KHMDS (0.46 ml, 0.46 mmol, 2.2 equiv.) y la reacción se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió gota a gota el aldehído **L** (0.13 g, 0.21 mmol, 1.0 equiv.) en THF (0.2 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas, y a continuación se dejó calentar a -20 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**HHHHHH**, 0.08 g, 0.11 mmol, 53 %).

Etapa 2: A una solución de carbamato **HHHHHH** (0.08 g, 0.11 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (1.0 ml, 0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió p-toluenosulfonato de piridinio (0.1 g, 0.55 mmol, 5.0 equiv.). La reacción se agitó durante 6 horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el carbamato deseado (**compuesto 90**, 0.015 g, 0.02 mmol, 22 %) en forma de una mezcla de epímeros en C16. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.70 - 0.93 (m, 4 H) 1.00 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 1.12 - 1.21 (m, 5 H) 1.24 - 1.50 (m, 14H) 1.55 - 1.76 (m, 11 H) 1.90 (s a, 2 H) 2.14 (s, 1 H) 2.36 - 2.57 (m, 7 H) 3.22 - 3.43 (m, 5 H) 3.43 - 3.59 (m, 1 H) 3.68 (s a, 1 H) 4.94 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.44 - 5.72 (m, 2 H) 5.82 (dd, J=15.43, 6.90 Hz, 1 H) 6.03 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 6.09 - 6.25 (m, 1 H) 7.16- 7.21 (m, 3 H) 7.44 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 8.41 (s a, 2 H), MS (ES+) = 638.8 $[M+H]^+$.

A continuación, la mezcla se sometió a separación por HPLC preparativa usando los siguientes parámetros: Columna: Waters Xbridge C18 5 µm OBD 19x150 mm. Fase móvil A: NH_4OH al 0.1 % en agua (pH 10), Fase móvil B: NH_4OH al 0.1 % en acetonitrilo al 100 %. Condiciones de la fase móvil: isocrática B al 45 % en 10 min 30 ml/min. fracción 1, tr = 5.9 min, fracción 2, tr = 6.9 min.

Compuesto 159 (fracción 1, WiDr GI_{50} = **13.3 nM**, Panc05.04 GI_{50} = 15.0 nM)

^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.82 - 1.00 (m, 3 H) 1.24

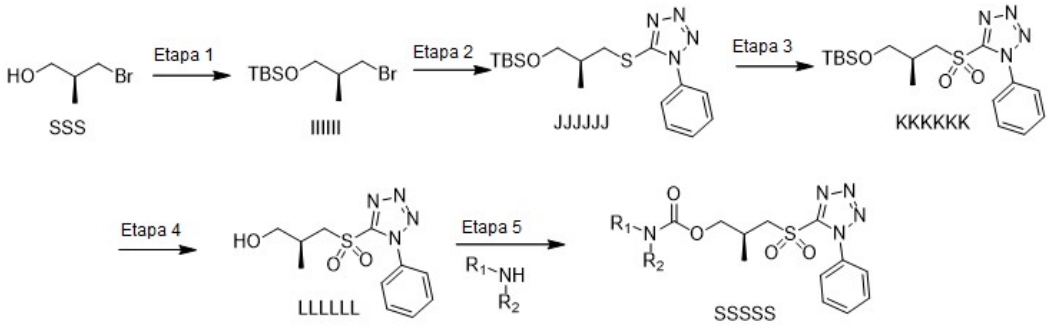
- 1.31 (m, 4 H) 1.34 - 1.60 (m, 12 H) 1.65 - 1.88 (m, 8 H) 1.96 - 2.12 (m, 1 H) 2.45 - 2.67 (m, 7 H) 3.50 (s a, 4 H) 3.59 (t, J=7.03 Hz, 1 H) 3.68 - 3.88 (m, 1 H) 4.95 - 5.10 (m, 1 H) 5.17 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.54 - 5.79 (m, 2 H) 5.90 (dd, J=15.06, 7.03 Hz, 1 H) 6.12 (d, =10.79 Hz, 1 H) 6.27 (ddd, J=15.06, 10.79, 1.25 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 7.54 (dt, J=4.51 Hz, 1 H) 8.41 - 8.58 (m, 2 H).

Compuesto 160 (fracción 2, WiDr GI_{50} = 29.5 nM, Panc05.04 GI_{50} = 15.8 nM)

^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.87 - 0.97 (m, 3 H) 1.23 - 1.30 (m, 4 H) 1.32 - 1.60 (m, 12 H) 1.64 - 1.78 (m, 7 H) 1.78 - 1.93 (m, 2 H) 1.99 (s a, 1 H) 2.42 - 2.68 (m, 6 H) 3.37 - 3.64 (m, 5 H) 3.76 (d, J=6.53 Hz, 1 H) 5.03 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.17 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.54 -5.78 (m, 2 H) 5.91 (dd, J=14.93, 6.90 Hz, 1 H) 6.12 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 6.18 - 6.40 (m, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.41 - 7.66 (m, 1 H) 8.40 - 8.60 (m, 2 H).

Síntesis de fragmentos Julia de la cadena lateral de carbamato (Esquema 24) y heterociclo (Esquema 25)

Esquema 24.



Protocolo general para la síntesis del fragmento Julia de carbamato

Etapa 1: A una solución de (S)-3-bromo-2-metilpropanol **SSS** (10.0 g, 65.3 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (300 ml, 0.1 M) a 0 °C se le añadió imidazol (6.7 g, 98.0 mmol,

1.5 equiv.) seguido de TBSCl (11.8 g, 78.4 mmol, 1.2 equiv.). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Una vez se determinó completa por TLC o LCMS, la reacción se filtró. El filtrado se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el alcohol protegido deseado (**IIIIII**, 13.5 g, 50.5 mmol, 77 %).

Etapa 2: A una solución de NaH (2.4 g, 60.6 mmol, 1.2 equiv.) en DMF (200 ml, 0.2 M) a 0 °C se le añadió 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol (9.9 g, 55.6 mmol, 1.1 equiv.) y la reacción se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadió una solución de bromuro **IIIIII** (13.5 g, 50.5 mmol, 1.0 equiv.) a 0 °C y la reacción se calentó gradualmente a 80 °C durante diez horas. Una vez se determinó completa por TLC o LCMS, la reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con agua. La reacción se concentró, y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (***JJJJJJ***, 15.6 g, 42.8 mmol, 85 %).

Etapa 3: A una solución de tetrazol ***JJJJJJ*** (2.4 g, 6.5 mmol, 1.0 equiv.) en etanol (60 ml, 0.1 M) a 0 °C se le añadieron molibdato de amonio tetrahidrato (0.8 g, 0.65 mmol, 0.1 equiv.) y peróxido ácido (6.6 ml, 64.7 mmol, 10.0 equiv., solución al 30 % en agua). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con agua y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre

sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar la sulfona deseada (**KKKKKK**, 2.2 g, 5.4 mmol, 84 %).

Etapa 4: A una solución de sulfona **KKKKKK** (1.0 g, 2.5 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (25.0 ml, 0.1 M) a temperatura ambiente se le añadió ácido p-toluenosulfónico (0.1 g, 0.5 mmol, 0.2 equiv.). La reacción se agitó durante 1 hora, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto (**LLLLLL**, 0.7 g, 2.5 mmol, 100 %) se avanzó sin purificación adicional.

Etapa 5: A una solución de alcohol **LLLLLL** (1.0 equiv.) en diclorometano (0.1 M) a -10 °C se le añadieron DMAP (1.1 equiv.), DIEA (1.1 equiv.) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (1.1 equiv.). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. A continuación, la reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió la amina correspondiente. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar la sulfona deseada (**SSSSS**).

Protocolo ilustrado para la síntesis de pirrolidin-1-

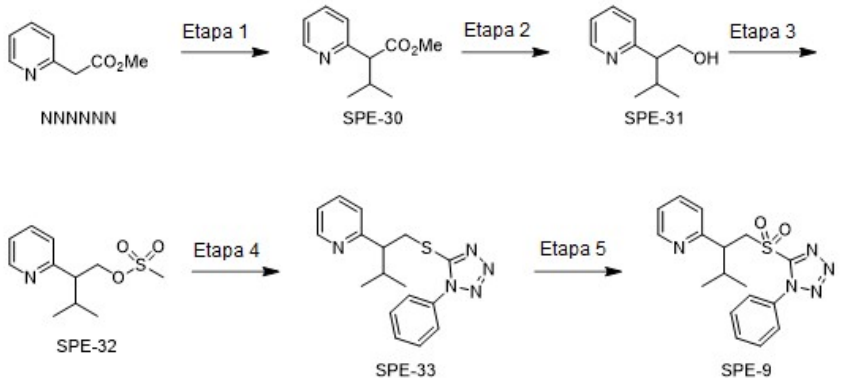
carboxilato de (S)-2-metil-3-((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)propilo

Etapas 1-4 como anteriormente.

Etapa 5: A una solución de alcohol **LLLLLL** (0.25 g, 0.89 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (1.5 ml, 0.5 M) a -10 °C se le añadieron DMAP (0.16 g, 1.3 mmol, 1.5 equiv.), DIEA (1.2 ml, 7.09 mmol, 8.0 equiv.) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (0.7 g, 3.5 mmol, 4.0 equiv.). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. A continuación, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió pirrolidina (0.37 ml, 4.4 mmol, 5 equiv.). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado pirrolidin-1-carboxilato de (S)-2-metil-3-((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)propilo (0.32 g, 0.84 mmol, 95 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 7.67-7.77 (m, 2H), 7.59-7.67 (m, 3H), 4.18-4.29 (m, 1H), 4.12 (dd, J=14.7, 4.3 Hz, 1H), 3.98 (dd, J=11.0, 7.0 Hz, 1H), 3.58 (dd, J=14.7, 8.2 Hz, 1H), 3.34-3.46 (m, 4H), 2.61-2.74 (m, 1H), 1.83-1.98 (m, 4H), 1.23 (d, J=6.9 Hz, 3H).

Protocolo para la síntesis de 2-(3-metil-1-((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)butan-2-il)piridina

Esquema 25.



Etapa 1: Se disolvió **NNNNNN** (704 mg, 4.657 mmol, 1 equiv.) en THF (22.100 ml) a 0 °C y se añadió terc-butóxido de sodio (470 mg, 4.89 mmol, 1.05 equiv.). Esta solución de reacción se volvió de color amarillo brillante y se agitó durante 30 min a esta temperatura. A continuación, se añadió 2-yodopropano (0.931 ml, 9.314 mmol, 2 equiv.), y la solución de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio ac. sat. y el THF se evaporó por evaporación rotatoria. El producto acuoso remanente se extrajo con EtOAc dos veces, y los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto deseado (**SPE-30**, 477.5 mg, 2.471 mmol, 53.1 %).

Etapa 2: Se disolvió **SPE-30** (477.5 mg, 2.471 mmol, 1 equiv.) en THF (25.300 ml) a 0 °C y se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (2.97 ml, 2.965 mmol, 1.2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a ta durante 30 min y después se agitó a ta. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con agua, hidróxido de sodio y agua, y después se agitó durante 30 min. El ppt se eliminó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se extrajo con éter, y los productos combinados se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se

concentraron para dar el producto en bruto deseado (**SPE-31**, 238 mg, 1.441 mmol, 58 %).

Etapa 3: Se disolvió **SPE-31** (238 mg, 1.44 mmol, 1 equiv.) en DCM (8805 µl) a 0 °C y se añadió trietilamina (221 µl, 1.584 mmol, 1.1 equiv.). Se añadió gota a gota cloruro de mesilo (118 µl, 1.512 mmol, 1.05 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio ac. sat. y el producto acuoso se extrajo de nuevo con DCM. Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto deseado (**SPE-32**, 202 mg, 0.830 mmol, 57.6 %).

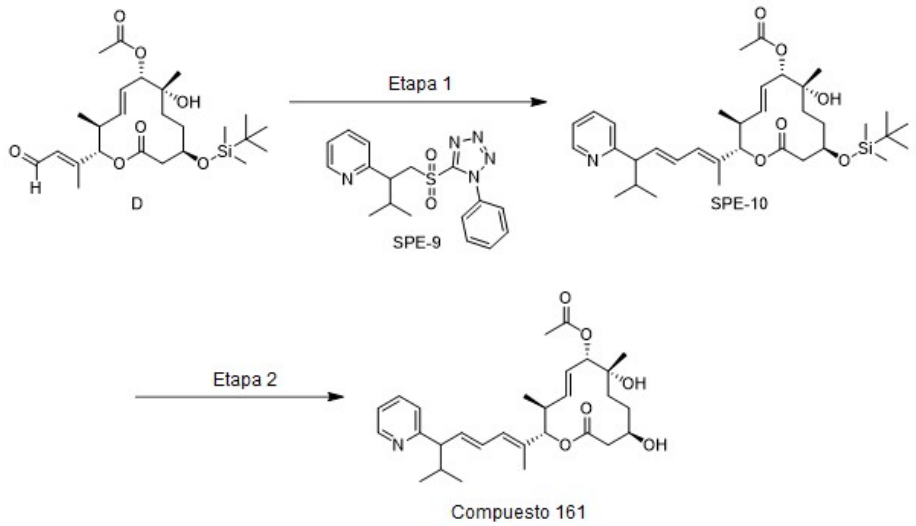
Etapa 4: Se disolvió **SPE-32** (202 mg, 0.83 mmol, 1 equiv.) en DMF (8035 µl) a ta y se añadió carbonato de cesio (379 mg, 1.162 mmol, 1.4 equiv.) seguido de 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol (178 mg, 0.996 mmol, 1.2 equiv.). La mezcla se agitó a 50 °C durante 72 h. Se añadió salmuera y la capa acuosa se extrajo 3 veces con éter. Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 %/hexanos) se completó para dar el producto deseado (**SPE-33**, 130.3 mg, 0.400 mmol, 48.2 %).

Etapa 5: Se suspendió **SPE-33** (130.3 mg, 0.40 mmol, 1 equiv.) en EtOH (2922 µl) a -10 °C y se añadió molibdato de amonio tetrahidrato (24.74 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv.) seguido de peróxido ácido (204 µl, 2.002 mmol, 5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 3 h. A continuación, se añadieron 3 ml de THF y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 36 h. La mezcla se inactivó con agua y metabisulfito de sodio ac. La reacción se diluyó

con EtOAc, las capas se separaron, a continuación, los productos orgánicos se lavaron con tiosulfato de sodio ac. y agua. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 %/hexanos) se completó para dar el producto deseado (**SPE-9**, 92 mg, 0.257 mmol, 64.3 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: ppm 0.78 - 0.88 (m, 3 H) 0.93 - 1.02 (m, 3 H) 2.02 - 2.17 (m, 1 H) 3.29 - 3.44 (m, 1 H) 3.94 - 4.06 (m, 1 H) 4.59 - 4.72 (m, 1 H) 7.10 - 7.19 (m, 2 H) 7.60 (s, 6 H) 8.38 - 8.47 (m, 1 H). MS(ES+): 358.30 $[M+H]^+$.

Protocolo para la síntesis del Compuesto 161

Esquema 26.



Etapa 1: A una solución de **SPE-9** (93 mg, 0.261 mmol, 1.8 equiv.) en 1:4 de DMF (247 µl)/THF (998 µl) a -78 °C se le añadió NaHMDS 0.6 M (375 µl, 0.225 mmol, 1.55 M) para mantener la temperatura de reacción por debajo de -70 °C. Esta se agitó durante 30 min a esta temperatura. A esta solución de color amarillo enfriada se le añadió gota a gota una solución del aldehído **D** (70 mg, 0.145 mmol, 1 equiv.) en THF (198 µl). La temperatura de reacción se mantuvo por debajo de -65 °C. El recipiente del aldehído se aclaró con

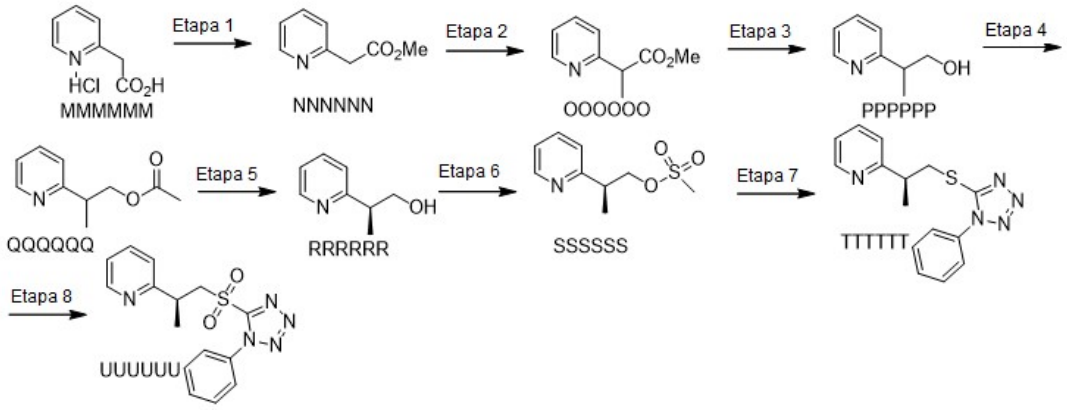
THF y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción enfriada. A continuación, se agitó entre -70 a -60 °C durante 1 h (el cryocoil se ajustó a -65 °C). A continuación, el cryocoil se ajustó a -50 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante una noche. La mezcla de reacción se calentó a -40 °C y se añadió cloruro de amonio sólido (33.9 mg, 0.634 mmol, 4.37 equiv.). La reacción se calentó adicionalmente a 0 °C y se añadió agua seguido de tolueno. La capa acuosa se separó y a continuación la capa orgánica se lavó con salmuera. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (MTBE al 0-40 %/hexanos con un mantenimiento largo a MTBE al 40 %/hexanos para eluir el producto) se completó para dar el producto deseado (**SPE-10**, 29 mg, 0.047 mmol, 32.6 %).

Etapa 2: Se disolvió **SPE-10** (29 mg, 0.047 mmol, 1 equiv.) en THF (240 µl) y se añadió TBAF (94 µl, 0.094 mmol, 2 equiv.). La solución se agitó a ta durante una noche. La solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. A continuación, los productos orgánicos se lavaron con salmuera, y los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 %/hexanos) se completó para dar el producto deseado (**Compuesto 161**, 14.4 mg, 0.028 mmol, 61 %). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ: ppm 0.76 (dd, *J*=6.59, 1.32 Hz, 3 H) 0.78 - 0.87 (m, 1 H) 0.91 (d, *J*=6.65 Hz, 2 H) 0.99 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 1.33 - 1.43 (m, 2 H) 1.55 - 1.65 (m, 2 H) 1.70 - 1.79 (m, 3 H) 2.00 - 2.04 (m, 1 H) 2.05 - 2.19 (m, 4 H) 2.53 (dd a, *J*=15.75, 3.33 Hz, 3 H) 3.11 - 3.22 (m, 1 H) 3.73 - 3.85 (m, 1 H) 5.03 - 5.09 (m, 2 H) 5.51 - 5.63 (m, 1 H) 5.66 - 5.76 (m, 1 H) 5.99 (dd, *J*=15.00, 9.60 Hz, 1 H) 6.13 (d a, *J*=10.79

Hz, 1 H) 6.32 - 6.43 (m, 1 H) 7.23 - 7.38 (m, 2 H) 7.72 - 7.83 (m, 1 H) 8.41 - 8.52 (m, 1 H). MS(ES+): 500.58 $[M+H]^+$.

Protocolo general para la síntesis de (S)-2-(1-((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)propan-2-il)piridina

Esquema 27.



Etapa 1: A una solución de sal clorhidrato del ácido 2-(piridin-2-il)acético **MMMMMM** (50.0 g, 288.0 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (500 ml, 0.5 M) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (31.5 ml, 432.0 mmol, 1.5 equiv.). La reacción se agitó a 0 °C durante 60 minutos, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió cuidadosamente con carbonato de sodio, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto resultante (**NNNNNN**, 41.5 g, 275.0 mmol, 95 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución de éster **NNNNNN** (41.5 g, 275.0 mmol, 1.0 equiv.) en THF (1500 ml, 0.2 M) a 0 °C se le añadió 2-metilpropan-2-olato de sodio (28.6 g, 288.3 mmol, 1.05 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C antes de la adición de yodometano (34.3 ml, 549.1 mmol, 2.0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 1 hora, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio y el exceso de disolvente se eliminó al vacío. A continuación, el material en bruto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y la evaporación del disolvente, la mezcla se concentró al vacío. El éster metílico resultante (**OOOOOO**, 41.3 g, 250 mmol, 91 %) se avanzó sin purificación.

Etapa 3: A una solución de éster metílico **OOOOOO** (43.0 g, 260.3 mmol, 1.0 equiv.) en THF (1500 ml, 0.1 M) a 0 °C se le añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (312 ml, 312.4 mmol, 1.2 equiv., solución en THF). La reacción se dejó calentar gradualmente a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió cuidadosamente con agua, hidróxido de sodio y agua. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, el precipitado de color blanco se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío. A continuación, la reacción se extrajo con éter dietílico y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El alcohol resultante (**PPPPPP**, 30.0 g, 219.0 mmol, 84 %) se avanzó sin purificación.

Etapa 4: A una solución de alcohol **PPPPPP** (30.0 g, 219.0 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (700 ml, 0.3 M) a 0 °C se le añadieron trietilamina (61.5 ml, 437.4 mmol, 2.0 equiv.), y DMAP (2.7 g, 21.9 mmol, 0.1 equiv.). Se añadió anhídrido acético (24.8 ml, 262.4 mmol, 1.2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, o hasta que se

determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. A continuación, la solución resultante se evaporó y el acetato en bruto (**QQQQQQ**, 37.0 g, 206.0 mmol, 94%) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: Una solución de acetato **QQQQQQ** (39.4 g, 219.8 mmol, 1.0 equiv.) se disolvió en éter dietílico (100 ml) y después se añadieron 118 g de gel de sílice. El exceso de éter se eliminó al vacío y, a continuación, el sólido en bruto se diluyó en tampón acuoso a pH 7 (1970 ml, 0.1 M). (hidróxido de sodio/fosfato de sodio monobásico/agua). A continuación, se añadió lipasa pancreática porcina tipo II (3.3 g, (15 mg/mmol)) y la reacción se agitó a 37 °C durante cuatro horas, o hasta que se determinó completa por TLC o LCMS. (Después de cuatro horas, la conversión alcanzó el 40 % de acuerdo con ELSD y el exceso enantiomérico se determinó mediante SFC quiral, y mostró una relación enantiomérica de 13:1 de S:R). El gel de sílice se eliminó por filtración y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el alcohol deseado (**RRRRRR**, 12.5 g, 91 mmol, 41 %).

Etapa 6: A una solución de alcohol **RRRRRR** (12.5 g, 91.0 mmol, 1.00 equiv.) en diclorometano (570 ml, 0.16M) a temperatura ambiente se le añadió trietilamina (13.9 ml, 100.1 mmol, 1.1 equiv.). La reacción se enfrió a 0 °C y a continuación se añadió cloruro de metanosulfonilo (7.44 ml, 95.5 mmol, 1.05 equiv.). La reacción se agitó a 0 °C durante

30 minutos, o hasta que se determinó completa por TLC o LCMS. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio y las capas se separaron. A continuación, la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El sulfonato resultante **SSSSSS** (19.2 g, 89 mmol, 98 %) se avanzó sin purificación adicional.

Etapa 7: A una solución de sulfonato **SSSSSS** (19.2 g, 89 mmol, 1.0 equiv.) en DMF (120 ml, 0.1 M) a temperatura ambiente se le añadieron carbonato de cesio (40.7 g, 125.0 mmol, 1.4 equiv.) y 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol (19.1 g, 107.1 mmol, 1.2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 48 horas, o hasta que se determinó completa por TLC o LCMS. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió salmuera y la capa acuosa se extrajo tres veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para dar el producto deseado (**TTTTTT**, 28.9 g, 88 mmol, 99 %).

Etapa 8: A una solución de sulfuro **TTTTTT** (31.5 g, 105.9 mmol, 1.0 equiv.) en EtOH (700 ml, 0.1 M) a -10 °C se le añadieron molibdato de amonio tetrahidrato (6.5 g, 5.3 mmol, 0.05 equiv.) y peróxido ácido (108 ml, 1060 mmol, 5.0 equiv., solución acuosa al 33 %). La reacción se agitó a -10 °C durante cuatro horas, o hasta que se determinó completa por TLC o LCMS. La reacción se interrumpió con agua y una solución de metabisulfito de sodio. El producto en bruto se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**UUUUUU**,

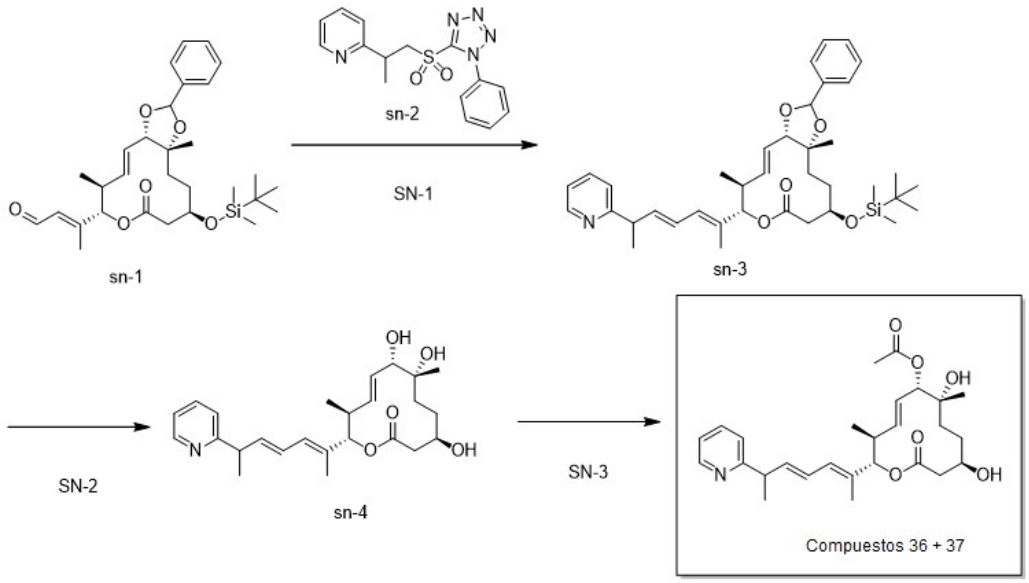
23.2 g, 70.4 mmol, 66 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 1.50 (d, *J*=7.03 Hz, 3 H) 1.66 (s a, 1 H) 3.75 (quind, 1 H) 3.94 (dd, *J*=14.81, 5.02Hz, 1 H) 4.55 (dd, *J*=14.68, 7.91 Hz, 1 H) 7.14 - 7.22 (m, 2 H) 7.29 (s, 1 H) 7.57 - 7.70 (m, 6 H) 8.44 - 8.49 (m, 1 H).

Se pudo preparar 2-(1-((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)propan-2-il)piridina racémica usando una estrategia sintética similar como se describe en el esquema 23 omitiendo las etapas 5 y 6 (Resolución de lipasa).

Otros fragmentos Julia heterocíclicos, incluyendo (3-(1-((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)propan-2-il)piridina, 4-(1-((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)propan-2-il)piridina, 4-(2-metil-3-((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)propan-2-il)pirimidina, y 3-(1-((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)propan-2-il)piridazina, se prepararon de manera similar (las etapas 5 y 6 (resolución de lipasa) se omitieron para producir una mezcla racémica en C16) partiendo del heterociclo correspondiente.

Preparación de los Compuestos 36 y 37 racémicos

Esquema 28.



Etapa SN-1: A una solución agitada de sn-2 (2.55 equiv.)

en THF (30 ml) a -78 °C en una atmósfera de N_2 se le añadió lentamente KHMDS (2.55 equiv., solución 0.5 M en tolueno). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. A continuación, se añadió lentamente aldehído sn-1 (1 g, 1.89 mmol, 1.0 equiv.) en THF (10 ml, conc. final 0.047 M) a -78 °C y la reacción se agitó durante 3.5 horas a la misma temperatura, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado sn-3 (1.08 g, 90 %).

Datos de LCMS (ES+) M+Na 654.4.

Etapa SN-2: Una solución agitada del macrólido protegido sn-3 (530 mg, 0.837 mmol, 1.0 equiv.) en ácido acético/agua (4:1) (0.042 M) se calentó a 80 °C durante 8 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo resultante se disolvió con agua y acetato de etilo. La solución acuosa se ajustó a pH = 9 mediante la adición de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa resultante se extrajo con más cantidad de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado sn-4 (127 mg, 35 %).

Datos de LCMS (ES+) M+ 430.2.

Etapa SN-3: A una solución agitada del triol sn-4 (127 mg, 0.296 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (0.05 M) a 0 °C en una atmósfera de N_2, se añadieron trietilamina (2 equiv.), anhídrido acético (1 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (0.2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora, o hasta que se determinó que la reacción se había completado por LCMS o TLC. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se añadió acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar la mezcla de los Compuestos 36 y 37 (112 mg, 80 %).

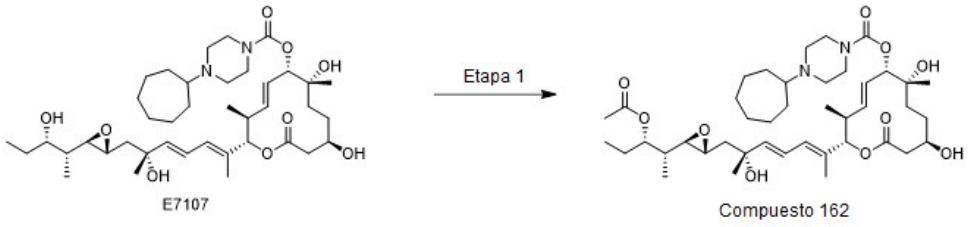
^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.83 - 0.96 (m, 3 H) 1.17 - 1.82 (m, 13 H) 2.08 (s, 3 H) 2.43 - 2.70 (m, 3 H) 3.40 - 3.83 (m, 3 H) 5.07 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 5.14 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 5.53 - 5.73 (m, 2 H) 5.92 - 6.05 (m, 1 H) 6.07 - 6.18 (m, 1 H) 6.25 - 6.38 (m, 1 H) 7.06 - 7.21 (m, 2 H) 7.56 - 7.69 (m, 1 H) 8.48 – 8.60 (m, 1H).

Datos de LCMS (ES+) M+Na 494.1.

El intermedio del macrólido aldehído sn-1 se preparó como se ha informado previamente (R. M. Kanada y D. Ito et. al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 4350-4355), y sn-2 se preparó de manera análoga a la descrita en el Esquema 23.

Protocolo para la síntesis del Compuesto 162

Esquema 29.

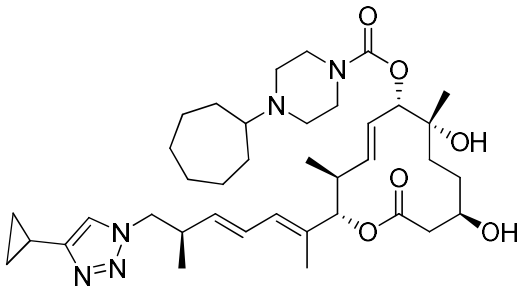
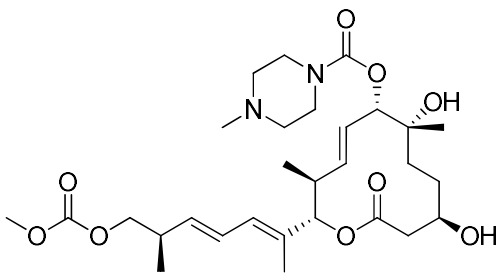


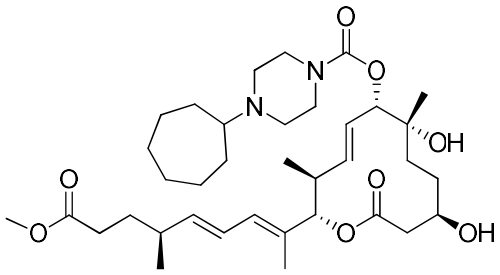
Etapa 1: A una solución de **E7107** (30 mg, 0.042 mmol, 1.0 equiv.) en DCE (1 ml) se le añadieron DMAP (1.020 mg, 8.34 µmol, 0.2 equiv.), base de Hunig (0.037 ml, 0.209 mmol, 5.0 equiv.) y anhídrido acético (4.72 µl, 0.05 mmol, 1.2 equiv.). Después de 2 h, la mezcla de reacción se evaporó. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) se completó para dar el producto deseado (**Compuesto 162**, 24 mg, 0.032 mmol, 76 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: ppm 0.01 (d, *J*=4.52 Hz, 6 H) 0.76 - 0.88 (m, 14 H) 0.99 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.14 (s, 3 H) 1.18 - 1.25 (m, 3 H) 1.31 - 1.59 (m, 8 H) 1.63 (d, *J*=0.75 Hz, 4 H) 2.03 (s, 4 H) 2.27 - 2.58 (m, 4 H) 2.71 - 2.86 (m, 3 H) 3.10 - 3.24 (m, 2 H) 3.71 - 3.82 (m, 1 H) 3.89 (d, *J*=6.78 Hz, 2 H) 4.89 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.01 (d, *J*=9.29 Hz, 1 H) 5.50 - 5.65 (m, 3 H) 6.05 (s, 1 H) 6.12 - 6.28 (m, 1 H). MS(ES+): 761.73 $[M+H]^+$.

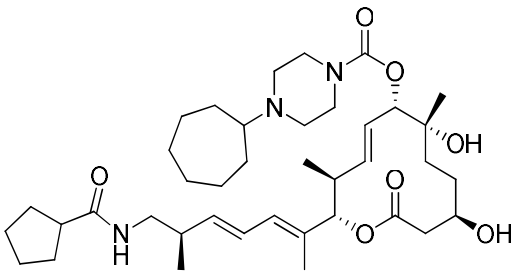
Tabla 8

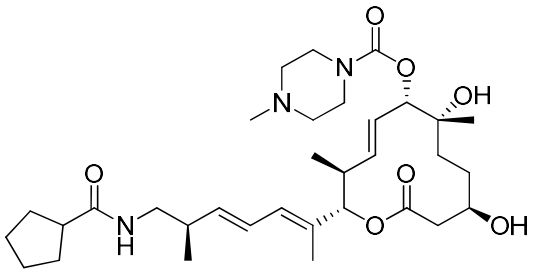
Compuestos 147 – 162

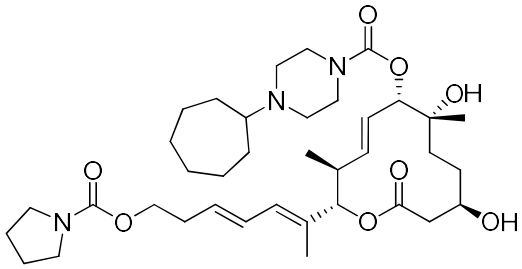
Estructura, Compuesto N.°, y Nombre químico	Datos de ^{1}H RMN	Datos de LCMS (ES+)

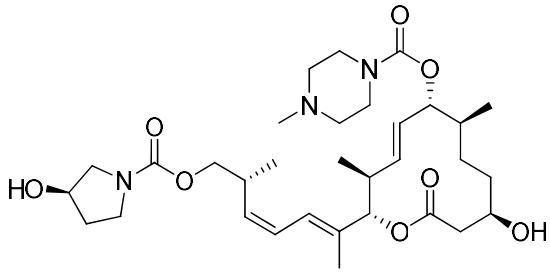
	 147 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(4-ciclopropiltriazol-1-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) 0.78 - 0.98 (m, 6 H) 0.99 - 1.06 (m, 3 H) 1.19 - 1.28 (m, 4 H) 1.28 - 1.43 (m, 2 H) 1.50 - 1.62 (m, 14 H) 1.63 - 1.75 (m, 6 H) 1.85 - 1.99 (m, 2 H) 2.41 - 2.68 (m, 7 H) 2.73 - 2.89 (m, 1 H) 3.39 - 3.62 (m, 4 H) 3.75 (s a, 2 H) 4.07 - 4.26 (m, 2 H) 5.01 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.55 - 5.74 (m, 3 H) 6.01 - 6.07 (m, 1 H) 6.10 - 6.20 (m, 1 H)	683.5
	 148	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.91 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.11 - 1.19 (m, 1 H) 1.23 (s, 3 H)	566.5

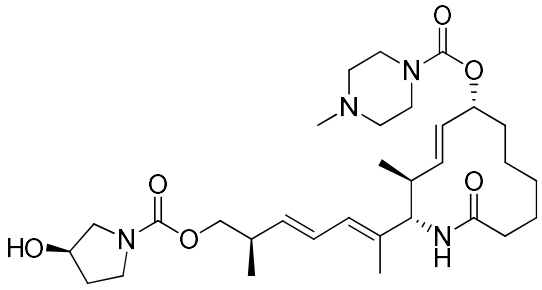
	4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6S)-7-metoxicarboniloxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	1.30 - 1.46 (m, 3 H) 1.50 - 1.69 (m, 2 H) 1.77 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.46 - 2.71 (m, 7 H) 3.41 - 3.70 (m, 4 H) 3.75 (s, 3 H) 3.78 - 3.84 (m, 1 H) 3.92 - 4.09 (m, 2 H) 4.96 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.53 - 5.81 (m, 3 H) 6.11 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 6.38 (dd, J=15.00, 10.85 Hz, 1 H)	
	 149 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6R)-9-metoxi-6-metil-9-oxononа-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 7.19 (s, 4H), 6.04-6.30 (m, 1H), 5.83-6.04 (m, 1H), 5.45-5.71 (m, 3H), 5.08 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.95 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.68 (s a, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.36-3.51 (m,	647.5

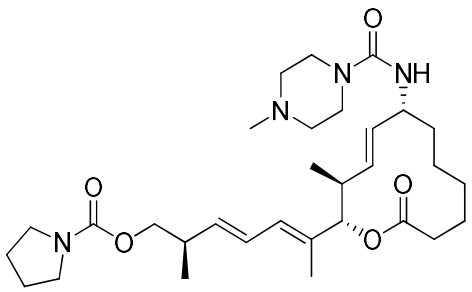
	oxaciclododec-4-en-6-ilo]	3H), 3.08-3.36 (m, 2H), 2.37-2.62 (m, 6H), 2.09-2.37 (m, 3H), 1.92-2.04 (m, 1H), 1.87 (sa, 1H), 1.38-1.67 (m, 15H), 1.10-1.37 (m, 8H), 0.88-1.00 (m, 3H), 0.84 (d, J=6.8 Hz, 3H)	
	 150 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(ciclopentanocarbonilamino)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.91 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.04 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.27 (s, 3 H)) 1.20 - 1.62 (m, 18 H) 1.65 -1.78 (m, 5 H) 1.79 - 1.87 (m, 2 H) 190 - 2.01 (m, 2 H) 2.37 - 2.67 (m, 5 H) 2.72 - 2.84 (sa, 4 H) 2.87 - 2.98 (m, 1 H) 3.04 -3.14 (m, 1 H) 3.25 - 3.36 (m, 1 H) 3.66 (sa, 4 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H)	686.6

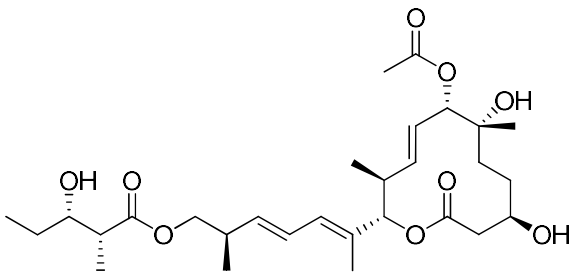
		5.02 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 5.16 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.43 (t, J=5.34 Hz, 1 H) 5.55 - 5.66 (m, 2 H) 5.67 (dd, J=15.06, 9.29 Hz, 1 H) 6.09 (d, J=11.17 Hz, 1 H) 6.25 (dd, J=15.00, 10.85 Hz, 1 H)	
	 151 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(ciclopentanocarbonilamino)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) 0.88 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.02 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 (m, 3 H) 1.27 - 1.44 (m, 6 H) 1.53 - 1.72 (m, 6 H) 1.74 (s, 3 H) 1.76 - 1.84 (m, 2 H) 2.35 (s, 3 H) 2.41 - 2.63 (m, 10 H) 3.05 - 3.17 (m, 2 H) 3.54 (s a, 1 H) 3.79 (s a, 1 H) 4.94 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.04 (d, J=10.54 Hz, 1 H)	604.4

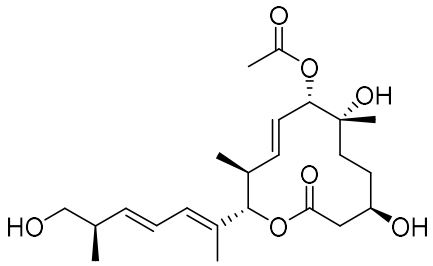
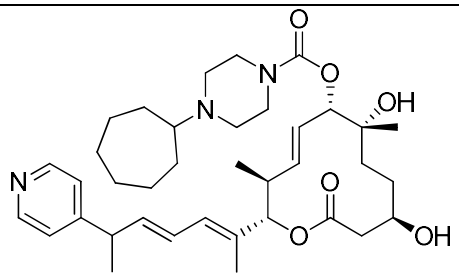
		5.54 - 5.64 (m, 2 H) 5.65 - 5.77 (m, 1 H) 6.02 - 6.13 (m, 1 H) 6.22 - 6.34 (m, 1 H) 7.78 - 7.86 (m, 1 H)	
	 152 [(2R,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-7-[oxo(1-pirrolidinil)metoxi]hepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-il] éster del ácido 4-cicloheptil-1-piperazinacarboxílico	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.71 - 0.88 (m, 6 H) 0.98 - 1.06 (m, 1 H) 1.13 - 1.27 (m, 13 H) 1.29 - 1.52 (m, 10 H) 1.56 (s a, 9 H) 1.61 - 1.70 (m, 4 H) 1.73 (s a, 2 H) 1.89 (s a, 2 H) 2.34 - 2.59 (m, 7 H) 3.41 (d, J=5.27 Hz, 4 H) 3.65 - 3.78 (m, 2 H) 4.11 (t, J=6.78 Hz, 2 H) 4.88 - 5.02 (m, 1 H) 5.08 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.43 - 5.68 (m, 3 H) 6.01 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 6.25 (dd, J=15.06, 11.04	674.3

		Hz, 1 H)	
153	 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.91 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.97 - 1.03 (m, 6 H) 1.44 -1.55 (m, 2 H) 1.67 - 1.85 (m, 5 H) 1.86 - 2.01 (m, 2 H) 2.37 - 2.62 (m, 11 H) 3.02 (s a, 1 H) 3.20 - 3.32 (m, 1 H) 3.38 - 3.63 (m, 9 H) 3.68 - 3.75 (m, 2 H) 3.79 - 4.10 (m, 2 H) 4.40 - 4.48 (m, 1 H) 4.86 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.14 (dd, J=10.48, 5.58 Hz, 1 H) 5.28 - 5.41 (m, 2 H) 5.55 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.20 (t, J=11.23 Hz, 1 H) 6.36 (d a, J=11.17 Hz, 1 H)	606.5

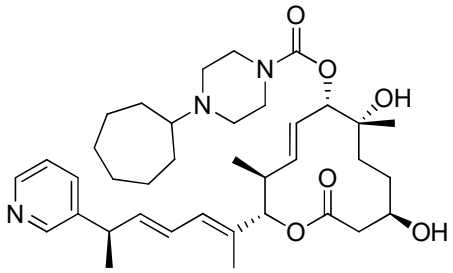
		^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.97 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.31 - 1.70 (m, 7 H) 1.71 (s, 3 H) 1.80 - 2.06 (m, 3 H) 2.21 - 2.32 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.39 (s a, 4 H) 2.56 - 2.64 (m, 1 H) 3.42 - 3.59 (m, 6 H) 3.91 - 4.02 (m, 2 H) 4.15 - 4.26 (m, 1 H) 4.45 - 4.50 (m, 1 H) 5.14 (td, J=10.04, 5.14 Hz, 1 H) 5.26 - 5.40 (m, 2 H) 5.58 (dd, J=15.06, 10.04 Hz, 1 H) 5.65 (dd, J=15.12, 7.47 Hz, 1 H) 6.06 (d, J=10.41 Hz, 1 H) 6.27 (dd, J=14.62, 11.23 Hz, 1 H)	
	154 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonilo]oxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3-metil-12-oxo-1-azaciclododec-4-en-6-ilo]		575.4

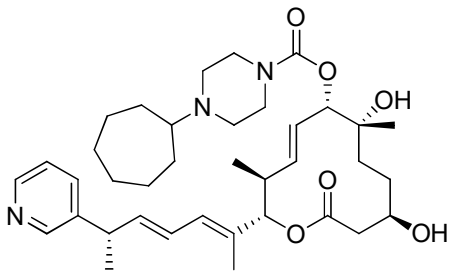
	 155 pirrolidin-1-carboxilato de [(2R,3E,5E)-2-metil-6-[(2S,3S,4E,6R)-3-metil-6-[(4-metilpiperazin-1-carbonil)amino]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]hepta-3,5-dienilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.78 - 0.97 (m, 6 H) 1.06 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.16 - 1.39 (m, 4 H) 1.43 - 1.61 (m, 2 H) 1.76 - 1.87 (m, 2 H) 2.22 - 2.47 (m, 7 H) 2.55 - 2.64 (m, 1 H) 3.30 - 3.41 (m, 8 H) 3.90 - 4.00 (m, 2 H) 4.15 - 4.28 (m, 4 H) 5.02 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.14 - 5.30 (m, 3 H) 5.35 - 5.45 (m, 2 H) 5.67 (dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.10 (d, J=11.42 Hz, 1 H) 6.23 - 6.30 (m, 1 H) 6.45 (d, J=0.88 Hz, 1 H)	559.5

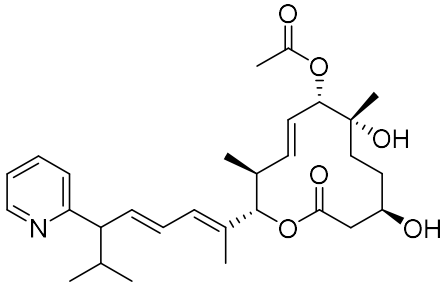
	 156 (2R,3R)-3-hidroxi-2-metilpentanoato de [(2S,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-2-il]-2-metilhepta-3,5-dienilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ: 0.79 (d, J = 6.8 Hz, 2H) 0.84 (t, J = 7.5 HZ, 1H) 0.97 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 1.05 - 1.09 (m, 2 H) 1.14 - 1.32 (m, 5 H) 1.36 (dt, J=7.84, 3.98 Hz, 1 H) 1.44 - 1.59 (m, 1 H) 1.65 (d, J=1.00 Hz, 2 H) 1.96 (s, 2 H) 2.16 - 2.39 (m, 3 H) 3.03 (dt, J=3.51, 2.01 Hz, 2 H) 3.38 (dt, J=3.26, 1.63 Hz, 1 H) 3.46 - 3.63 (m, 1 H) 3.69 (s a, 1 H) 3.78 - 4.04 (m, 1 H) 4.46 (s a, 1 H) 4.67 (s, 1 H) 4.95 (d, J=10.04 Hz, 2 H) 5.46 - 5.65 (m, 2 H) 5.99 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 6.25 (dd, J=15.94,	(M+Na) 561.3

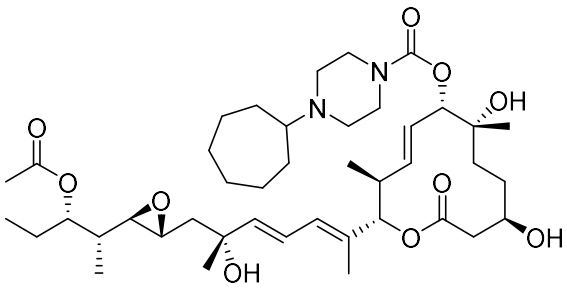
	10.92 Hz, 1 H)	
 157 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-hidroxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: ppm 0.72 - 0.89 (m, 3 H) 0.97 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.11 - 1.35 (m, 7 H) 1.42 - 1.56 (m, 2 H) 1.56 - 1.71 (m, 4 H) 2.02 (s, 3 H) 2.34 - 2.58 (m, 3 H) 3.32 - 3.54 (m, 3 H) 3.56 - 3.83 (m, 1 H) 5.01 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 5.09 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.50 - 5.65 (m, 3 H) 6.03 (d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 6.25 (ddd, *J*=15.06, 10.79, 1.00 Hz, 1 H)	425.30
 158	^{1}H RMN (400 MHz, DICHLOROMETHANE-d2) δ: 8.48 (d, J=3.6 Hz, 2H), 7.14 (d, J=4.6 Hz, 2H), 6.31	638.5

4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-piridin-4-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	(dddd, J=15.2, 10.8, 4.5, 1.3 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=10.8, 1.0 Hz, 1H), 5.87 (dd, J=15.0, 7.5 Hz, 1H), 5.63-5.74 (m, J=9.7 Hz, 1H), 5.55 (ddd, J=15.4, 10.2, 1.8 Hz, 1H), 5.13 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.97 (d, J=9.7 Hz, 1H), 3.64-3.78 (m, 1H), 3.53 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 3.41 (sa, 4H), 3.31 (da, J=7.2 Hz, 1H), 2.55 (d, J=3.5 Hz, 3H), 2.46 (sa, 4H), 1.74 (d, J=1.3 Hz, 4H), 1.70-1.81 (m, 4H), 1.59-1.70 (m, 3H), 1.39 (d, J=13.3 Hz, 1H), 1.34-1.58 (m, 11H), 1.25-1.34 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.88 (dd,	

		J=8.2, 6.9 Hz, 3H)	
159	 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-3-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.82 - 1.00 (m, 3 H) 1.24 - 1.31 (m, 4 H) 1.34 - 1.60 (m, 12 H) 1.65 - 1.88 (m, 8 H) 1.96 - 2.12 (m, 1 H) 2.45 - 2.67 (m, 7 H) 3.50 (s a, 4 H) 3.59 (t, J=7.03 Hz, 1 H) 3.68 - 3.88 (m, 1 H) 4.95 - 5.10 (m, 1 H) 5.17 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.54 - 5.79 (m, 2 H) 5.90 (dd, J=15.06, 7.03 Hz, 1 H) 6.12 (d, =10.79 Hz, 1 H) 6.27 (ddd, J=15.06, 10.79, 1.25 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 7.54 (dt, J=4.51 Hz, 1 H) 8.41 - 8.58	638.5

	(m, 2 H)	
 160 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-3-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.87 - 0.97 (m, 3 H) 1.23 - 1.30 (m, 4 H) 1.32 - 1.60 (m, 12 H) 1.64 - 1.78 (m, 7 H) 1.78 - 1.93 (m, 2 H) 1.99 (sa, 1 H) 2.42 - 2.68 (m, 6 H) 3.37 - 3.64 (m, 5 H) 3.76 (d, J=6.53 Hz, 1 H) 5.03 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.17 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.54 -5.78 (m, 2 H) 5.91 (dd, J=14.93, 6.90 Hz, 1 H) 6.12 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 6.18 - 6.40 (m, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.41 - 7.66 (m, 1 H) 8.40 - 8.60 (m, 2 H)	638.4

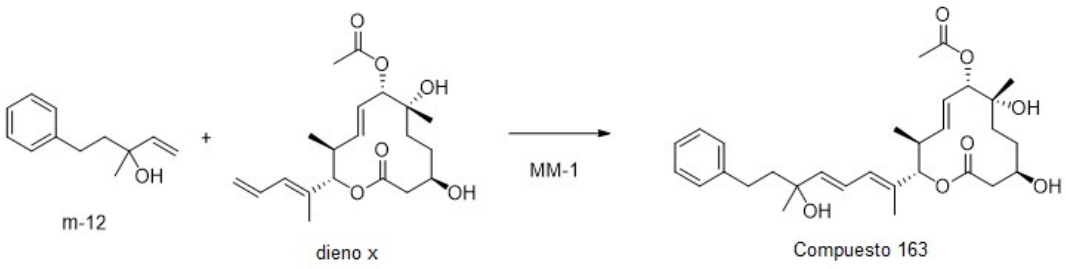
	 161 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E)-7-metil-6-piridin-2-ilocta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ: ppm 0.76 (dd, *J*=6.59, 1.32 Hz, 3 H) 0.78 - 0.87 (m, 1 H) 0.91 (d, *J*=6.65 Hz, 2 H) 0.99 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 1.33 - 1.43 (m, 2 H) 1.55 - 1.65 (m, 2 H) 1.70 - 1.79 (m, 3 H) 2.00 - 2.04 (m, 1 H) 2.05 - 2.19 (m, 4 H) 2.53 (dd a, *J*=15.75, 3.33 Hz, 3 H) 3.11 - 3.22 (m, 1 H) 3.73 - 3.85 (m, 1 H) 5.03 - 5.09 (m, 2 H) 5.51 - 5.63 (m, 1 H) 5.66 - 5.76 (m, 1 H) 5.99 (dd, *J*=15.00, 9.60 Hz, 1 H) 6.13 (d a, *J*=10.79 Hz, 1 H) 6.32 - 6.43 (m, 1 H) 7.23 - 7.38 (m, 2 H) 7.72 -	500.58

	7.83 (m, 1 H) 8.41 - 8.52 (m, 1 H)	
 162 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-acetiloxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-hidroxi-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: ppm 0.01 (d, *J*=4.52 Hz, 6 H) 0.76 - 0.88 (m, 14 H) 0.99 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.14 (s, 3 H) 1.18 - 1.25 (m, 3 H) 1.31 - 1.59 (m, 8 H) 1.63 (d, *J*=0.75 Hz, 4 H) 2.03 (s, 4 H) 2.27 - 2.58 (m, 4 H) 2.71 - 2.86 (m, 3 H) 3.10 - 3.24 (m, 2 H) 3.71 - 3.82 (m, 1 H) 3.89 (d, *J*=6.78 Hz, 2 H) 4.89 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.01 (d, *J*=9.29 Hz, 1 H) 5.50 - 5.65 (m, 3 H) 6.05 (s, 1 H) 6.12 - 6.28 (m, 1 H)	761.73

Síntesis de los Compuestos 163-174

Síntesis del Compuesto 163

Esquema 30.

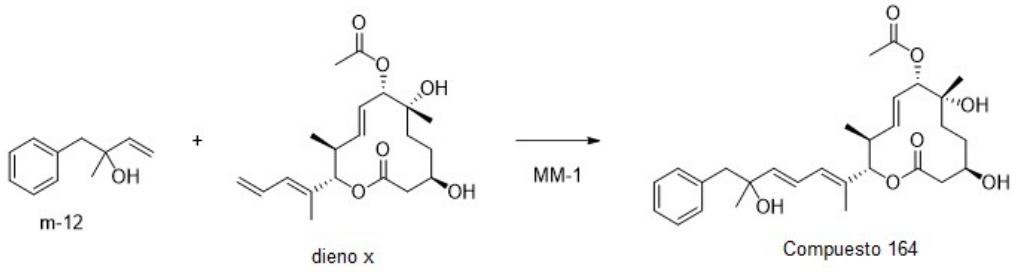


Etapa MM-1: A una mezcla del macrólido dieno x (15 mg, 0.041 mmol, 1.0 equiv.) y el alcohol alílico disponible comercialmente m-12 (3.0 equiv.) en diclorometano (0.014 M) se le añadió el catalizador de Hoveyda-Grubbs II (0.1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora, o hasta que la reacción se determinó completa por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano:acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el **Compuesto 163** del título (12.6 mg, 59 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0.90(d, J=6.4 Hz, 3 H) 1.21(s, 3 H) 1.23 - 1.47(m, 5 H) 1.48 - 1.74(m, 4 H) 1.77(s, 3 H) 1.79 - 1.94(m, 2 H) 2.10(s, 3 H) 2.47 - 2.74(m, 5 H) 3.54(d, J=10.4 Hz, 1 H) 3.75(s a, 1 H) 5.09(d, J=8.8 Hz, 1 H) 5.18(d, J=10.8 Hz, 1 H) 5.58 - 5.72(m, 2 H) 5.86(d, J=15.2 Hz, 1 H) 6.13(d, J=10.8 Hz, 1 H) 6.48(dd, J= 15.2, 10.8 Hz, 1 H) 7.10 - 7.22(m, 3 H) 7.23-7.31(m, 2 H).
Datos de LCMS (ES+) M+Na 537.3.

El intermedio dieno **x** se preparó como se ha informado previamente (R. M. Kanada y D. Ito et. al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 4350-4355).

Síntesis del Compuesto 164

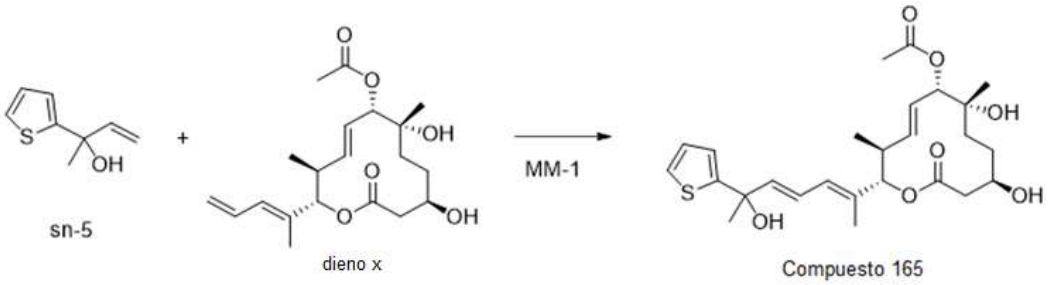
Esquema 31.



El **Compuesto 164** del título (6.8 mg, 61 %) se preparó a partir de alcohol alílico disponible comercialmente m-12 (6.0 equiv.) y el macrólido dieno x (8.4 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv.) de una manera análoga a la descrita para la etapa MM-1. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0.80 - 0.95(m, 3 H) 1.15-1.46(m, 5 H) 1.60 - 1.78(m, 9 H) 1.90 (s, 1 H) 2.10 (s, 3 H) 2.45 - 2.67 (m, 3 H) 3.51 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 3.76 (s a, 1 H) 5.09 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 5.17 (d, J=10.4 Hz, 1 H) 5.57 - 5.71 (m, 2 H) 6.06 (d, J=14.8 Hz, 1 H) 6.14 (d, J=10.0 Hz, 1 H) 6.50 (ddd, J=15.2, 10.8, 8.4 Hz, 1 H) 7.21 - 7.30 (m, 1 H) 7.31 - 7.39 (m, 2 H) 7.40 - 7.49 (m, 2 H). LCMS datos (ES+) M+Na 509.3.

Síntesis del Compuesto 165

Esquema 32.

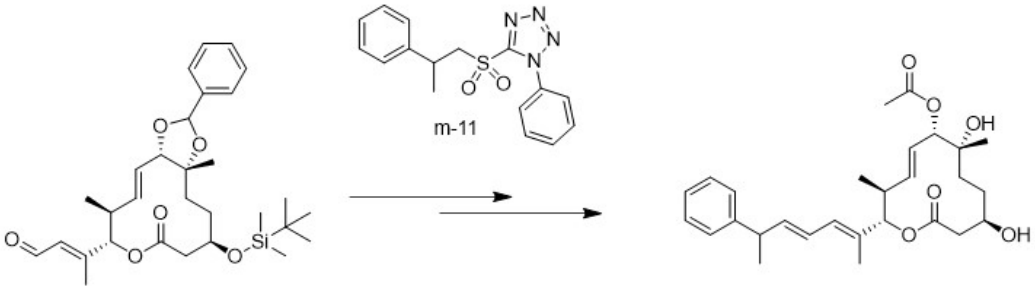


El **Compuesto 165** del título (5.3 mg, 46 %) se preparó a partir de tiofeno disponible en el mercado **sn-5** (29.9mg, 0.194mmol, 8.3 equiv.) y el macrólido dieno **x** (8.6mg, 0.0235mmol, 1.0 equiv.) de una manera análoga a la descrita para MM-1. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.82 - 0.98 (m, 3 H) 1.15 - 1.44 (m, 8 H) 1.47 - 1.88 (m, 5 H) 1.99 - 2.26 (m, 5 H) 2.44 - 2.74 (m, 3 H) 3.44 - 3.61 (m, 1 H) 3.75

(s a, 1 H) 5.02 - 5.26 (m, 2 H) 5.53 - 5.75 (m, 2 H) 6.00 - 6.22 (m, 2 H) 6.47 - 6.63 (m, 1 H) 6.89 - 7.03 (m, 2 H) 7.17 - 7.35 (m, 1 H). LCMS datos (ES+) M+Na 515.1.

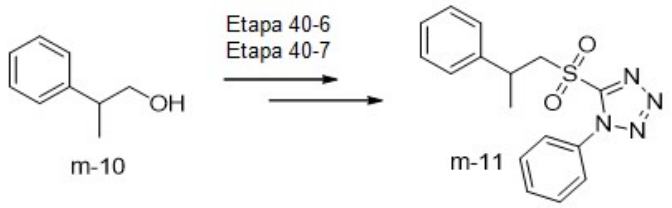
Síntesis del Compuesto 166

Esquema 33.



El **Compuesto 166** del título se preparó de manera análoga a la reacción descrita previamente de fragmentos Julia con aldehídos. El intermedio del macrólido aldehído sn-1 se preparó como se ha informado previamente (R. M. Kanada y D. Ito et. al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4350-4355). El intermedio de sulfona m-11 se preparó de la siguiente manera.

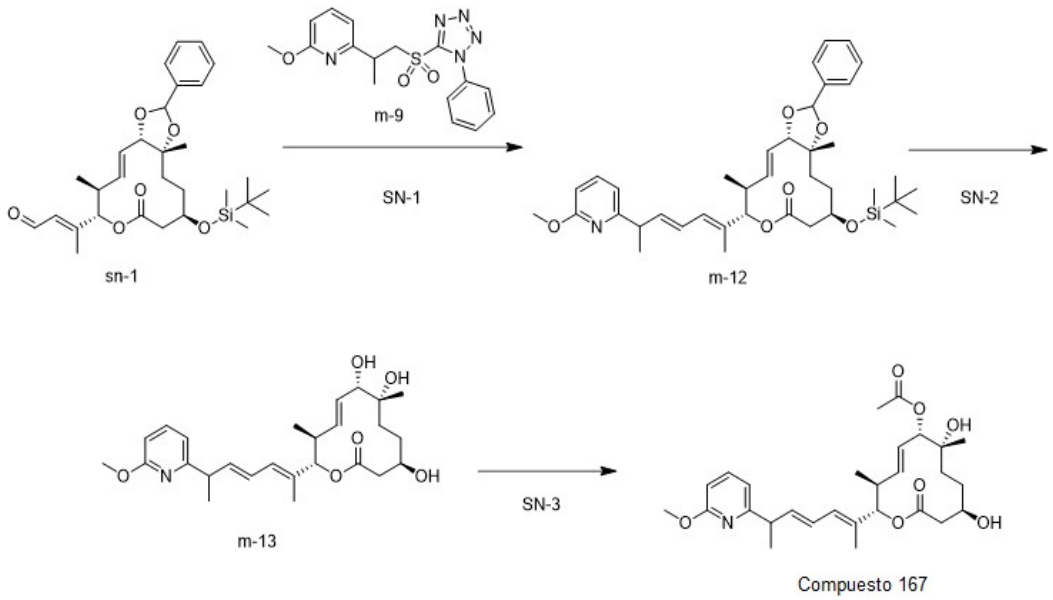
Esquema 33.



El intermedio de sulfona m-11 (48 mg, 22 % en 2 etapas) se preparó a partir del alcohol disponible comercialmente m-10 de una manera análoga a la descrita en el Esquema 23. Datos de LCMS (ES+) M+Na 319.06.

Síntesis del Compuesto 167

Esquema 34.

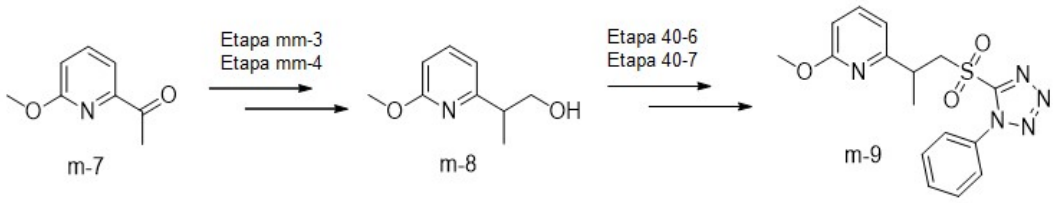


El producto de acoplamiento m-12 (62 mg, 99 %) se preparó a partir del aldehído sn-1 (50 mg, 0.095 mmol, 1.0 equiv.) y sulfona m-9 (2.5 equiv.) de una manera análoga a la descrita para la etapa SN-1. Datos de LCMS (ES+) M+Na 684.31. Se preparó triol m-13 (21mg, 49 %) de una manera análoga a la descrita para la etapa SN-2.

El **Compuesto 167** del título (2.8 mg, 12%) se preparó a partir de triol m-13 de una manera análoga a la descrita para la etapa SN-3. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0.80 - 0.95(m, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.24 - 1.73 (m, 8 H) 1.74 (s, 3 H) 2.09 (s, 3 H) 2.42 - 2.67 (m, 3 H) 3.48 - 3.62 (m, 2 H) 3.74 (s a, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 5.08 (d, J=8.40 Hz, 1 H) 5.16 (d, J=10.40 Hz, 1 H) 5.57 - 5.70 (m, 2 H) 5.99 - 6.07 (m, 1 H) 6.11 (d, J=10.80 Hz, 1 H) 6.25 - 6.34 (m, 1 H) 6.54 (d, J=7.20 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=7.20 Hz, 1 H) 7.48 (t, J=8.00 Hz, 1 H). LCMS datos (ES+) M+Na 524.2.

El intermedio de sulfona m-9 se preparó de la siguiente manera.

Esquema 35.

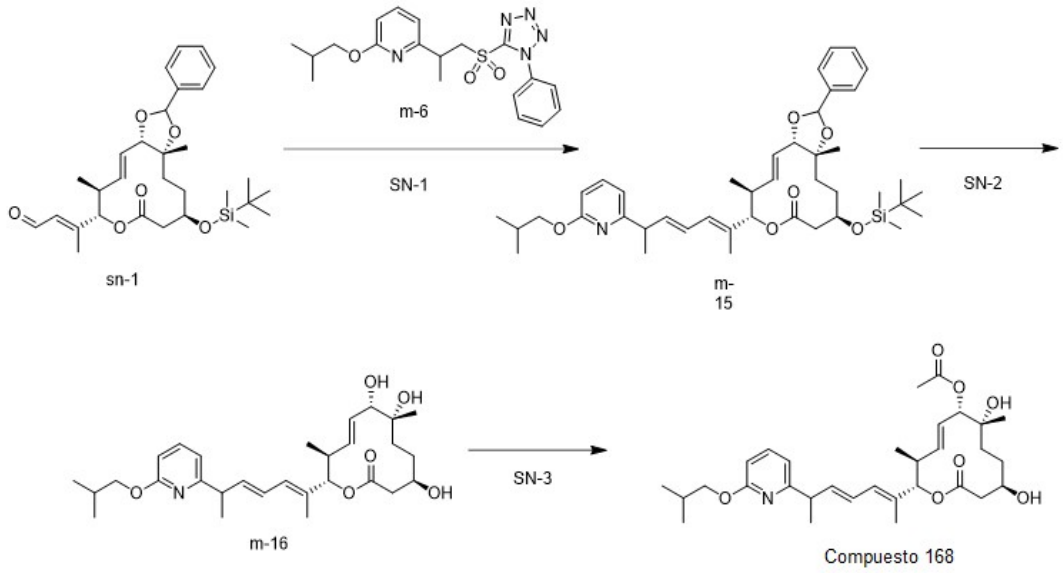


El Compuesto m-8 (426 mg, 63 % en 2 etapas) se preparó de una manera análoga a la descrita para la etapa mm-3 y la etapa mm-4. Datos de LCMS (ES+) M+Na 189.95.

El Compuesto m-9 (490 mg, 65 % en 2 etapas) se preparó de una manera análoga a la descrita en el Esquema 23. Datos de LCMS (ES+) M+Na 381.98.

Síntesis del Compuesto 168

Esquema 36.



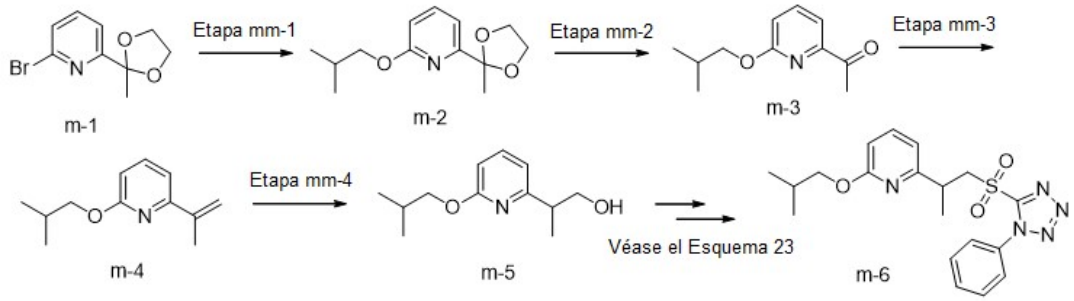
El producto de acoplamiento m-15 (35 mg, 52%) se preparó a partir del aldehído sn-1 (50 mg, 0.095 mmol, 1.0 equiv.) y sulfona m-6 (2.0 equiv.) de una manera análoga a la descrita para la etapa SN-1. Datos de LCMS (ES+) M+Na 726.40. Se preparó triol m-16 (11 mg, 45 %) de una manera análoga a la descrita para la etapa SN-2.

El **Compuesto 168** del título (9.4 mg, 75 %) se preparó a partir de m-16 de una manera análoga a la descrita para la etapa SN-3. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0.84 - 0.94

(m, 3 H) 1.00 (s, 3 H) 1.02 (s, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.22 - 1.44 (m, 5 H) 1.49 - 1.59 (m, 1 H) 1.64 - 1.76 (m, 4 H) 2.04 - 2.12 (m, 5 H) 2.46 - 2.66 (m, 3 H) 3.49 - 3.58 (m, 2 H) 3.68 - 3.80 (m, 1 H) 4.04 - 4.09 (m, 2 H) 5.08 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 5.16 (d, J=11.2 Hz, 1 H) 5.57 - 5.70 (m, 2 H) 5.98 - 6.06 (m, 1 H) 6.11 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 6.25 - 6.34 (m, 1 H) 6.53 (dd, J=8.4, 4.0 Hz, 1 H) 6.67 (dd, J=7.2, 4.0 Hz, 1 H) 7.46 (t, J=7.6 Hz, 1 H).

El intermedio de sulfona m-6 se preparó como se describe a continuación.

Esquema 37.



Etapa mm-1: Una solución de isobutanol (1.2 equiv.) en DME (2 ml) se añadió a una suspensión de terc-butóxido de potasio (1.3 equiv.) en DME (3 ml, conc. final 0.41 M) a temperatura ambiente. Después de agitarse a 50 °C durante 30 minutos, se añadió bromopiridina m-1 (0.5 g, 2.05 mmol, 1.0 equiv.) a la mezcla. Después de agitarse a reflujo durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con agua y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto m-2 (0.49 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa mm-2: A una solución de dioxolan m-2 (0.49 g, 2.05 mmol, 1.0 equiv.) en THF (0.27 M) se le añadió ácido clorhídrico 5 N (6.1 equiv.). Después de agitarse a

temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se inactivó con una solución 5 N de hidróxido de sodio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto m-3 (0.39g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa mm-3: A una suspensión de yoduro de metiltrifenilfosfonio (1.3 equiv.) en THF (0.2 M) a 0 °C se le añadió gota a gota n-butil litio (1.3 equiv., solución en n-hexano). La reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos. A continuación, se añadió gota a gota una solución de piridin metil cetona m-3 (0.39 g, 2 mmol, 1.0 equiv.) en THF. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con agua y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano:acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado m-4 (0.35g, 91 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 1.01 (d, J=6.8 Hz, 6 H) 2.06-2.17 (m, 1 H) 2.17 (s, 3 H) 4.11 (d, J=6.4 Hz, 2 H) 5.23 (s, 1 H) 5.97 (s, 1 H) 6.62 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 6.99 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.52 (dd, J=8.0, 7.6 Hz, 1 H).

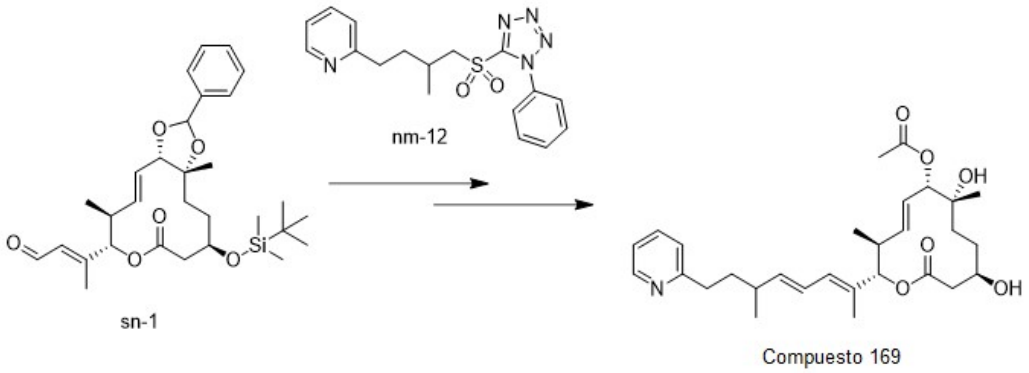
Etapa mm-4: A una solución de olefina m-4 (0.35 g, 1.82 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (0.18 M) a 0 °C se le añadió 9-BBN (2.5 equiv., solución en hexano). La reacción se agitó a 50 °C durante 4.5 horas. Después del enfriamiento a 0 °C, la reacción se interrumpió con agua, una solución 5 N de hidróxido de sodio (4.0 equiv.) y una solución acuosa al 30 % de peróxido ácido (4.0 equiv.). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se extrajo

con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano:acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado m-5 (0.26 g, 68 %). Datos de LCMS (ES+) M+Na 232.02.

El intermedio deseado m-6 (315 mg, 63 % en 2 etapas) se preparó de una manera análoga a la descrita para el Esquema 23. Datos de LCMS (ES+) M+Na 402.08.

Síntesis del Compuesto 169

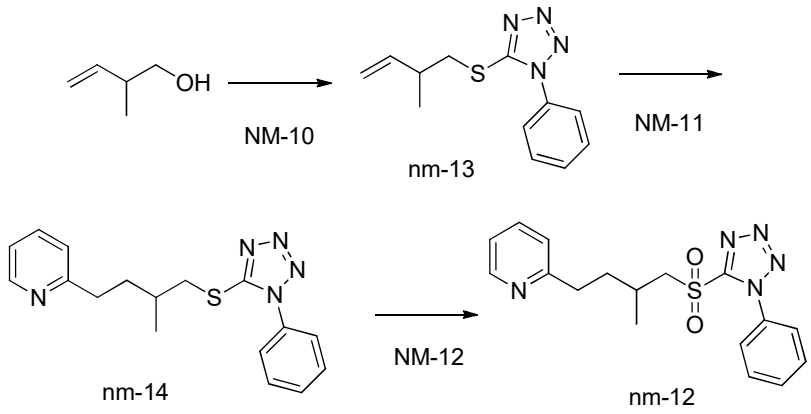
Esquema 38.



El **compuesto 169** del título (0.30 mg, 0.8 % en 3 etapas) se preparó a partir del aldehído sn-1 (40.0 mg, 0.076 mmol, 1.00 equiv.) y nm-12 (1.81 equiv.) de una manera análoga a la descrita para la etapa SN-1, SN-2 y SN-3. MS (ES+): 522.16 ($M+Na^+$).

El intermedio de sulfona nm-12 se preparó de la siguiente manera.

Esquema 39.



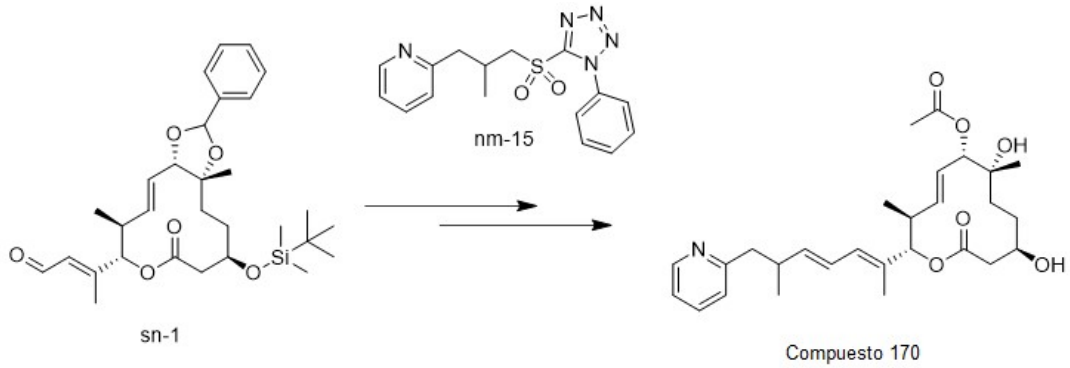
La etapa NM-10: nm-13 (600 mg) se preparó a partir de 2-metil-3-buten-1-ol (200 mg, 2.32 mmol, 1.00 equiv.) de una manera análoga a la descrita en el Esquema 23. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1.16 – 1.81(m, 3H) 2.65 – 2.72(m, 1 H) 3.40 – 3.43(m, 2 H) 5.03 – 5.11(m, 2 H) 5.71 – 5.80(m, 1 H) 7.27 – 7.35(m, 1 H) 7.51 – 7.59(m, 4 H).

Etapa NM-11: Se añadió gota a gota 9-BBN (3.00 equiv., solución 0.4 M en THF) a una solución de nm-13 (300 mg, 1.22 mmol, 1.00 equiv.) en THF (2.5 ml) a 0 °C en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Esta mezcla se añadió a una solución de 2-bromopiridina (1.20 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0.20 equiv.) y carbonato de potasio (4.00 equiv.) en dimetilformamida (4.00 ml) y agua destilada (1.50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado nm-14 junto con un subproducto (254 mg). El producto en bruto nm-14 (254 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

La etapa NM-12: nm-12 (49.0 mg, 11 % en 2 etapas) se preparó a partir de nm-14 (254 mg, 0.78 mmol, 1.00 equiv.) de una manera análoga a la descrita para el Esquema 23. MS (ES+): 379.90 ($M+Na^+$).

Síntesis del Compuesto 170

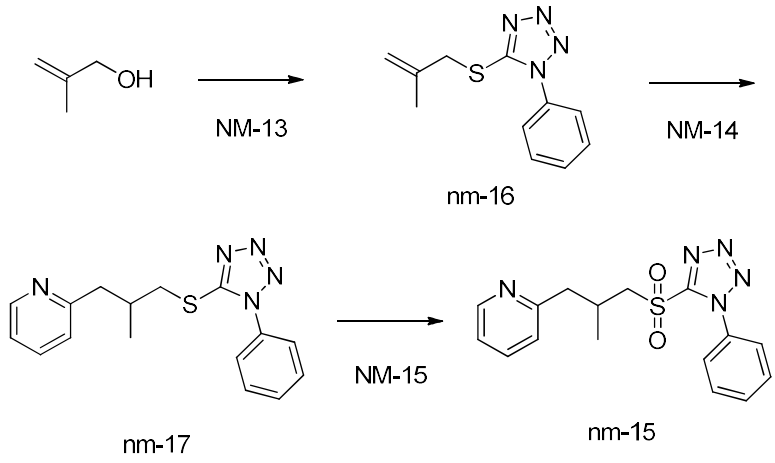
Esquema 40.



El **compuesto 170** del título (5.44 mg, 13 % en 3 etapas) se preparó a partir de aldehído sn-1 (40.0 mg, 0.085 mmol, 1.00 equiv.) y nm-15 (1.72 equiv.) de una manera análoga a la descrita para la etapa SN-1, SN-2 y SN-3. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0.86 - 0.89 (m, 3 H) 1.03 (d, J=6.40 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.24 - 1.41 (m, 2 H) 1.51 - 1.61 (m, 2 H) 1.68 (s, 3 H) 2.09 (s, 3 H) 2.47 - 2.54 (m, 2 H) 2.60 - 2.63 (m, 1 H) 2.69 - 2.88 (m, 3 H) 3.55 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 3.71 – 3.82 (m, 1 H) 5.09 (d, J=9.2 Hz, 1 H) 5.14 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 5.58 - 5.67 (m, 2 H) 5.69 - 5.77 (m, 1 H) 6.03 - 6.06 (m, 1 H) 6.12 - 6.20 (m, 1 H) 7.08 – 7.12 (m, 2 H) 7.55 – 7.60 (m, 1 H) 8.54 – 8.5 (m, 1 H). MS(ES+): 508.07($M+Na^+$).

El intermedio de sulfona nm-15 se preparó de la siguiente manera.

Esquema 41.



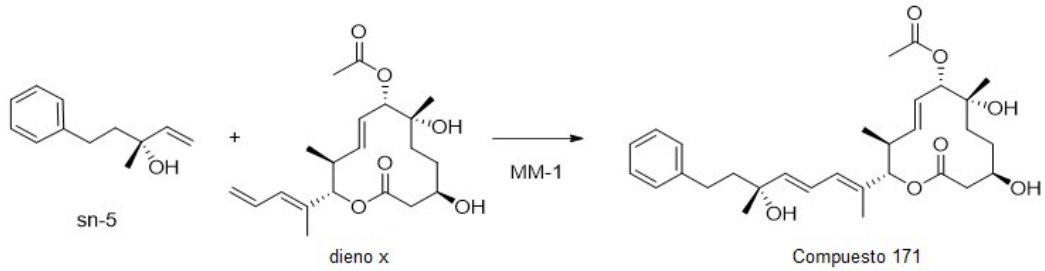
La etapa NM-13: nm-16 (2.84 g, 88 %) se preparó a partir de alcohol metalílico (1.00 g, 13.9 mmol, 1.00 equiv.) de una manera análoga a la descrita para la etapa N.° 40-6. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1.84 (s, 3H) 4.05 (s, 2 H) 4.94 – 4.96 (m, 1 H) 5.09 – 5.10 (m, 1 H) 7.54 – 7.59 (m, 5 H).

La etapa NM-14: nm-17 (150 mg, 56 %) se preparó a partir de nm-16 (200 mg, 0.861 mmol, 1.00 equiv.) de una manera análoga a la descrita para la etapa NM-11. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1.01 (d, J=6.80 Hz, 3 H) 2.52 – 2.57 (m, 1H) 2.72 – 2.78 (m, 1 H) 2.97 – 3.02 (m, 1 H) 3.37 – 3.42 (m, 1 H) 3.49 – 3.54 (m, 1 H) 7.11 – 7.16 (m, 2 H) 7.52 – 7.66 (m, 6 H) 8.52 – 8.54 (m, 1 H).

La etapa NM-15: nm-15 (50.0 mg, 30%) se preparó a partir de nm-17 (150 mg, 0.482 mmol, 1.00 equiv.) de una manera análoga a la descrita para el Esquema 23. MS (ES+): 365.92 ($M+Na^+$).

Síntesis del Compuesto 171

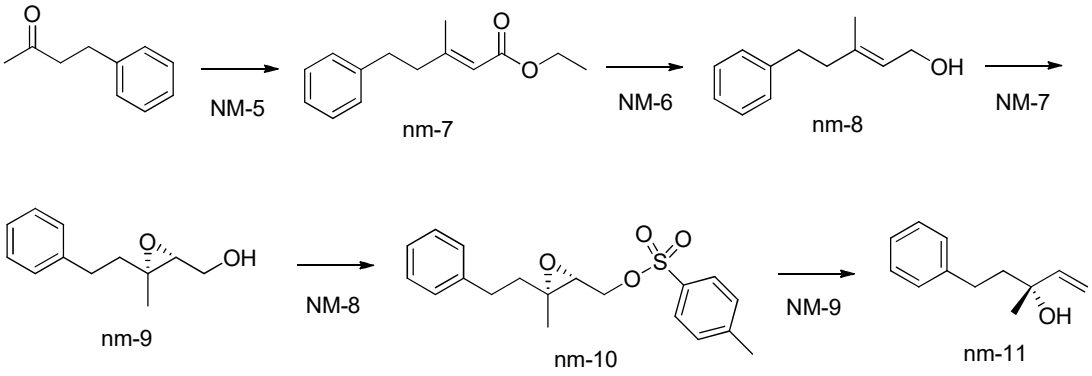
Esquema 42.



El **Compuesto 171** del título (2.37 mg, 11.3 %) se preparó a partir de dieno x (15 mg, 0.041 mmol, 1.0 equiv.) y sn-5 (3.00 equiv.) de una manera análoga a la descrita para la etapa MM-1. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0.91 (d, J=6.80 Hz, 3 H) 1.22 (s, 3 H) 1.37 (s, 3 H) 1.22 - 1.58 (m, 4 H) 1.68 – 1.74 (m, 1 H) 1.78 (s, 3 H) 1.81 – 1.90 (m, 1 H) 2.08 (s a, 1 H), 2.10 (s, 3 H) 2.50 – 2.57 (m, 2 H), 2.59 – 2.69 (m, 3 H) 3.52 (d, J=10.8 Hz, 1 H), 3.73 - 3.76 (m, 1 H) 5.09 (d, J=9.20 Hz, 1 H) 5.18 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 5.59 - 5.71 (m, 1 H) 5.86 (d, J=15.2 Hz, 1 H) 6.13 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 6.47 (d, J=15.2 Hz, 1 H) 6.49 (d, J=15.2 Hz, 1 H) 7.18-7.19 (m, 2 H) 7.25-7.29 (m, 3 H). MS(ES+): 537.2 ($M+Na^+$).

El intermedio alcohol alélico nm-11 se preparó como se describe de la siguiente manera.

Esquema 43.



Etapa NM-5: A una solución agitada del fosfonoacetato de trietilo (1.30 equiv.) en THF (0.673 M) se le añadió hidruro de sodio (1.50 equiv., >60 % de pureza) a 0 °C en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 60 min. Se añadió bencilacetona (3.00 g, 20.2 mmol, 1.00 equiv.) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado nm-7 (4.30 g, 98 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1.26 – 1.29 (m, 3 H) 2.21 (s, 3 H) 2.42 – 2.46 (m, 2 H) 2.76 – 2.81 (m, 4 H) 4.12 – 4.17 (m, 2 H) 5.69 (s, 3 H) 7.16 – 7.31 (m, 5 H).

Etapa NM-6: A una solución agitada de nm-7 (4.30 g, 19.7 mmol, 1.00 equiv.) en tolueno (0.281 M) se le añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (2.20 equiv., solución 1.02 M en tolueno) a -78 °C en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, tartrato de potasio y sodio sat., acetato de etilo, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado nm-8 (1.75 g, 50%). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1.72 (s, 3 H) 2.30 – 2.34 (m, 2 H) 2.71 – 2.76 (m, 2 H) 4.12 – 4.13 (m, 2 H) 5.38 – 5.43 (m, 1 H) 5.69 (s, 3 H) 7.16 – 7.30 (m, 5 H).

Etapa NM-7: A una solución de isopropóxido de titanio (1.20 equiv.) y 4 Å de tamices moleculares (1.00 g) en diclorometano (10 ml) se le añadió D-tartrato de (-)-dietilo

(1.50 equiv.) en diclorometano (2.0 ml) a -20 °C en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 10 min. Se añadió nm-8 (1.75 g, 9.93 mmol, 1.00 equiv.) en diclorometano (2.0 ml) a la mezcla de reacción a -20 °C. La mezcla de reacción se enfrió a -30 °C, y se añadió hidroperóxido de terc-butilo (2.00 equiv., solución 6.0 M en nonano) en diclorometano (1.0 ml, conc. final 0.66 M) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 60 min. Se añadió una solución de agua (20 ml), sulfato de hierro heptahidrato (1.43 equiv.) y ácido D-(-)-tartárico (12.0 equiv.) a la mezcla de reacción, después se agitó a 0 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Se añadió una solución acuosa 1 N de NaOH (10 ml) a la capa orgánica, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió agua a la mezcla. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar la mezcla del producto deseado nm-9 y D-tartrato de (-)-dietilo. El producto en bruto nm-9 (1.90 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

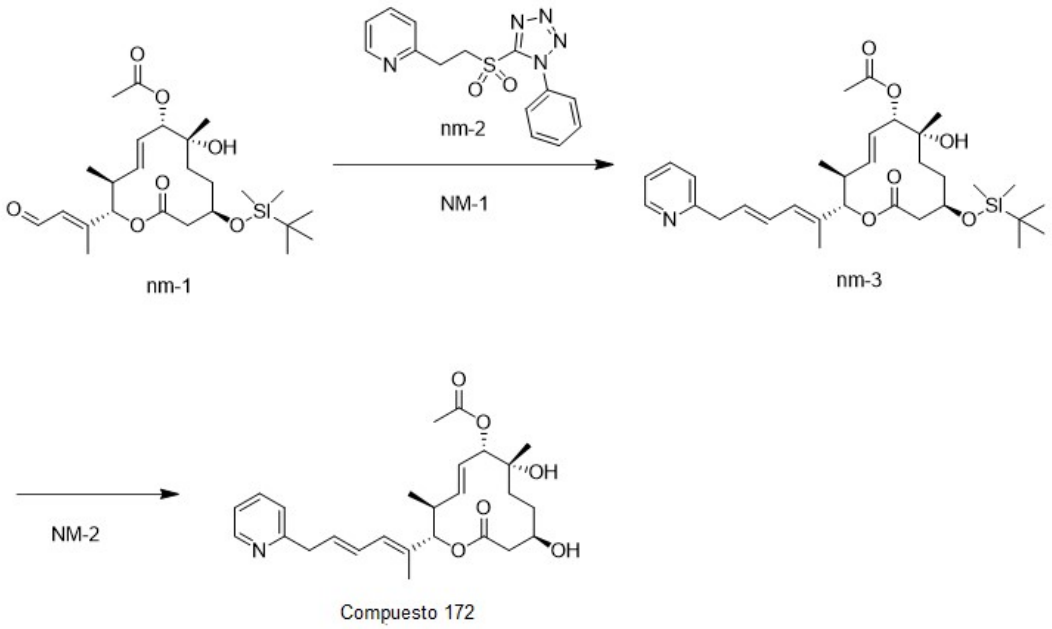
Etapa NM-8: Una mezcla del producto en bruto nm-9 (1.90 g, 9.88 mmol, 1.00 equiv.), cloruro de p-toluenosulfonilo (2.00 equiv.) y trietilamina (5.00 equiv.) en diclorometano (15 ml, 0.659 M) se agitó a temperatura ambiente durante 60 min en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo

como eluyente) para proporcionar el producto deseado nm-10 con subproducto (3.80 g). El producto en bruto nm-10 (3.80 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa NM-9: Se añadió yoduro de sodio (4.00 equiv.) a una mezcla del producto en bruto nm-10 (1.00 g, 2.89 mmol, 1.00 equiv.) en THF (20 ml, 0.145 M) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 60 min. Después de no detectar más nm-10 por TLC, se añadió un par de cinc-cobre (5.00 equiv.) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a reflujo ta durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Celite®, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado nm-11 (249 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1.35 (s, 3H) 1.82 – 1.89 (m, 2 H) 2.62 – 2.69 (m, 2 H) 5.10 – 5.13 (m, 1 H) 5.25 – 5.29 (m, 1 H) 5.94 – 6.01 (m, 1 H) 7.16 – 7.30 (m, 5 H).

Síntesis del Compuesto 172

Esquema 44.



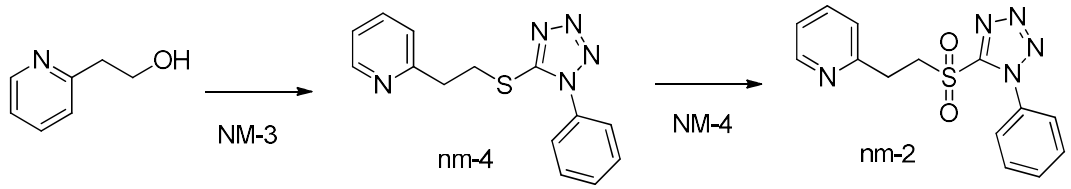
Etapa NM-1: A una solución agitada de nm-2 (50.0 mg, 0.159 mmol, 1.52 equiv.) en THF (2.00 ml) a -78 °C en una atmósfera de N_2 se le añadió lentamente KHMDS (1.60 equiv., solución 0.50 M en tolueno). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 60 minutos. Se añadió lentamente el aldehído nm-1 (50.0 mg, 0.104 mmol, 1.0 equiv.) en THF (1.00 ml, conc. final 0.035 M) a -78 °C. A la misma temperatura, la mezcla de reacción se agitó durante 60 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado nm-3 (32.0 mg, 54 %).

Etapa NM-2: A una solución agitada de nm-3 (18.0 mg, 0.032 mmol, 1.0 equiv.) en THF (0.032 M) se le añadió lentamente fluoruro de tetrabutilamonio (2.00 equiv., solución 1.00 M en THF) a temperatura ambiente en una

atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (2.00 equiv., solución 1.00 M en THF) a la mezcla de reacción, y a continuación, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice preparativa (solo acetato de etilo) para proporcionar el **Compuesto 172** del título (3.57 mg, 25 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0.89 (d, J=6.80 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.22 - 1.70 (m, 4 H) 1.74 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 2.48 - 2.64 (m, 3 H) 3.48 - 3.62 (m, 1 H) 3.65 (d, J=6.80 Hz, 2 H) 3.72 – 3.78 (m, 1H) 5.08 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 5.16 (d, J=10.40 Hz, 1 H) 5.57 - 5.70 (m, 2 H) 5.94 - 6.02 (m, 1 H) 6.13 (d, J=11.2 Hz, 1 H) 6.34 - 6.41 (m, 1 H) 7.11 – 7.18 (m, 2H) 7.59 – 7.63 (m, 1 H) 8.53 – 8.55 (m, 1 H). MS(ES+): 480.18[M+Na$^+$].

El intermedio de aldehído nm-1 se preparó como se ha descrito previamente (R. M. Kanada y D. Ito et. al., *PCT Int. Appl*, 2007, documento WO2007043621), y el intermedio de sulfona nm-2 se preparó de la siguiente manera.

Esquema 45.



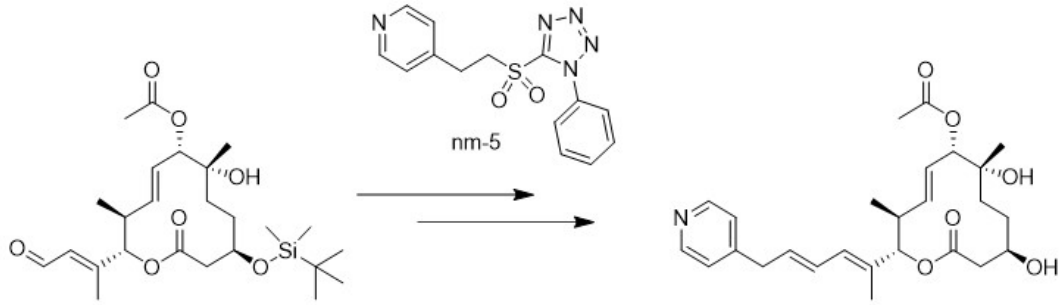
Etapa NM-3: El sulfuro nm-4 (2.03 g, 88 %) se preparó a partir de 2-(2-hidroxiletil)-piridina (1.00 g, 8.12 mmol, 1.00 equiv.) de una manera análoga a la descrita en el

Esquema 23. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 3.37-3.41 (m, 2 H) 3.81-3.86 (m, 2 H) 7.16 – 7.25 (m, 2 H) 7.52-7.66 (m, 6 H) 8.55-8.57 (m, 1 H), MS(ES+): 305.98[M+Na$^+$].

Etapa NM-4: La sulfona nm-2 (132 mg, 40 %) se preparó a partir de nm-4 (300 mg, 1.06 mmol, 1.00 equiv.) de una manera análoga a la descrita en el Esquema 23. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 3.46-3.50 (m, 2 H) 4.25-4.29 (m, 2 H) 7.16 – 7.24 (m, 2 H) 7.58-7.72 (m, 6 H) 8.49-8.50 (m, 1 H), MS(ES+): 337.90[M+Na$^+$].

Síntesis del Compuesto 173

Esquema 46.



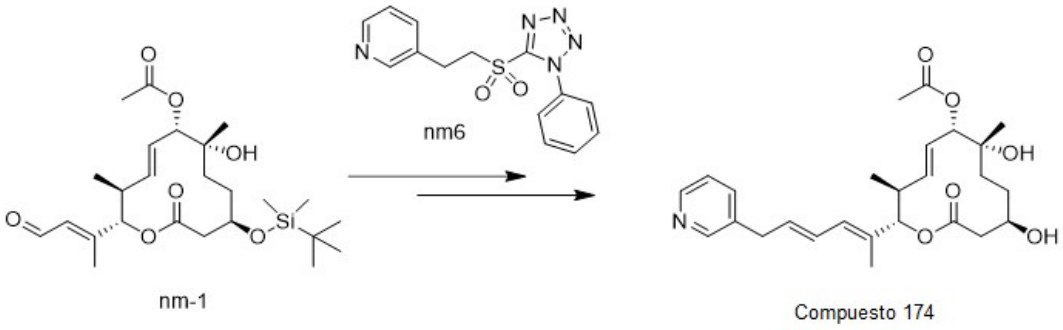
El **compuesto 173** del título (0.40 mg, 1.4 % en 2 etapas) se preparó a partir de nm-1 (30 mg, 0.062 mmol, 1.00 equiv.) y nm-5 (2.55 equiv.) de una manera análoga a la descrita para la etapas NM-1 y 2. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0.89 (d, J=6.80 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.22 - 1.81 (m, 4 H) 1.73 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 2.48 - 2.65 (m, 3 H) 3.44 - 3.52 (m, 3 H) 3.73 - 3.78 (m, 1H) 5.08 (d, J=9.20 Hz, 1 H) 5.16 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 5.58 - 5.71 (m, 2 H) 5.82 – 5.89 (m, 1 H) 6.10 – 6.13 (m, 1 H) 6.28 - 6.34 (m, 1 H) 7.11 – 7.13 (m, 2H) 8.50 – 8.52 (m, 2 H). MS(ES+): 480.18(M+Na$^+$).

El intermedio de sulfona nm-5 (357 mg, en bruto) se preparó a partir de 4-(2-hidroxil- etil)piridina (1.00 g, 8.12 mmol, 1.00 equiv.) de una manera análoga a la descrita para la etapa NM-3 y NM-4. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ:

3.29 - 3.33 (m, 2 H) 4.02 - 4.07 (m, 2 H) 7.22 - 7.23 (m, 2 H) 7.44 - 7.72 (m, 6 H) 8.59-8.60 (m, 1 H).

Síntesis del Compuesto 174

Esquema 47.

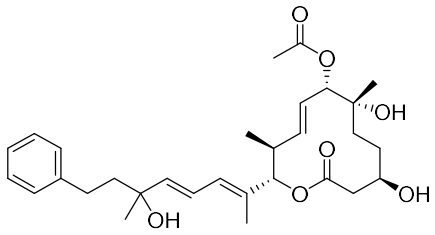


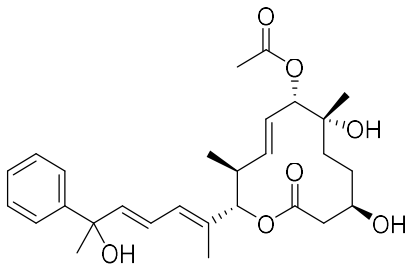
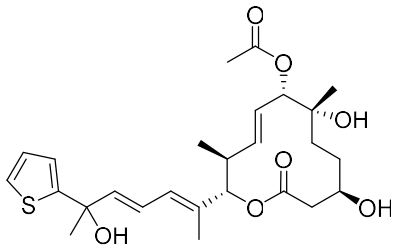
El Compuesto 174 del título (3.71 mg, 13.0% en 2 etapas) se preparó a partir de nm-1 (30 mg, 0.062 mmol, 1.00 equiv.) y nm-6 (2.55 equiv.) de una manera análoga a la descrita para la etapas NM-1 y NM-2. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0.89 (d, J=6.80 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.22 - 1.73 (m, 4 H) 1.73 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 2.48 - 2.65 (m, 3 H) 3.46 (d, J=6.80 Hz, 2 H) 3.51 (d, J=11.2 Hz, 1 H) 3.72 - 3.76 (m, 1H) 5.08 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 5.15 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 5.57 - 5.72 (m, 2 H) 5.83 – 5.90 (m, 1 H) 6.09 – 6.12 (m, 1 H) 6.26 - 6.32 (m, 1 H) 7.21 – 7.26 (m, 1H) 7.48 – 7.52 (m, 1 H) 8.45 – 8.48 (m, 2 H). MS(ES+): 480.18(M+Na$^+$).

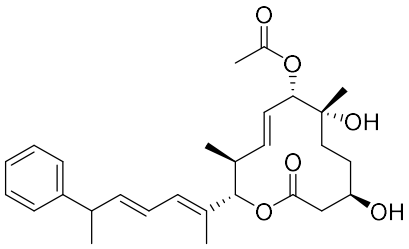
El intermedio de sulfona nm-6 (2.30 g, en bruto) se preparó a partir de 3-(2-hidroxiletil)-piridina (1.00 g, 8.12 mmol, 1.00 equiv.) de una manera análoga a la descrita para la etapa NM-3 y NM-4. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 3.28-3.34 (m, 2 H) 4.01-4.05 (m, 2 H) 7.25 – 7.31 (m, 2 H) 7.44-7.73 (m, 6 H) 8.55-8.56 (m, 1 H).

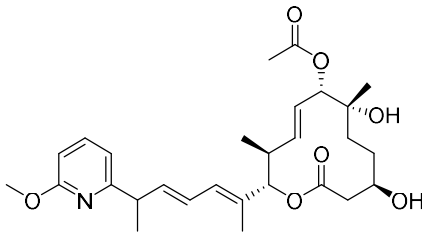
Tabla 9

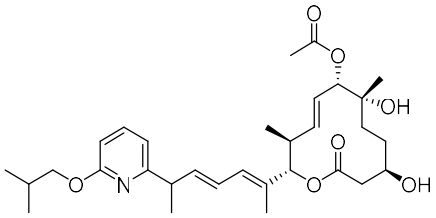
Compuestos 163 – 174

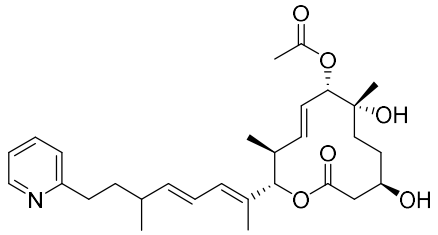
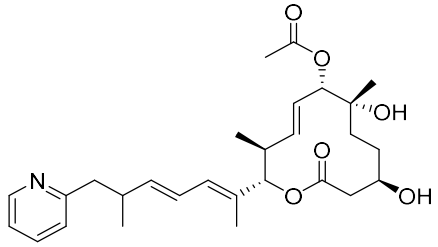
Estructura, Compuesto N.°, y Nombre químico	Datos de ^{1}H RMN	Datos de LCMS (ES+)
 163 acetato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E)-6-hidroxi-6-metil-8-fenilocta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0.90(d, J=6.4 Hz, 3 H) 1.21(s, 3 H) 1.23 - 1.47(m, 5 H) 1.48 - 1.74(m, 4 H) 1.77(s, 3 H) 1.79 - 1.94(m, 2 H) 2.10(s, 3 H) 2.47 - 2.74(m, 5 H) 3.54(d, J=10.4 Hz, 1 H) 3.75(sa, 1 H) 5.09(d, J=8.8 Hz, 1 H) 5.18(d, J=10.8 Hz, 1 H) 5.58 - 5.72(m, 2 H) 5.86(d, J=15.2 Hz, 1 H) 6.13(d, J=10.8 Hz, 1 H) 6.48(dd, J= 15.2, 10.8 Hz, 1 H) 7.10 - 7.22(m, 3 H) 7.23-7.31(m, 2 H)	537.3 ($M+Na^+$)

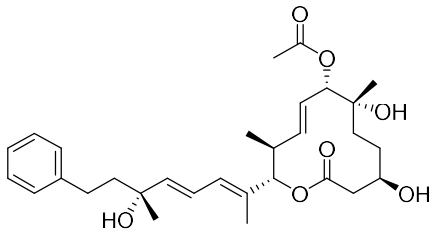
	 164 acetato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E)-6-hidroxi-6-fenilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0.80 - 0.95(m, 3 H) 1.15-1.46(m, 5 H) 1.60 - 1.78(m, 9 H) 1.90(s, 1 H) 2.1(s, 3 H) 2.45 - 2.67(m, 3 H) 3.51(d, J=10.8 Hz, 1 H) 3.76(sa, 1 H) 5.09(d, J=8.8 Hz, 1 H) 5.17(d, J=10.4 Hz, 1 H) 5.57 - 5.71(m, 2 H) 6.06(d, J=14.8 Hz, 1 H) 6.14(d, J=10.0 Hz, 1 H) 6.50(ddd, J=15.2, 10.8, 8.4 Hz, 1 H) 7.21 - 7.30(m, 1 H) 7.31 - 7.39(m, 2 H) 7.40 - 7.49(m, 2 H)	509.3 ($M+Na^+$)
	 165 acetato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-	1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0.82 - 0.98 (m, 3 H) 1.15 - 1.44 (m, 8 H) 1.47 - 1.88 (m, 5 H) 1.99 - 2.26 (m, 5 H) 2.44 - 2.74	515.1 ($M+Na^+$)

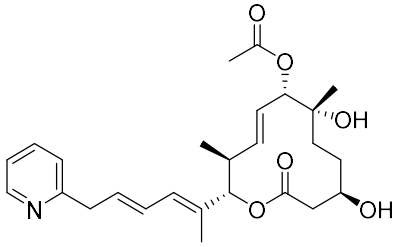
dihidroxi-2-[(2E,4E)-6-hidroxi-6-tiofen-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	(m, 3 H) 3.44 - 3.61 (m, 1 H) 3.75 (s a, 1 H) 5.02 - 5.26 (m, 2 H) 5.53 - 5.75 (m, 2 H) 6.00 - 6.22 (m, 2 H) 6.47 - 6.63 (m, 1 H) 6.89 - 7.03 (m, 2 H) 7.17 - 7.35 (m, 1 H)	
 166 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-fenilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0.82 - 0.95(m, 3H) 1.21(s, 3 H) 1.21 - 1.45(m, 5H) 1.48 - 1.59(m, 2 H) 1.63 - 1.78(m, 5 H) 2.09(s, 3 H) 2.45 - 2.68(m, 3 H), 3.54(c, J=7.2 Hz, 1 H), 3.75(s a, 1 H) 5.08(d, J=9.2 Hz, 1 H) 5.15(d, J=10.4 Hz, 1 H) 5.57 - 5.72(m, 2 H) 5.93(ddd, J=15.2, 7.2, 2.4 Hz, 1 H) 6.10(d, J=10.4 Hz, 1 H) 6.17 - 6.28(m,	493.2 ($M+Na^+$)

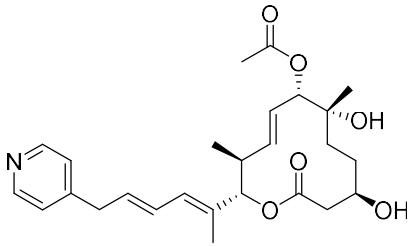
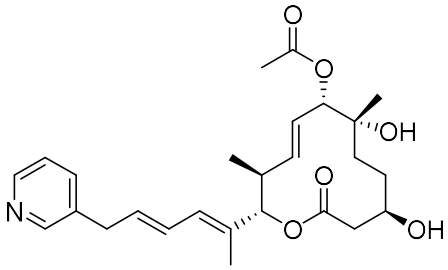
		1H) 7.16-7.32(m, 5 H)	
167	 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E)-6-(6-metoxipiridin-2-il)hepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0.80 - 0.95(m, 3 H) 1.21(s, 3 H) 1.24 - 1.73(m, 8 H) 1.74(s, 3 H) 2.09(s, 3 H) 2.42 - 2.67(m, 3 H) 3.48 - 3.62(m, 2 H) 3.74(s a, 1 H) 3.93(s, 3 H) 5.08(d, J=8.40 Hz, 1 H) 5.16(d, J=10.40 Hz, 1 H) 5.57 - 5.70(m, 2 H) 5.99 - 6.07(m, 1 H) 6.11(d, J=10.80 Hz, 1 H) 6.25 - 6.34(m, 1 H) 6.54(d, J=7.20 Hz, 1 H) 6.70(d, J=7.20 Hz, 1 H) 7.48(t, J=8.00 Hz, 1 H)	524.2 ($M+Na^+$)

	 168 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E)-6-[6-(2-metilpropoxi)piridin-2-il]hepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0.84 - 0.94(m, 3 H) 1.00(s, 3 H) 1.02(s, 3 H) 1.21(s, 3 H) 1.22 - 1.44(m, 5 H) 1.49 - 1.59(m, 1 H) 1.64 - 1.76(m, 4 H) 2.04 - 2.12(m, 5 H) 2.46 - 2.66(m, 3 H) 3.49 - 3.58(m, 2 H) 3.68 - 3.80(m, 1 H) 4.04 - 4.09(m, 2 H) 5.08(d, J=8.8 Hz, 1 H) 5.16(d, J=11.2 Hz, 1 H) 5.57 - 5.70(m, 2 H) 5.98 - 6.06(m, 1 H) 6.11(d, J=10.8 Hz, 1 H) 6.25 - 6.34(m, 1 H) 6.53(dd, J=8.4, 4.0 Hz, 1 H) 6.67(dd, J=7.2, 4.0 Hz, 1 H) 7.46(t, J=7.6 Hz, 1 H)	

 169 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E)-6-metil-8-piridin-2-ilocta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]		522.16 (M+Na$^+$)
 170 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E)-6-metil-7-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0.86 - 0.89(m, 3 H) 1.03(d, J=6.40 Hz, 3 H) 1.21(s, 3 H) 1.24 - 1.41(m, 2 H) 1.51 - 1.61(m, 2 H) 1.68(s, 3 H) 2.09(s, 3 H) 2.47 - 2.54(m, 2 H) 2.60 - 2.63(m, 1 H) 2.69 - 2.88(m, 3 H) 3.55(d, J=10.8 Hz, 1 H) 3.71 – 3.82 (m, 1 H) 5.09(d, J=9.2 Hz, 1 H) 5.14(d, J=10.8 Hz, 1 H) 5.58 - 5.67(m, 2	508.07 (M+Na$^+$)

		H) 5.69 - 5.77(m, 1 H) 6.03 - 6.06(m, 1 H) 6.12 - 6.20(m, 1 H) 7.08 – 7.12(m, 2 H) 7.55 – 7.60(m, 1 H) 8.54 – 8.55(m, 1 H)	
	 171 acetato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E,6R)-6-hidroxi-6-metil-8-fenilocta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0.91(d, J=6.80 Hz, 3 H) 1.22(s, 3 H) 1.37(s, 3 H) 1.22 - 1.58(m, 4 H) 1.68 – 1.74(m, 1 H) 1.78(s, 3 H) 1.81 – 1.90(m, 1 H) 2.08(s a, 1 H), 2.10(s, 3 H) 2.50 – 2.57(m, 2 H), 2.59 – 2.69 (m, 3 H) 3.52(d, J=10.8 Hz, 1 H), 3.73 - 3.76(m, 1 H) 5.09(d, J=9.20 Hz, 1 H) 5.18(d, J=10.8 Hz, 1 H) 5.59 - 5.71(m, 1 H) 5.86(d, J=15.2 Hz, 1 H) 6.13(d, J=10.8 Hz, 1 H) 6.47(d, J=15.2	537.2 ($M+Na^+$)

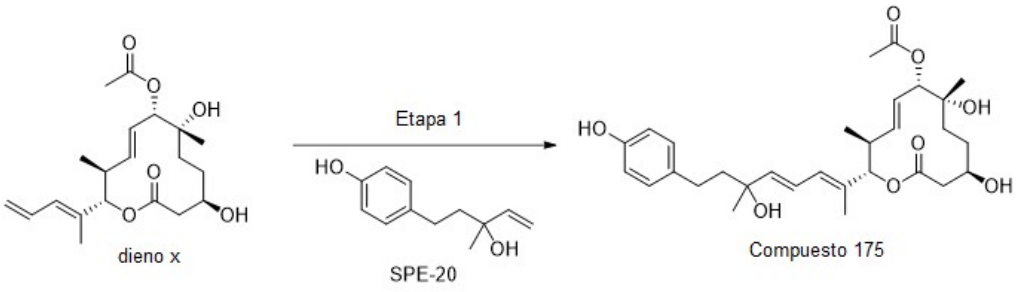
		Hz, 1 H) 6.49(d, J=15.2 Hz, 1 H) 7.18-7.19(m, 2 H) 7.25-7.29(m, 3 H)	
172	 acetato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-piridin-2-ilhexa-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0.89(d, J=6.80 Hz, 3 H) 1.21(s, 3 H) 1.22 - 1.70(m, 4 H) 1.74(s, 3 H) 2.10(s, 3 H) 2.48 - 2.64(m, 3 H) 3.48 - 3.62(m, 1 H) 3.65(d, J=6.80 Hz, 2 H) 3.72 - 3.78(m, 1H) 5.08(d, J=8.80 Hz, 1 H) 5.16(d, J=10.40 Hz, 1 H) 5.57 - 5.70(m, 2 H) 5.94 - 6.02(m, 1 H) 6.13(d, J=11.2 Hz, 1 H) 6.34 - 6.41(m, 1 H) 7.11 - 7.18(m, 2H) 7.59 - 7.63(m, 1 H) 8.53 - 8.55(m, 1 H)	480.18 ($M+Na^+$)

	 173 acetato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-piridin-3-ilhexa-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0.89(d, J=6.80 Hz, 3 H) 1.21(s, 3 H) 1.22 - 1.81(m, 4 H) 1.73(s, 3 H) 2.10(s, 3 H) 2.48 - 2.65(m, 3 H) 3.44 - 3.52(m, 3 H) 3.73 - 3.78(m, 1H) 5.08(d, J=9.20 Hz, 1 H) 5.16(d, J=10.8 Hz, 1 H) 5.58 - 5.71(m, 2 H) 5.82 – 5.89(m, 1 H) 6.10 - 6.13(m, 1 H) 6.28 - 6.34(m, 1 H) 7.11 – 7.13(m, 2H) 8.50 - 8.52(m, 2 H)	480.18 ($M+Na^+$)
	 174 acetato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-	1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0.89(d, J=6.80 Hz, 3 H) 1.21(s, 3 H) 1.22 - 1.73(m, 4 H) 1.73(s, 3 H) 2.10(s, 3 H) 2.48 - 2.65(m, 3 H)	480.18 ($M+Na^+$)

dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-piridin-4-ilhexa-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	3.46(d, J=6.80 Hz, 2 H) 3.51(d, J=11.2 Hz, 1 H) 3.72 - 3.76(m, 1H) 5.08(d, J=8.80 Hz, 1 H) 5.15(d, J=10.8 Hz, 1 H) 5.57 - 5.72(m, 2 H) 5.83 - 5.90(m, 1 H) 6.09 - 6.12(m, 1 H) 6.26 - 6.32(m, 1 H) 7.21 - 7.26(m, 1H) 7.48 - 7.52(m, 1 H) 8.45 - 8.48(m, 2 H)	

Protocolo para la síntesis del Compuesto 175

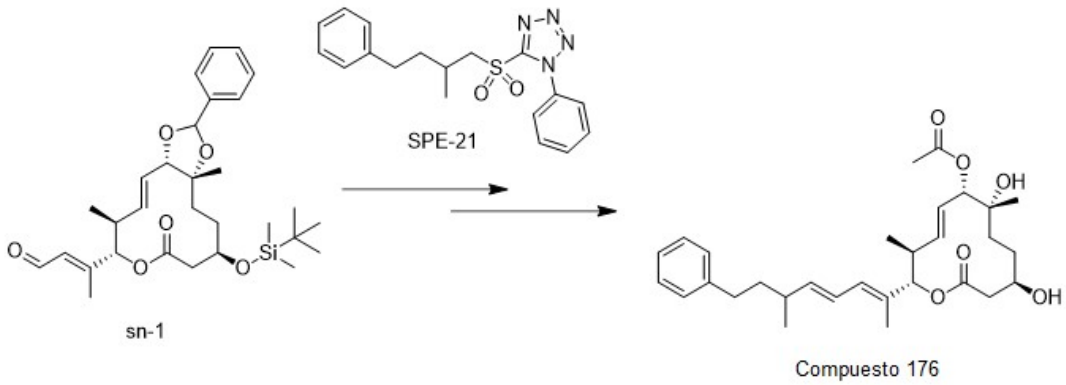
Esquema 48.



El **Compuesto 175** se sintetizó de manera análoga al Compuesto 163. MS (ES+): 553.35 $[M+Na]^+$.

Protocolo para la síntesis del Compuesto 176

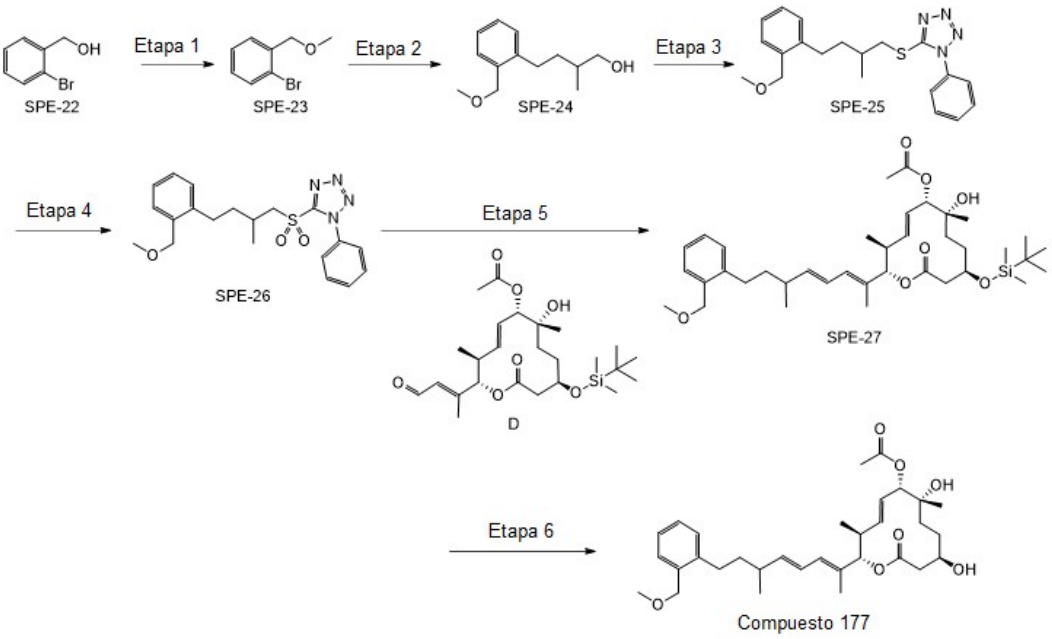
Esquema 49.



El Compuesto **176** se preparó a partir del aldehído **sn-1** (1 equiv.) y **SPE-21** (1.81 equiv.) de una manera análoga a la descrita para la etapa SN-1, SN-2 y SN-3. MS (ES+): 521.42 ($M+Na^+$).

Protocolo para la síntesis del Compuesto 177

Esquema 50.



Etapa 1: A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión de aceite al 55 % en aceite mineral, 10.7 mmol, 1 equiv.) en DMF (10 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de **SPE-22** (2.0g, 10.7 mmol, 1 equiv.) y se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió gota a gota

yodometano (2 ml, 32.1 mmol, 3 equiv.) y después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**SPE-23**, 997 mg, 4.96 mmol, 46 %).

Etapa 2: A una solución de 2-metilbut-3-en-1-ol (651 mg, 3.24 mmol, 1 equiv.) en THF (1.25 ml) se le añadió gota a gota 9-BBN (solución 0.5 M en THF, 11.6 ml, 5.8 mmol, 1.8 equiv.) a 0 °C. A continuación, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2.5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución mezclada previamente de **SPE-23** (651 mg, 3.24 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (189 mg, 0.232 mmol, 0.07) y carbonato de potasio (962 mg, 6.96 mmol, 2.14 equiv.) en DMF (24 ml) y H_2O (0.75 ml). La mezcla resultante se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase se separó y la capa orgánica se lavó con H^2O y salmuera, y después se secó sobre $MgSO_4$. El sólido se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Heptano/EtOAc = 75/25) para dar un producto (**SPE-24**, 368 mg, 1.77 mmol, 76 % de rendimiento).

Etapa 3: A una solución de **SPE-24** (368 mg, 1.77 mmol, 1 equiv.) en THF (4 ml) a 0 °C se le añadieron 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol (378 mg, 2.12 mmol, 1.2 equiv.), trifenilfosfina (557 mg, 2.12 mmol, 1.2 equiv.) y

azodicarboxilato de diisopropilo (452 mg, 2.12 mmol, 1.2 equiv.) y se agitó durante 3 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y H_2O. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**SPE-25**, 310 mg, 0.841 mmol, 48 %).

Etapa 4: A una solución de **SPE-26** (310 mg, 0.84 mmol, 1 equiv.) en etanol (3 ml) se le añadió una solución de molibdato de amonio tetrahidrato (104 mg, 0.084 mmol, 0.1 equiv.) en peróxido ácido (solución acuosa al 35 %, 1 ml, 12.6 mmol, 15 equiv.) a temperatura ambiente La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase se separó y la capa orgánica se lavó con H_2O, NaS_2O_3 ac. saturado, y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio. El sólido se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío.
El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Heptano/AcOEt = 2/1) para proporcionar el producto deseado (**SPE-27**, 236 mg, 0.589 mmol, 70 % de rendimiento).

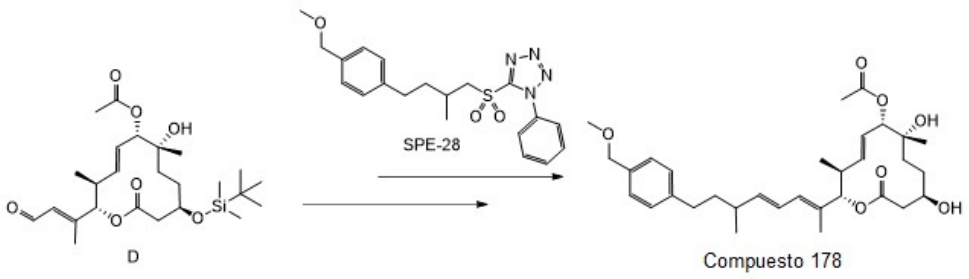
Etapa 5: A una solución de **SPE-27** (0.035 g, 0.087 mmol, 1.4 equiv.) en THF (3.0 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota KHMDS (0.5 M en solución de THF, 0.20 ml, 0.10 mmol, 1.6 equiv.) y la reacción se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadió gota a gota el aldehído **D** (0.030 g, 0.062 mmol, 1.0 equiv.) en THF (0.2 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 3 horas. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se

concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**SPE-27**, 0.024 g, 0.037 mmol, 59 %).

Etapa 6: A una solución de **SPE-27** (24.0 mg, 0.037 mmol, 1.0 equiv.) en THF (2.0 ml, 0.02 M) a temperatura ambiente se le añadió fluoruro de tributilamonio (solución 1.0 M de THF, 1.1 ml, 1.1 mmol, 30 equiv.) La reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se diluyó con acetato de etilo y H_2O. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptanos/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**Compuesto 177**, 6.8 mg, 0.012 mmol, 34 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO, d) δ: 0.90 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.24 - 1.38 (m, 3 H) 1.51 - 1.70 (m, 4 H) 1.74 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.27 (quin, J=6.8 Hz, 1 H) 2.49 – 2.66 (m, 5 H) 3.38 (s, 3H) 3.55 (d, J=10.8 Hz, 2 H) 3.73 - 3.78 (m, 1 H) 4.44 (s, 2 H) 5.08 - 5.19 (m, 2 H) 5.61 – 5.73 (m, 3 H) 6.09 – 6.26 (m, 2 H) 7.16 – 7.32 (m, 5 H). MS(ES+): 565.36 $[M+Na]^+$.

Protocolo para la síntesis del Compuesto 178

Esquema 51.

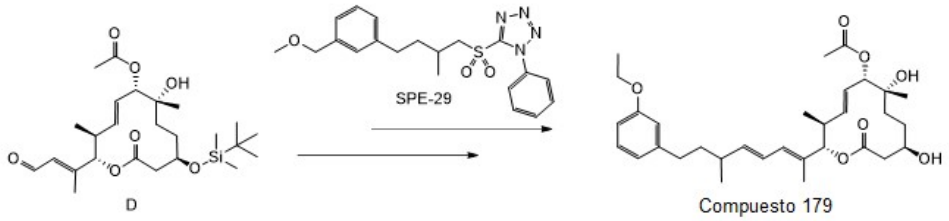


El **Compuesto 178** (12.3 mg, 36.4 % en 2 etapas) se preparó a partir del aldehído **D** (30.0 mg, 0.062 mmol, 1.00 equiv.) y la sulfona **SPE-28** (1.34 equiv.) de una manera

análoga a la descrita en el Compuesto 182. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO, d) δ: 0.90 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.24 - 1.41 (m, 3 H) 1.51 - 1.70 (m, 4 H) 1.73 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.20 – 2.24 (m, 1 H) 2.49 – 2.66 (m, 5 H) 3.38 (s, 3H) 3.56 (d, J=10.8 Hz, 2 H) 3.73 - 3.78 (m, 1 H) 4.42 (s, 2 H) 5.08 - 5.18 (m, 2 H) 5.63 – 5.70 (m, 3 H) 6.07 – 6.22 (m, 2 H) 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2 H) 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2 H). MS(ES+): 565.37 $[M+Na]^+$.

Protocolo para la síntesis del Compuesto 179

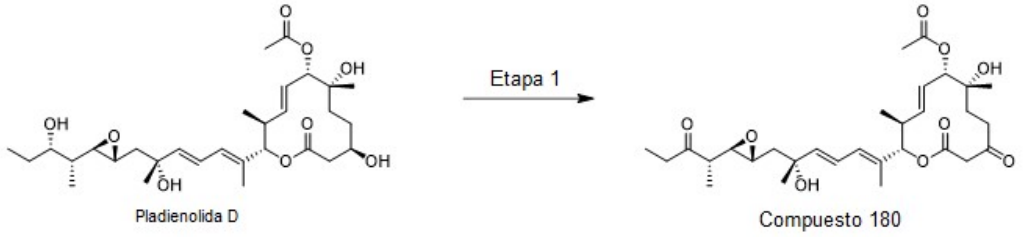
Esquema 52.



El **Compuesto 179** (11.5 mg, 34.1 % en 2 etapas) se preparó a partir del aldehído **D** (30.0 mg, 0.062 mmol, 1.00 equiv.) y la sulfona **SPE-29** (1.34 equiv.) de una manera análoga a la descrita en el **Compuesto 177**. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO, d) δ: 0.90 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.05 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.24 - 1.42 (m, 3 H) 1.52 - 1.72 (m, 4 H) 1.74 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 2.20 – 2.26 (m, 1 H) 2.50 – 2.66 (m, 5 H) 3.38 (s, 3H) 3.56 (dd, J=10.8, 3.2 Hz, 2 H) 3.72 - 3.78 (m, 1 H) 4.43 (s, 2 H) 5.08 - 5.18 (m, 2 H) 5.59 – 5.71 (m, 3 H) 6.08 – 6.23 (m, 2 H) 7.09 – 7.27 (m, 5 H). MS(ES+): 565.41 $[M+Na]^+$.

Protocolo para la síntesis del Compuesto 180

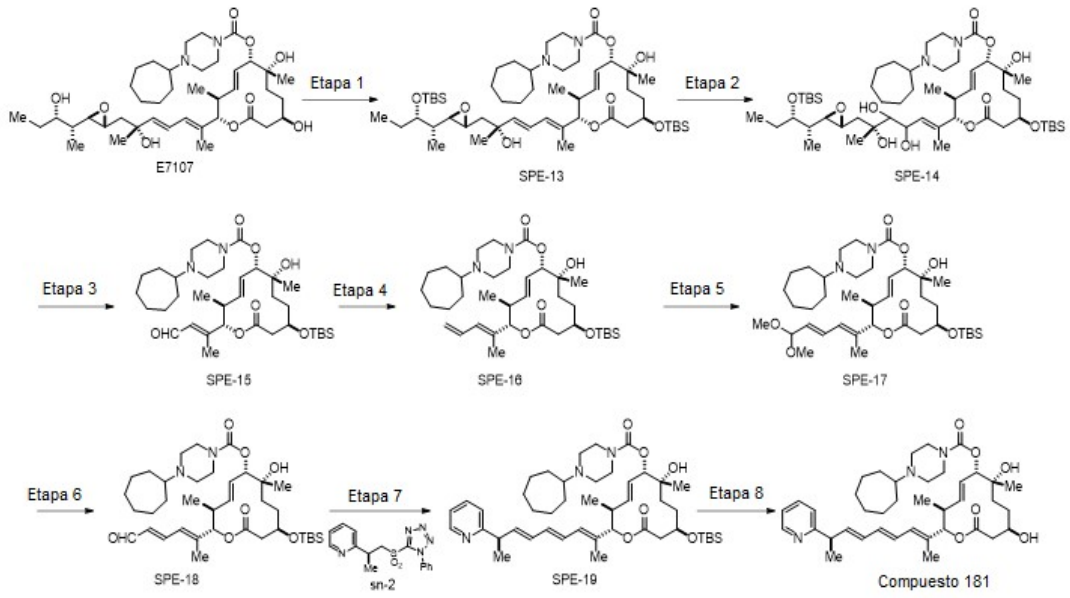
Esquema 53.



A una solución de **Pladienolida D** (136 mg, 0.246 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente se le añadió peryodinano de Dess-Martin (209 mg, 0.492 mmol, 2.0 equiv.). La solución resultante se agitó durante 10 minutos, y después se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio, el sólido se eliminó por filtración, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de NH-sílice (heptano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar el producto deseado (**Compuesto 180**, 66.1 mg, 0.12 mmol, 49 % de rendimiento). MS (ES+): 571.36 $[M+Na]^+$.

Protocolo para la síntesis del Compuesto 181

Esquema 54.



Etapa 1: **E7107** (48.00 g, 66.8 mmol, 1 equiv.) se

disolvió en DMF (96 ml) y a continuación se añadió imidazol (31.8 g, 467 mmol, 7 equiv.). Tras la disolución completa del imidazol, la mezcla se enfrió a 3 °C. Se añadió TBSCl (30.2 g, 200 mmol, 3 equiv.) y la agitación continuó a 3-5 °C durante 2 horas. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente (18-19 °C) y la agitación continuó durante 22 horas. La mezcla se diluyó con MTBE (192 ml) y se enfrió a 3 °C. Se añadió agua (192 ml) mientras se mantuvo una T interna por debajo de 15 °C, y la mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación. Se usaron agua (96 ml) y MTBE (96 ml) para aclarar el reactor. También se transfirió sustancia de enjuague al embudo de separación y se mezcló bien. La capa orgánica se separó y se apartó. La capa acuosa se extrajo dos veces con MTBE (288 ml x 2). Todas las capas orgánicas se combinaron, se lavaron secuencialmente con: (1) agua (96 ml), (2) NaCl acuoso al 30 % en peso (96 ml, 492.79 mmol) y se concentraron parcialmente para dar 631 g de una solución de color amarillo (mezcla en bruto de sililación), 1.58 g de alícuota de la cual, correspondiente a 1/400 de la mezcla en bruto, se sometió a purificación por cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 25-50 %/heptano) para dar el producto deseado (**SPE-13**, 172 mg).

Etapa 2: Otros 1.58 g de alícuota del **SPE-13** en bruto se concentró, se disolvió en acetona (1.6 ml) y se diluyó con agua (0.4 ml). Se añadió NMO (0.078 g, 0.68 mmol) seguido de una solución al 2.5 % en peso de OsO_4 en agua (0.34 ml, 0.033 mmol). Después de una noche en agitación (16 h), la mezcla se diluyó con tolueno (0.8 ml), se enfrió a 0 °C y se inactivó con sulfito de sodio acuoso al 20 % en peso (0.8 g). La mezcla se concentró parcialmente y se extrajo dos veces con EtOAc (4 ml x 2). Todas las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl acuoso al 36 % en peso (0.4

ml) y se concentraron. El producto en bruto obtenido de este modo se purificó por Biotage 25M (EtOAc al 100 % y EtOAc-MeOH, 19:1 v/v) para dar el producto deseado (**SPE-14**, 117 mg).

Etapa 3: **SPE-14** (80 mg, 0.082 mmol, 1 equiv.) se disolvió en acetonitrilo (1.6 ml) y se trató con tetraacetato de plomo ($Pb(AcO)_4$; 74 mg, 0.17 mmol, 2 equiv.) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (3.2 ml), se filtró y se lavó con una mezcla de sulfito de sodio acuoso al 20 % en peso (Na_2SO_3, 0.3 g, 0.5 mmol, 7.3 equiv.) y bicarbonato de sodio acuoso al 9 % en peso (0.3 g, 0.3 mmol, 3.6 equiv.). La capa orgánica se separó y se apartó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3.2 ml). Todas las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de sodio acuoso al 36 % en peso (0.60 ml), y se concentraron. El aceite en bruto de color parduzco obtenido de esta manera se purificó por una columna de lecho corto de SiO_2 (EtOAc al 100 % y EtOAc-MeOH, 9:1 v/v) para dar el producto deseado (**SPE-15**, 30 mg).

Etapa 4: Se suspendió bromuro de (metil)trifenilfosfonio (1.28 g, 3.59 mmol, 2.2 equiv.) en THF (10.5 ml) y se enfrió a -10 °C. Se añadió una solución 1 M de terc-butóxido de potasio en THF (3.2 ml, 3.2 mmol, 2 equiv.) (la T-interna alcanzó -6.1 °C) y la mezcla de color amarillo resultante se agitó a -10 °C. Después de 30 min, la mezcla se enfrió por debajo de -70 °C. Se añadió una solución de **SPE-15** (1.049 g, 1.62 mmol, 1 equiv.) en THF (2.1 ml) (T≤ -65 °C). Se usó más cantidad de THF (2.1 ml) para el aclarado. El baño de hielo seco/acetona se reemplazó por un baño de hielo seco/acetonitrilo para tener la mezcla calentada hasta aprox. -45 °C. Después de 30 min, se añadió cloruro de amonio acuoso al 28% en peso (1 g) y la mezcla se

dejó calentar hasta -10 °C, se diluyó con tolueno (31.5 ml) y agua (2 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de sodio acuoso al 36% en peso (3 ml), se concentró y se purificó por Biotage Snap Ultra 100g (EtOAc al 0-100 %/acetona) para dar el producto deseado **(SPE-16**, 310 mg).

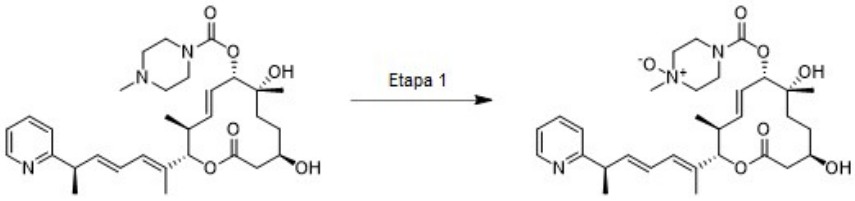
Etapa 5-6: **SPE-16** (0.110 g, 0.17 mmol, 1 equiv.) se disolvió en 1,2-dicloroetano (2.3 ml). Se añadieron acrolein dimetil acetal (0.20 ml, 1.7 mmol, 10 equiv.), benzoquinona (0.5 mg) y catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (14 mg, 0.017 mmol, 0.1 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 50 °C. Se cargaron reactivos adicionales en los siguientes puntos de tiempo: 1 h - acrolein dimetil acetal (0.20 ml, 1.7 mmol, 10 equiv.), 2 h - Acrolein dimetil acetal (0.20 ml, 1.7 mmol, 10 equiv.), 3 h - catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (14 mg, 0.017 mmol, 0.1 equiv.) y acrolein dimetil acetal (0.20 ml, 1.7 mmol, 10 equiv.). El calentamiento continuó durante 5 h más y se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se cargó directamente en una columna de gel de sílice para su purificación (1:1 de heptano-MTBE, 9:1 de heptano-EtOAc) para dar **SPE-17** en bruto. Esto se disolvió en diclorometano (1 ml) y se trató con ácido fórmico (0.1 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió cuidadosamente bicarbonato de sodio acuoso al 9 % en peso (3 g) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (4 ml x 2). Todas las capas orgánicas se combinaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 100 % y 3:1 de EtOAc-acetona) para dar el producto deseado (**SPE-18**, 10 mg)

Etapa 7-8: **sn-2 (**10.8 mg, 0.033 mmol, 2 equiv.) se disolvió en THF (0.1 ml). Se añadió DMF (0.025 ml) y la

mezcla se enfrió a -70 °C. Se añadió una solución 0.5 M de solución 1 M de NaHMDS en THF (0.037 ml, 0.037 mmol, 2.5 equiv.) (<-65 °C). Se añadió una solución de **SPE-18** (0.010 g, 0.015 mmol, 1 equiv.) en THF (0.1 ml). (< -60 °C). Se usó THF (0.2 ml) para el aclarado. Después de 30 min, el baño de hielo seco/acetona se reemplazó por un baño de hielo seco/MeCN. La mezcla se dejó calentar de -45 °C a -50 °C. Después de 1 h, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso al 28% en peso (0.1 g). La mezcla se calentó hasta 0 °C, y a continuación se diluyó con acetato de etilo (6 ml) y agua (0.2 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de sodio acuoso al 36 % en peso (0.3 ml), se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50-100 %/heptano) para dar el producto deseado (**SPE-19**, 10 mg). **SPE-19** se disolvió en THF (0.3 ml) y se trató con una solución 1 M de TBAF en THF (0.030 ml, 0.03 mmol) a temperatura ambiente. Después de una noche de agitación, la mezcla se concentró y se purificó por un lecho de SiO_2 (MTBE al 100 % con respecto a 2:1 de MTBE-acetona) para dar el producto deseado (**Compuesto 181**, 3 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.09-7.17 (2H, m), 6.22-6.36 (2H, m), 6.14 (1H, m), 5.99 (1H, dd, J= 7 Hz y 15 Hz), 5.68 (1H, dd, J= 10 Hz y 15 Hz), 5.59 (1H, dd, J= 10 Hz y 15 Hz), 5.16 (1H, d, J= 10 Hz), 5.01 (1H, d, J= 10 Hz), 3.6-3.8 (2H, m), 3.4-3.5 (5H, m), 2.4-2.6 (8H, m), 1.96 (1H, s), 1.2-1.8 (16H, m), 1.73 (3H, s), 1.44 (3H, d, J= 7 Hz), 1.22 (3H, s), 0.87 (3H, d, J= 7 Hz).

Protocolo para la síntesis del Compuesto 182

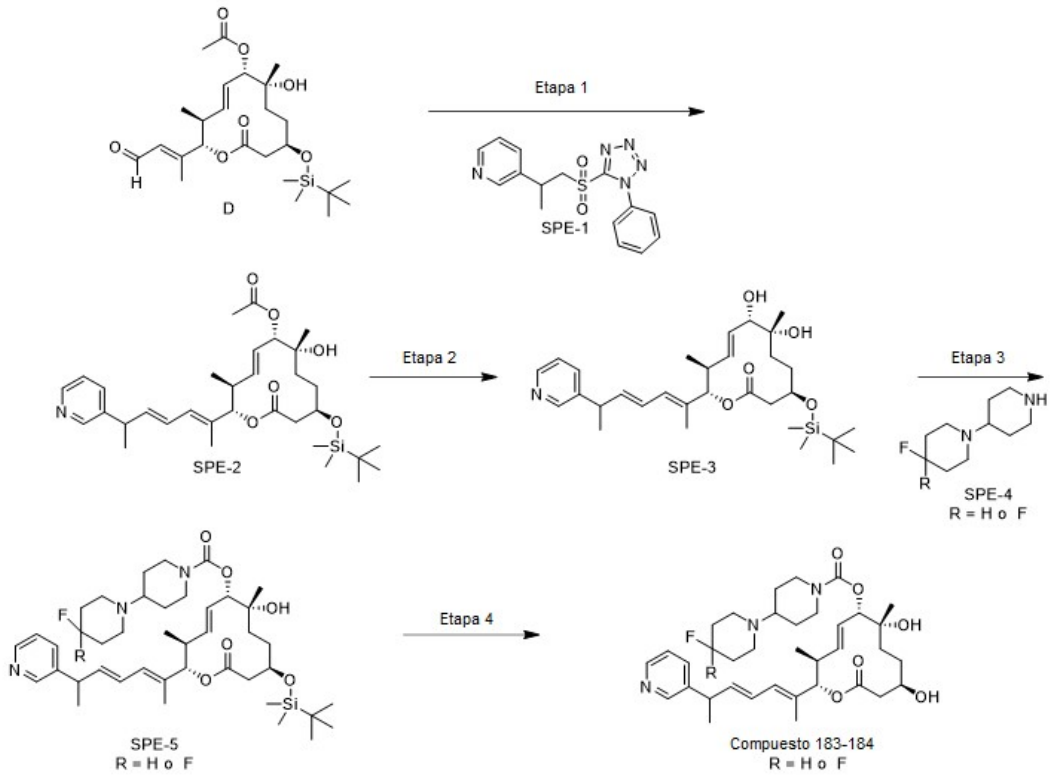
Esquema 55.



Etapa 1: A **H3B-8800** (55 mg, 0.099 mmol, 1 equiv.) en DCE (5 ml) se le añadió mCPBA (17.08 mg, 0.099 mmol, 1.0 equiv.) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (**Compuesto 182**, 21 mg, 0.037 mmol, 37 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ: 0.80 - 1.00 (m, 3 H) 1.23 - 1.48 (m, 6 H) 1.50 - 1.63 (m, 1 H) 1.65 - 1.83 (m, 4 H) 2.41 - 2.68 (m, 5 H) 3.19 - 3.36 (m, 7 H) 3.67 - 3.85 (m, 2 H) 3.91 (s a, 2 H) 4.02 (s a, 2 H), 5.03 (d a, *J*=9.54 Hz, 1 H) 5.17 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.57 - 5.77 (m, 2 H) 6.02 (dd, *J*=15.18, 7.40 Hz, 1 H) 6.13 (d a, *J*=11.04 Hz, 1 H) 6.34 (dd, *J*=15.06, 10.79 Hz, 1 H) 7.14 (t, *J*=6.18 Hz, 1 H) 7.18 (d, *J*=7.14 Hz, 1 H) 7.28 (s, 2 H) 7.63 (td, *J*=7.65, 1.76 Hz, 1 H) 8.56 (d, *J*=5.11 Hz, 1 H). MS(ES+): 572.69 $[M+H]^+$.

Los Compuestos 183 y 184 se sintetizaron de acuerdo con el Esquema 56.

Esquema 56.



Protocolo ilustrado para la síntesis del Compuesto 183

Etapa 1: A una solución de **SPE-1** (246 mg, 0.746 mmol, 1.8 equiv.) en una relación 1:2 de DMF (0.5 ml)/THF (1 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota NaHMDS (0.829 ml, 0.829 mmol, 2.0 equiv.) mediante adición lenta para garantizar que las dosis internas no excedan -60 °C. La solución de color amarillo se agitó a -78 °C durante 30 min. A continuación, se añadió gota a gota una solución de **D** (200 mg, 0.414 mmol, 1 equiv.) en THF (1 ml) a una velocidad tal como para asegurar que la temperatura de reacción se mantuviera por debajo de -60 °C. El matraz se aclaró con más cantidad de THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78. La temp. del baño se aumentó a -50 °C durante 20 min, y se dejó en agitación entre -50 °C a -45 °C durante 2 h. Se añadió en una porción cloruro de amonio sólido (22.16 mg, 0.414 mmol, 1 equiv.). El baño se dejó calentar lentamente a 0 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó

sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación del residuo resultante por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 %/hexanos) se completó para dar el producto deseado (**SPE-2**, 320mg, 0.382 mmol, 92 %).

Etapa 2: A una solución de **SPE-2** (320 mg, 0.382 mmol, 1 equiv.) en MeOH (3 ml) a ta se le añadió en una porción carbonato de potasio sólido (74.0 mg, 0.535 mmol, 1.4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2.5 h. A continuación, se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de amonio sólido (28.6 mg, 0.535 mmol, 1 equiv.) junto con agua (2 ml). Esta mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos) para dar el producto deseado (**SPE-3**, 148mg, 0.272 mmol, 71 %).

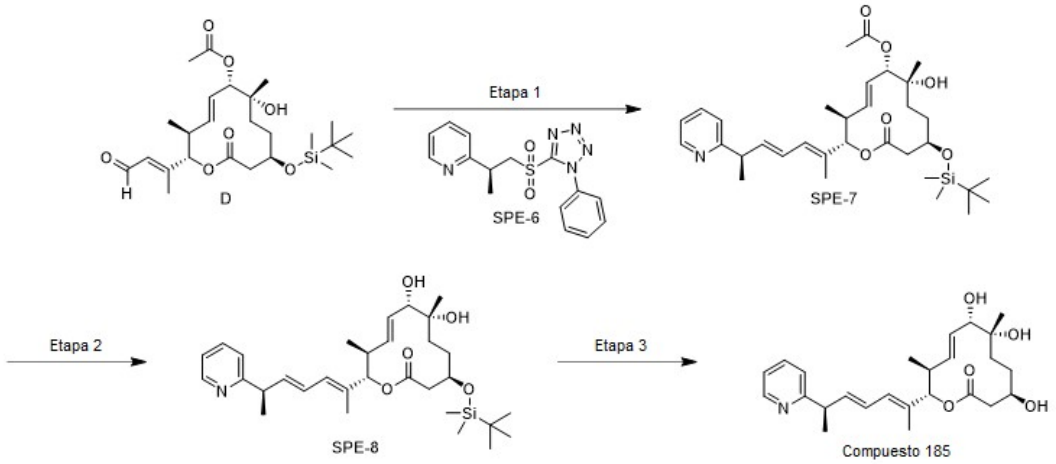
Etapa 3: A una solución a 0 °C de **SPE-4** (17.87 mg, 0.069 mmol, 1.5) en DCM (1 ml) y base de Hunig (0.048 ml, 0.276 mmol, 6.0 equiv.) se le añadió fosgeno (0.065 ml, 0.092 mmol, 2 equiv.) (en tolueno). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C, después se calentó a ta. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria y alto vacío. El residuo se disolvió en THF (1 ml) y se añadieron **SPE-3** (25 mg, 0.046 mmol, 1 equiv.) y DMAP (22.47 mg, 0.184 mmol, 4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución 1 M en tolueno de NaHMDS (0.184 ml, 0.184 mmol, 4 equiv.). Esta se agitó durante 2 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al

10 %/EtOAc) se completó para dar el producto deseado (**SPE-5**, 21mg, 0.028 mmol, 60 %).

Etapa 4: A **SPE-5** (21mg, 0.028 mmol, 1 equiv.) en metanol (0.5 ml) se le añadió ÁCIDO P-TOLUENOSULFÓNICO MONOHIDRATO (10.6 mg, 0.056 mmol, 2 equiv.) a ta. Después de 3 h, la reacción se interrumpió con una solución sat. de NaHCO3. El producto acuoso se extrajo con EtOAc, seguido de lavado con salmuera, secado sobre sulfato de sodio, filtración y concentración para dar el producto en bruto. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-20 %/EtOAc) se completó para dar el producto deseado (**Compuesto 183**, 15.7mg, 0.024 mmol, 88 %). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ: ppm 0.86 - 0.92 (m, 3 H) 1.14 - 1.18 (m, 1 H) 1.21 - 1.24 (m, 3 H) 1.27 (s, 2 H) 1.36 - 1.48 (m, 7 H) 1.57 - 1.69 (m, 2 H) 1.76 (s, 3 H) 1.81 - 1.98 (m, 6 H) 2.50 - 2.62 (m, 6 H) 2.72 - 2.87 (m, 4 H) 3.62 - 3.70 (m, 1 H) 3.75 - 3.84 (m, 1 H) 4.91 - 4.97 (m, 1 H) 5.02 - 5.10 (m, 1 H) 5.52 - 5.64 (m, 1 H) 5.67 - 5.79 (m, 1 H) 5.89 - 6.00 (m, 1 H) 6.10 - 6.19 (m, 1 H) 6.32 - 6.42 (m, 1 H) 7.35 - 7.45 (m, 1 H) 7.70 - 7.81 (m, 1 H) 8.37 - 8.41 (m, 1 H) 8.42 - 8.45 (m, 1 H). MS(ES+): 642.64 $[M+H]^+$.

Protocolo para la síntesis del Compuesto 185

Esquema 57.



Etapa 1: A una solución de **SPE-6** (184 mg, 0.559 mmol, 1.8 equiv.) en 1:4 de DMF (529 µl)/THF (2139 µl) a -78 °C se le añadió gota a gota NaHMDS 1 M (482 µl, 0.482 mmol, 1.55 equiv.) a través de adición lenta para garantizar que la temperatura interna no excediera -60 °C. La solución de color amarillo se agitó a -78 °C durante 30 min. A continuación, se añadió gota a gota una solución del intermedio **D** (150 mg, 0.311 mmol, 1 equiv.) en THF (425 µl) a una velocidad tal como para asegurar que la temperatura se mantuviera por debajo de -60 °C. El recipiente de aldehído se aclaró con más cantidad de THF y se añadió al matraz principal. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, manteniendo la temp. del baño entre -70 °C a -60 °C. La temperatura del baño se aumentó a -50 °C durante 20 min. A continuación, se dejó agitar entre -50 °C a -45 °C durante 2 h en un baño de acetonitrilo-hielo seco. Después de 2 h, se añadió en una porción CLORURO DE AMONIO sólido (72.6 mg, 1.358 mmol, 4.37 equiv.) y el baño se dejó calentar lentamente a 0 °C. Se añadió tolueno y agua a 0 °C, y los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (MTBE al 0-40 %/hexanos con mantenimiento largo al 40 % dio el producto deseado en forma de una mezcla con parte del aldehído **D** (**SPE-7**, 57.8mg, 0.099 mmol, 31.7 %).

Etapa 2: A una solución de **SPE-7** (29.2 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) en MeOH (252 µl) a ta se le añadió en una porción carbonato de potasio sólido (9.64 mg, 0.07 mmol, 1.4 equiv.). En 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de amonio ac. sat. El producto acuoso se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se

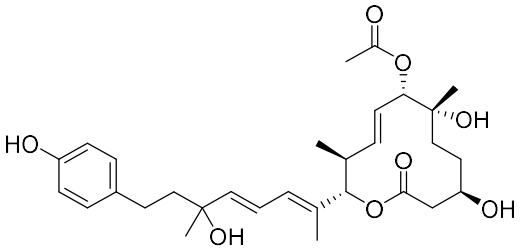
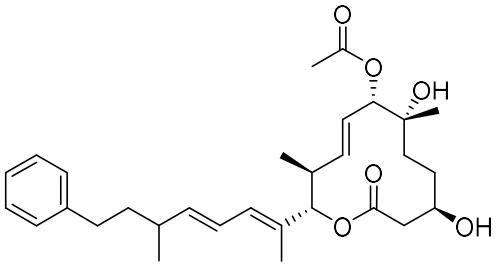
concentraron. El producto en bruto (**SPE-8**, 12.6mg, 0.023 mmol, 46.5 %) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

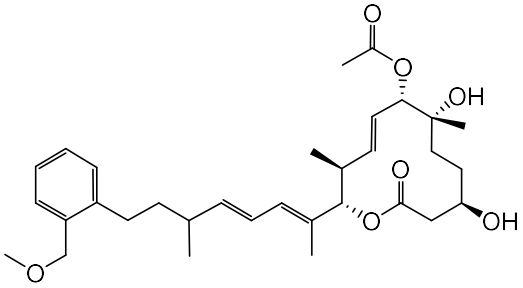
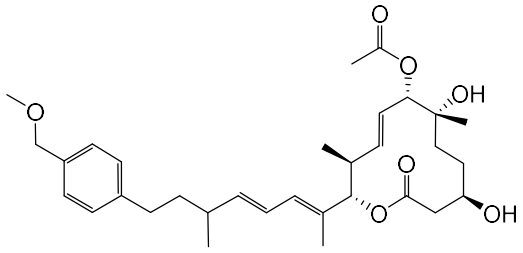
Etapa 3: **SPE-8** (24.2 mg, 0.045 mmol, 1 equiv.) se disolvió en metanol (225 µl) y se añadió ácido tósico (16.93 mg, 0.089 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio ac. sat. y se extrajo con MeOH al 10 %/DCM. Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (MeOH al 0-20 %/DCM) se completó para dar el producto deseado (**Compuesto 185**, 9.2 mg, 0.021 mmol, 48.1 % de rendimiento) en forma de un aceite crujiente/sólido de color blanco. 1H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ: ppm 0.90 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.28 (s, 4 H) 1.35 - 1.39 (m, 2 H) 1.45 (d, *J*=7.03 Hz, 3 H) 1.53 - 1.62 (m, 2 H) 1.76 (d, *J*=0.88 Hz, 3 H) 2.53 (s, 3 H) 3.69 - 3.80 (m, 4 H) 5.03 - 5.08 (m, 1 H) 5.34 - 5.44 (m, 1 H) 5.48 - 5.53 (m, 1 H) 5.67 - 5.78 (m, 1 H) 5.92 - 6.03 (m, 1 H) 6.09 - 6.18 (m, 1 H) 6.33 - 6.44 (m, 1 H) 7.23 - 7.32 (m, 1 H) 7.32 - 7.39 (m, 1 H) 7.72 - 7.84 (m, 1 H) 8.40 - 8.50 (m, 1 H). MS(ES+): 430.43 $[M+H]^+$.

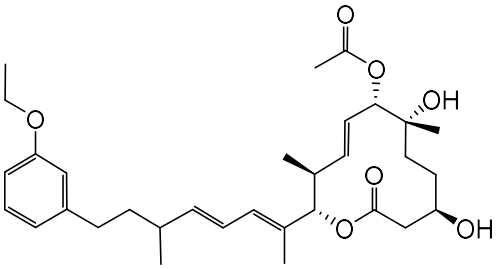
Tabla 10

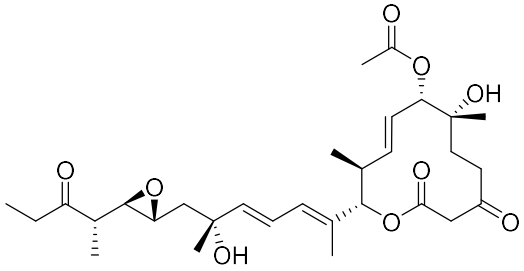
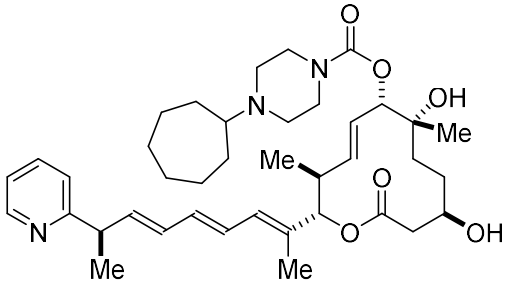
Compuestos 175 – 185

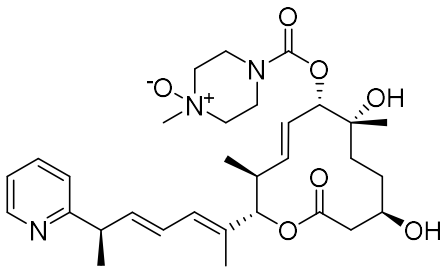
Estructura, Compuesto N.°, y Nombre químico	Datos de ^{1}H RMN	Datos de LCMS (ES+)

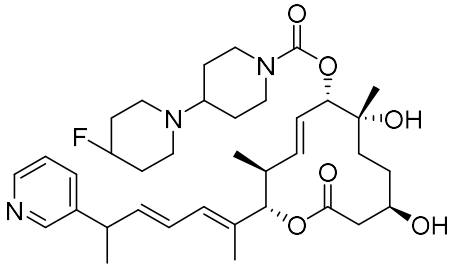
 175 acetato de [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E)-6-hidroxi-8-(4-hidroxifenil)-6-metilocta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]		553.35
 176 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E)-6-metil-8-fenilocta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]		521.42

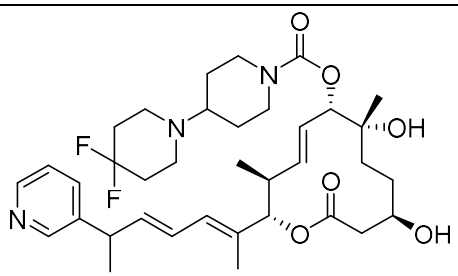
	 177 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E)-8-[2-(metoximetil)fenil]-6-metilocta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO, d) δ: 0.90 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.24 - 1.38 (m, 3 H) 1.51 - 1.70 (m, 4 H) 1.74 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.27 (quin, J=6.8 Hz, 1 H) 2.49 – 2.66 (m, 5 H) 3.38 (s, 3H) 3.55 (d, J=10.8 Hz, 2 H) 3.73 - 3.78 (m, 1 H) 4.44 (s, 2 H) 5.08 - 5.19 (m, 2 H) 5.61 – 5.73 (m, 3 H) 6.09 – 6.26 (m, 2 H) 7.16 – 7.32 (m, 5 H)	565.36
	 178 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E)-8-[4-(metoximetil)fenil]-6-	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO, d) δ: 0.90 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.24 - 1.41 (m, 3 H) 1.51 - 1.70 (m, 4 H) 1.73 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.20	565.37

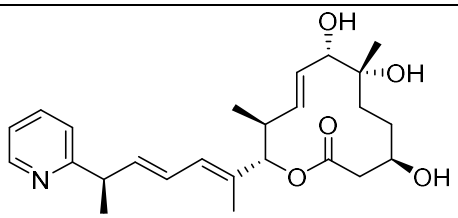
	metilocta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	– 2.24 (m, 1 H) 2.49 – 2.66 (m, 5 H) 3.38 (s, 3H) 3.56 (d, J=10.8 Hz, 2 H) 3.73 – 3.78 (m, 1 H) 4.42 (s, 2 H) 5.08 – 5.18 (m, 2 H) 5.63 – 5.70 (m, 3 H) 6.07 – 6.22 (m, 2 H) 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2 H) 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2 H)	
	 179 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-2-[(2E,4E)-8-[3-(metoximetil)fenil]-6-metilocta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO, d) δ: 0.90 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.05 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.24 – 1.42 (m, 3 H) 1.52 - 1.72 (m, 4 H) 1.74 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 2.20 – 2.26 (m, 1 H) 2.50 – 2.66 (m, 5 H) 3.38 (s, 3H) 3.56 (dd, J=10.8, 3.2 Hz, 2 H) 3.72 – 3.78 (m, 1 H) 4.43 (s, 2 H) 5.08 – 5.18 (m, 2 H)	565.41

	5.59 – 5.71 (m, 3 H) 6.08 – 6.23 (m, 2 H) 7.09 – 7.27 (m, 5 H)	
 180 acetato de [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-hidroxi-2-[(2E,4E,6S)-6-hidroxi-6-metil-7-[(2R,3R)-3-[(2S)-3-oxopentan-2-il]oxiran-2-il]hepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-10,12-dioxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]		571.36
 181 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6E,8S)-8-piridin-2-ilnona-2,4,6-trien-2-il]-1-oxaciclododec-	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.54 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.09-7.17 (2H, m), 6.22-6.36 (2H, m), 6.14 (1H, m), 5.99 (1H, dd, J= 7 Hz y 15 Hz), 5.68 (1H, dd, J= 10 Hz y 15 Hz), 5.59 (1H, dd, J= 10 Hz y 15 Hz),	

	4-en-6-ilo]	5.16 (1H, d, J= 10 Hz), 5.01 (1H, d, J= 10 Hz), 3.6-3.8 (2H, m), 3.4-3.5 (5H, m), 2.4-2.6 (8H, m), 1.96 (1H, s), 1.2-1.8 (16H, m), 1.73 (3H, s), 1.44 (3H, d, J= 7 Hz), 1.22 (3H, s), 0.87 (3H, d, J= 7 Hz)	
	 182 4-metil-4-oxidopiperazin-4-io-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ: 0.80 - 1.00 (m, 3 H) 1.23 - 1.48 (m, 6 H) 1.50 - 1.63 (m, 1 H) 1.65 - 1.83 (m, 4 H) 2.41 - 2.68 (m, 5 H) 3.19 - 3.36 (m, 7 H) 3.67 - 3.85 (m, 2 H) 3.91 (s a, 2 H) 4.02 (s a, 2 H), 5.03 (d a, *J*=9.54 Hz, 1 H) 5.17 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.57 - 5.77 (m, 2 H) 6.02 (dd, *J*=15.18, 7.40 Hz, 1 H) 6.13 (d a,	572.69

		J=11.04 Hz, 1 H) 6.34 (dd, *J*=15.06, 10.79 Hz, 1 H) 7.14 (t, *J*=6.18 Hz, 1 H) 7.18 (d, *J*=7.14 Hz, 1 H) 7.28 (s, 2 H) 7.63 (td, *J*=7.65, 1.76 Hz, 1 H) 8.56 (d, *J*=5.11 Hz, 1 H)	
	 183 4-(4-fluoropiperidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-piridin-3-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ: ppm 0.86 - 0.92 (m, 3 H) 1.14 - 1.18 (m, 1 H) 1.21 - 1.24 (m, 3 H) 1.27 (s, 2 H) 1.36 - 1.48 (m, 7 H) 1.57 - 1.69 (m, 2 H) 1.76 (s, 3 H) 1.81 - 1.98 (m, 6 H) 2.50 - 2.62 (m, 6 H) 2.72 - 2.87 (m, 4 H) 3.62 - 3.70 (m, 1 H) 3.75 - 3.84 (m, 1 H) 4.91 - 4.97 (m, 1 H) 5.02 - 5.10 (m, 1 H) 5.52 - 5.64 (m, 1 H) 5.67 - 5.79 (m, 1 H) 5.89	642.64

		- 6.00 (m, 1 H) 6.10 - 6.19 (m, 1 H) 6.32 - 6.42 (m, 1 H) 7.35 - 7.45 (m, 1 H) 7.70 - 7.81 (m, 1 H) 8.37 - 8.41 (m, 1 H) 8.42 - 8.45 (m, 1 H)	
184	 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E)-6-piridin-3-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: ppm 0.89 - 0.93 (m, 3 H) 1.25 (s, 3 H) 1.26 - 1.30 (m, 3 H) 1.32 - 1.51 (m, 1 H) 1.32 - 1.41 (m, 1 H) 1.43 (dd, *J*=7.03, 2.26 Hz, 4 H) 1.49 - 1.58 (m, 1 H) 1.62 - 1.85 (m, 9 H) 1.93 - 2.06 (m, 5 H) 2.17 - 2.22 (m, 2 H) 2.49 - 2.68 (m, 9 H) 2.73 - 2.88 (m, 2 H) 3.45 - 3.54 (m, 1 H) 3.55 - 3.63 (m, 1 H) 3.70 - 3.81 (m, 1 H) 4.17 - 4.27 (m, 1 H) 4.98 - 5.04 (m, 1 H)	660.53

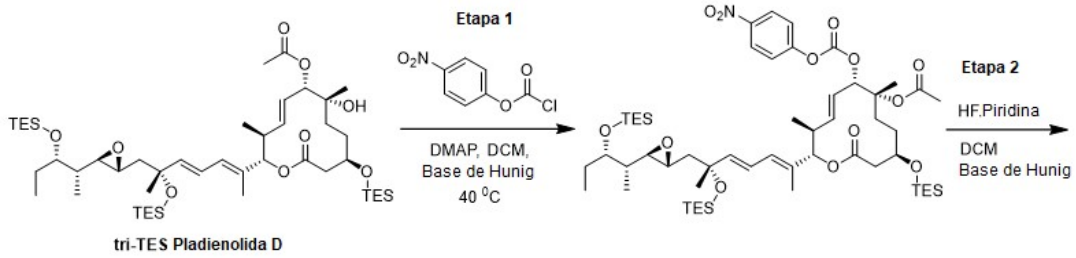
		5.17 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.55 - 5.66 (m, 1 H) 5.67 - 5.78 (m, 1 H) 5.86 - 5.97 (m, 1 H) 6.12 (d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 6.19 - 6.32 (m, 1 H) 7.22 - 7.27 (m, 1 H) 7.47 - 7.58 (m, 1 H) 8.44 - 8.54 (m, 1 H)	
185	 (4S,7S,8S,9E,11S,12S)-4,7,8-trihidroxi-7,11-dimetil-12-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-9-en-2-ona	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ: ppm 0.90 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.28 (s, 4 H) 1.35 - 1.39 (m, 2 H) 1.45 (d, *J*=7.03 Hz, 3 H) 1.53 - 1.62 (m, 2 H) 1.76 (d, *J*=0.88 Hz, 3 H) 2.53 (s, 3 H) 3.69 - 3.80 (m, 4 H) 5.03 - 5.08 (m, 1 H) 5.34 - 5.44 (m, 1 H) 5.48 - 5.53 (m, 1 H) 5.67 - 5.78 (m, 1 H) 5.92 - 6.03 (m, 1 H) 6.09 - 6.18 (m, 1 H) 6.33 - 6.44	430.43

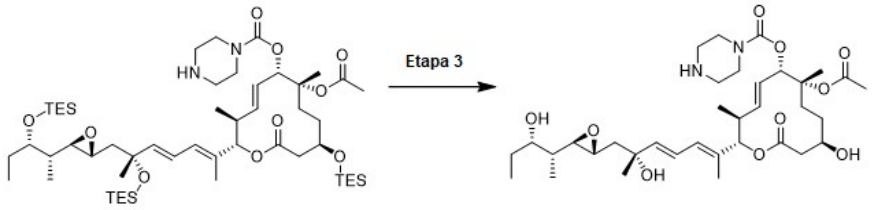
	(m, 1 H) 7.23 - 7.32 (m, 1 H) 7.32 - 7.39 (m, 1 H) 7.72 - 7.84 (m, 1 H) 8.40 - 8.50 (m, 1 H)	

Los Compuestos 186 - 196 se sintetizaron de acuerdo con el Esquema 58.

Protocolo para la síntesis del Compuesto 186

Esquema 58.





Etapa 1: A una solución de tri-TES Pladienolida D (160 mg, 0.179 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) a 20 °C se le añadieron DMAP (32.7 mg, 0.268 mmol), trietil amina (0.75 ml, 5.36 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (360 mg, 1.787 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 4 días, y a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, y después las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El análisis por cromatografía ultrarrápida proporcionó piperazin-1-

carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-acetoxi-3,7-dimetil-2-((R,2E,4E)-6-metil-6-((trietilsilil)oxi)-7-((2R,3R)-3-((2S,3S)-3-((trietilsilil)oxi)pentan-2-il)oxiran-2-il)hepta-2,4-dien-2-il)-12-oxo-10-((trietilsilil)oxi)oxaciclododec-4-en-6-ilo (150 mg, 79 % de rendimiento).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CHCl_3$-*d*): δ ppm 0.48 - 0.71 (m, 24 H) 0.78 - 0.85 (m, 7 H) 0.86 - 0.93 (m, 5 H) 0.94 - 1.03 (m, 34 H) 1.18 - 1.22 (m, 2 H) 1.22 - 1.26 (m, 2 H) 1.35 - 1.43 (m, 4 H) 1.43 - 1.52 (m, 4 H) 1.54 (s, 4 H) 1.56 - 1.65 (m, 3 H) 1.68 - 1.72 (m, 3 H) 1.75 (d a, *J*=0.75 Hz, 2 H) 1.84 - 1.95 (m, 1 H) 2.01 - 2.06 (m, 2 H) 2.09 (s, 2 H) 2.11 (s, 2 H) 2.33 - 2.52 (m, 4 H) 2.57 (dd, *J*=8.09, 2.07 Hz, 2 H) 2.80 - 2.90 (m, 1 H) 3.66 - 3.80 (m, 1 H) 3.82 - 3.93 (m, 2 H) 4.92 - 5.13 (m, 2 H) 5.63 - 5.68 (m, 1 H) 5.69 - 5.74 (m, 1 H) 5.75 - 5.83 (m, 2 H) 6.12 (d a, *J*=10.67 Hz, 1 H) 6.41 (ddd, *J*=15.15, 11.01, 5.08 Hz, 1 H) 7.50 (d, *J*=9.41 Hz, 2 H) 8.35 (d, *J*=9.29 Hz, 2 H).

Etapa 2: A una solución de acetato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-3,7-dimetil-2-((R,2E,4E)-6-metil-6-((trietilsilil)oxi)-7-((2R,3R)-3-((2S,3S)-3-((trietilsilil)oxi)pentan-2-il)oxiran-2-il)hepta-2,4-dien-2-il)-6-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)-12-oxo-10-((trietilsilil)oxi)oxaciclododec-4-en-7-ilo en DCM (1 ml) se le añadieron piperazina (0.447g, 5.195 mmol) y base de Hunig (0.9 ml, 5.195mmol). La suspensión de color amarillento resultante se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-acetoxi-3,7-dimetil-2-((R,2E,4E)-6-metil-6-((trietilsilil)oxi)-7-((2R,3R)-3-((2S,3S)-3-((trietilsilil)oxi)pentan-2-il)oxiran-2-il)hepta-2,4-dien-

2-il)-12-oxo-10-((trietilsilil)oxi)oxaciclododec-4-en-6-ilo (1.0 g, 0.844 mmol, 81 % de rendimiento). LC/MS (ESI, m/z), 1008.1 $[M+H]^+$.

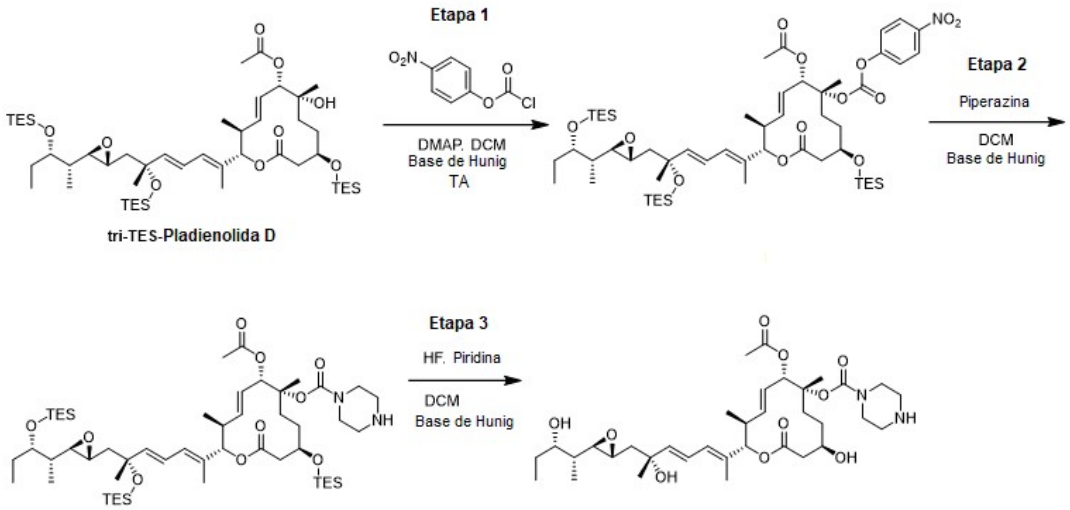
Etapa 3: Se combinaron piperazin-1-carboxilato de 2S, 3S,6S,7R,10R,E)-7-acetoxi-3,7-dimetil-2-((R,2E,4E)-6-metil-6-((trietilsilil)oxi)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((trietilsilil)oxi)pentan-2-il)oxiran-2-il)hepta-2,4-dien-2-il)-12-oxo-10-((trietilsilil)oxi)oxaciclododec-4-en-6-ilo (1.09 g, 0.92 mmol), DCM (20.71 ml, 321.826 mmol), y DIPEA (19.91 ml, 114.018 mmol) y se enfriaron a -78 °C. Se añadió fluoruro ácido-piridina (0.518 g, 5.232 mmol), y la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche. El análisis por LC/MS sugirió una desililación. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre NA_2SO_4 an., se concentraron y se sometieron a cromatografía para proporcionar piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-acetoxi-10-hidroxi-2-((R,2E,4E)-6-hidroxi-7-((2S,3S)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo (225 mg, 36.8 %). LC/MS (ESI, m/z), 665.6 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CHCl_3$-*d*): δ ppm 0.87 - 0.92 (m, 6 H) 0.94 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 1.16 - 1.31 (m, 1 H) 1.35 (s, 3 H) 1.40 - 1.56 (m, 4 H) 1.59 (s, 3 H) 1.66 (dd a, *J*=14.68, 7.03 Hz, 3 H) 1.76 - 1.80 (m, 3 H) 1.87 (dd, *J*=14.12, 5.46 Hz, 1 H) 2.05 (s, 3 H) 2.30 - 2.41 (m, 1 H) 2.50 (d, *J*=3.76 Hz, 2 H) 2.56 - 2.72 (m, 2 H) 2.90 (d a, *J*=2.01 Hz, 1 H) 3.19 (t a, *J*=5.14 Hz, 4 H) 3.50 - 3.59 (m, 1 H) 3.71 (s a, 4 H) 3.77 - 3.89 (m, 1 H) 5.01 - 5.13 (m, 2 H) 5.58 - 5.71 (m, 1 H) 5.71 - 5.81 (m, 1 H) 5.88 (d, *J*=15.31 Hz, 1 H) 6.15 (d a, *J*=10.79 Hz, 1 H) 6.53 (dd, *J*=15.18, 10.92 Hz, 1

H).

Protocolo para sintetizar el Compuesto 187

Esquema 59.



Etapa 1: A una solución de tri-TES-Pladienolida D (200 mg, 0.223 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C se le añadieron DMAP (409 mg, 3.35 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (338 mg, 1.675 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 7 días, se diluyó con EtOAc y agua, y después las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El análisis por cromatografía ultrarrápida proporcionó acetato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-3,7-dimetil-2-((R,2E,4E)-6-metil-6-((trietilsilil)oxi)-7-((2R,3R)-3-((2S,3S)-3-((trietilsilil)oxi)pentan-2-il)oxiran-2-il)hepta-2,4-dien-2-il)-7-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)-12-oxo-10-((trietilsilil)oxi)oxaciclododec-4-en-6-ilo. (170 mg, 72 % de rendimiento).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CHCl_3$-*d*): δ ppm 0.54 - 0.67 (m, 18 H) 0.78 - 1.03 (m, 36 H) 1.19 - 1.32 (m, 1 H) 1.39 (s, 3 H)

1.43 - 1.52 (m, 3 H) 1.55 - 1.63 (m, 3 H) 1.64 (s, 3 H) 1.74 (s, 3 H) 1.88 (dd, *J*=13.80, 5.02 Hz, 1 H) 2.13 (s, 3 H) 2.23 - 2.37 (m, 1 H) 2.39 - 2.48 (m, 2 H) 2.51 - 2.63 (m, 2 H) 2.84 (s, 1 H) 3.69 – 3.77 (m, 1 H) 3.82 - 4.00 (m, 1 H) 5.04 (d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 5.24 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 5.67 - 5.84 (m, 3 H) 6.12 (d, *J*=10.16 Hz, 1 H) 6.42 (dd, *J*=15.06, 11.04 Hz, 1 H) 7.42 (d, *J*=9.29 Hz, 2 H) 8.29 (d, *J*=9.16 Hz, 2 H).

Etapa 2: A una solución de acetato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-3,7-dimetil-2-((R,2E,4E)-6-metil-6-((trietilsilil)oxi)-7-((2R,3R)-3-((2S,3S)-3-((trietilsilil)oxi)pentan-2-il)oxiran-2-il)hepta-2,4-dien-2-il)-7-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)-12-oxo-10-((trietilsilil)oxi)oxaciclododec-4-en-6-ilo (100 mg, 0.094 mmol) en DCM se le añadieron piperazina y DMAP. La suspensión de color amarillento resultante se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto en bruto. El análisis por cromatografía ultrarrápida proporcionó piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-6-acetoxi-3,7-dimetil-2-((R,2E,4E)-6-metil-6-((trietilsilil)oxi)-7-((2R,3R)-3-((2S,3S)-3-((trietilsilil)oxi)pentan-2-il)oxiran-2-il)hepta-2,4-dien-2-il)-12-oxo-10-((trietilsilil)oxi)oxaciclododec-4-en-7-ilo (95 mg, 100 %). LC/MS (ESI, m/z), 1008.8 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CHCl_3$-*d*): δ ppm 0.42 - 0.70 (m, 22 H) 0.79 - 0.84 (m, 7 H) 0.86 - 0.91 (m, 4 H) 0.92 - 1.03 (m, 30 H) 1.15 - 1.30 (m, 2 H) 1.37 - 1.42 (m, 3 H) 1.44 - 1.52 (m, 3 H) 1.56 - 1.62 (m, 2 H) 1.62 - 1.68 (m, 1 H) 1.71 - 1.76 (m, 3 H) 1.83 - 1.93 (m, 1 H) 2.03 - 2.11 (m, 4 H) 2.36 - 2.45 (m, 2 H) 2.45 - 2.53 (m, 2 H) 2.54 - 2.64 (m, 1 H) 2.78 - 2.86 (m, 1 H) 2.86 - 3.07 (m, 4 H) 3.32 - 3.45 (m, 1 H) 3.45 - 3.64 (m, 3 H) 3.69 - 3.78 (m, 1 H) 3.79 -

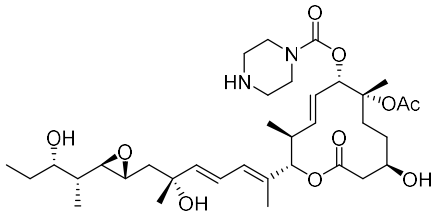
3.94 (m, 1 H) 5.00 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.18 (s, 1 H) 5.54 - 5.79 (m, 3 H) 5.98 - 6.21 (m, 1 H) 6.33 - 6.57 (m, 1 H) 6.84 - 6.96 (m, 3 H) 8.02 - 8.35 (m, 2 H) 8.06 - 8.08 (m, 1 H).

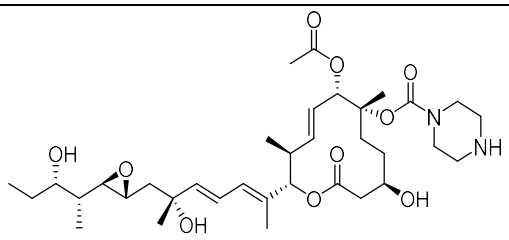
Etapa 3: A una solución de piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-6-acetoxi-3,7-dimetil-2-((R,2E,4E)-6-metil-6-((trietilsilil)oxi)-7-((2R,3R)-3-((2S,3S)-3-((trietilsilil)oxi)pentan-2-il)oxiran-2-il)hepta-2,4-dien-2-il)-12-oxo-10-((trietilsilil)oxi)oxaciclododec-4-en-7-ilo (95 mg, 0.094 mmol) en THF (3 ml) se le añadió TBAF (0.424 ml, 1 M, 0.424 mmol) y se agitó a TA durante 10 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por HPLC proporcionó piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-6-acetoxi-10-hidroxi-2-((R,2E,4E)-6-hidroxi-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-7-ilo (16 mg, 26 %). LC/MS (ESI, m/z), 665.6 $[M+H]^+$.

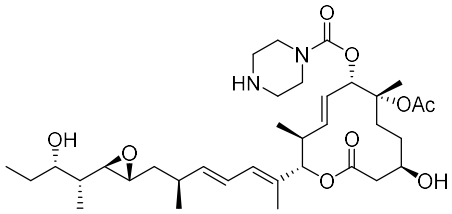
^{1}H-RMN (400 MHz, $CHCl_3$-*d*): δ ppm 0.90 (dd, *J*=6.84, 2.20 Hz, 6 H) 0.94 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 1.20 - 1.30 (m, 1 H) 1.34 (s, 3 H) 1.39 - 1.54 (m, 3 H) 1.55 (s, 3 H) 1.59 - 1.73 (m, 3 H) 1.78 (d, *J*=0.88 Hz, 3 H) 1.86 (dd, *J*=13.99, 5.46 Hz, 1 H) 2.05 (s, 3 H) 2.39 - 2.53 (m, 3 H) 2.55 - 2.65 (m, 1 H) 2.67 (dd, *J*=8.03, 2.26 Hz, 1 H) 2.89 (s, 1 H) 3.22 (s a, 4 H) 3.50 - 3.57 (m, 1 H) 3.58 - 3.90 (m, 5 H) 5.08 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.18 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 5.58 - 5.78 (m, 2 H) 5.88 (d, *J*=15.31 Hz, 1 H) 6.10 - 6.23 (m, 1 H) 6.53 (dd, *J*=15.25, 10.98 Hz, 1 H).

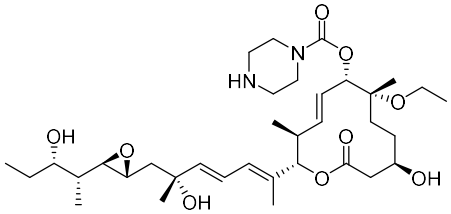
Tabla 11

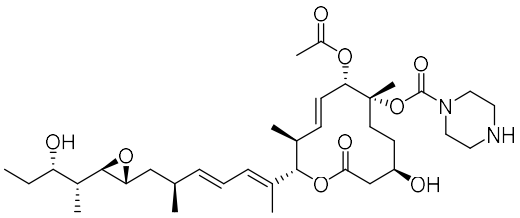
Compuestos 175 – 185

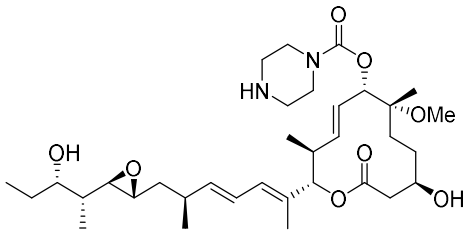
Estructura, Compuesto N.°, y Nombre químico	Datos de ^{1}H RMN	Datos de LCMS (ES+)
 186 piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7-acetiloxi-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6S)-6-hidroxi-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H-RMN (400 MHz, $CHCl_3$-*d*): δ ppm 0.87 - 0.92 (m, 6 H) 0.94 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 1.16 - 1.31 (m, 1 H) 1.35 (s, 3 H) 1.40 - 1.56 (m, 4 H) 1.59 (s, 3 H) 1.66 (dd a, *J*=14.68, 7.03 Hz, 3 H) 1.76 - 1.80 (m, 3 H) 1.87 (dd, *J*=14.12, 5.46 Hz, 1 H) 2.05 (s, 3 H) 2.30 - 2.41 (m, 1 H) 2.50 (d, *J*=3.76 Hz, 2 H) 2.56 - 2.72 (m, 2 H) 2.90 (d a, *J*=2.01 Hz, 1 H) 3.19 (t a, *J*=5.14 Hz, 4 H) 3.50 - 3.59 (m, 1 H) 3.71 (s a, 4 H) 3.77 - 3.89 (m, 1 H) 5.01 - 5.13 (m, 2 H) 5.58 -	LC/MS (ESI, m/z), 665.6 $[M+H]^+$

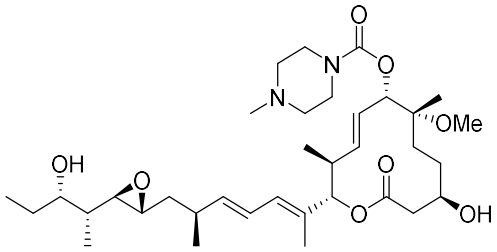
		5.71 (m, 1 H) 5.71 - 5.81 (m, 1 H) 5.88 (d, *J*=15.31 Hz, 1 H) 6.15 (d a, *J*=10.79 Hz, 1 H) 6.53 (dd, *J*=15.18, 10.92 Hz, 1 H)	
	 187 piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6S)-6-hidroxi-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-7-ilo]	^{1}H-RMN (400 MHz, $CHCl_3$-*d*): δ ppm 0.90 (dd, *J*=6.84, 2.20 Hz, 6 H) 0.94 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 1.20 - 1.30 (m, 1 H) 1.34 (s, 3 H) 1.39 - 1.54 (m, 3 H) 1.55 (s, 3 H) 1.59 - 1.73 (m, 3 H) 1.78 (d, *J*=0.88 Hz, 3 H) 1.86 (dd, *J*=13.99, 5.46 Hz, 1 H) 2.05 (s, 3 H) 2.39 - 2.53 (m, 3 H) 2.55 - 2.65 (m, 1 H) 2.67 (dd, *J*=8.03, 2.26 Hz, 1 H) 2.89 (s, 1 H) 3.22 (s a, 4 H)	LC/MS (ESI, m/z), 665.6 $[M+H]^+$

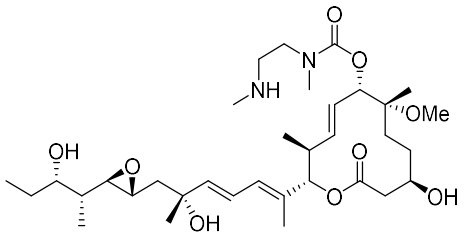
		3.50 - 3.57 (m, 1 H) 3.58 - 3.90 (m, 5 H) 5.08 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.18 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 5.58 - 5.78 (m, 2 H) 5.88 (d, *J*=15.31 Hz, 1 H) 6.10 - 6.23 (m, 1 H) 6.53 (dd, *J*=15.25, 10.98 Hz, 1 H)	
	 188 piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7-acetiloxi-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H-RMN (400 MHz, $CHCl_3$-*d*): δ ppm 0.87 - 1.01 (m, 10 H) 1.08 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.27 - 1.63 (m, 12 H) 1.66 - 1.74 (m, 1 H) 1.76 (s, 3 H) 1.97 - 2.10 (m, 3 H) 2.35 - 2.57 (m, 5 H) 2.58 - 2.65 (m, 1 H) 2.65 - 2.71 (m, 1 H) 2.77 (td, J=5.93, 2.32 Hz, 1 H) 2.89 - 3.05 (m, 4 H) 3.07 - 3.34 (m, 8 H)	LC/MS (ESI, m/z), 649.7 $[M+H]^+$

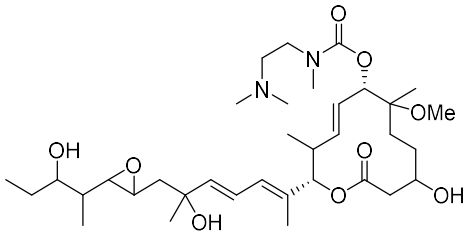
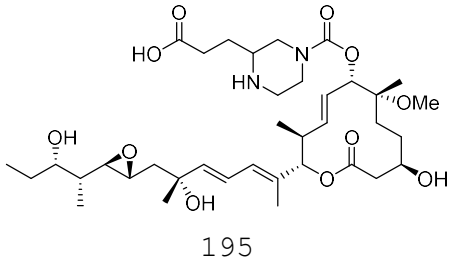
		3.50 - 3.68 (m, 5 H) 3.72 - 3.88 (m, 1 H) 4.88 - 5.09 (m, 1 H) 5.18 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.50 - 5.84 (m, 3 H) 6.01 - 6.13 (m, 1 H) 6.19 - 6.36 (m, 1 H).	
	 189 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7R,10R)-7-etoxi-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6R)-6-hidroxi-7-[(2R,3R)-3-[(2S,3S)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 0.76 - 0.87 (m, 9H), 1.03 - 1.09 (m, 3H), 1.10 - 1.13 (m, 3H), 1.13 - 1.19 (m, 1H), 1.20 - 1.27 (m, 3H), 1.29 - 1.48 (m, 6H), 1.51 - 1.59 (m, 1H), 1.65 - 1.71 (m, 3H), 1.73 - 1.81 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.27 - 2.34 (m, 4H), 2.34 - 2.44 (m, 2H), 2.44 - 2.53 (m, 1H), 2.53 - 2.59 (m, 1H), 2.76 - 2.83 (m, 1H),	LC/MS (ESI, m/z): 665.73 $[M+H]^+$

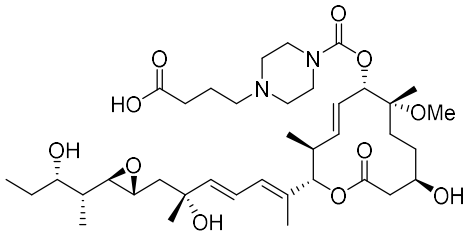
		3.23 - 3.26 (m, 1H), 3.34 - 3.52 (m, 7H), 3.67 - 3.75 (m, 1H), 4.86 - 4.92 (m, 1H), 4.92 - 4.99 (m, 1H), 5.41 - 5.51 (m, 1H), 5.60 - 5.71 (m, 1H), 5.72 - 5.82 (m, 1H), 6.00 - 6.07 (m, 1H), 6.37 - 6.48 (m, 1H).	
190	 piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-acetiloxi-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-7-ilo]	^{1}H RMN (400 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.84 - 1.01 (m, 11 H) 1.08 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.29 - 1.64 (m, 10 H) 1.63 - 1.73 (m, 1 H) 1.76 (s, 3 H) 1.94 - 2.12 (m, 4 H) 2.37 - 2.58 (m, 4 H) 2.59 - 2.65 (m, 1 H) 2.68 (dd, *J*=7.40, 2.26 Hz, 1 H) 2.77 (td, *J*=5.93, 2.32 Hz, 1 H) 3.01 - 3.30	LC/MS (ESI, m/z), 649.6 $[M+H]^+$

		(m, 4 H) 3.49 (s, 1 H) 3.54 - 3.67 (m, 2 H) 3.69 - 3.92 (m, 5 H) 4.13 - 4.78 (m, 11 H) 5.13 - 5.24 (m, 2 H) 5.48 - 5.61 (m, 1 H) 5.62 - 5.74 (m, 2 H) 6.04 - 6.13 (m, 1 H) 6.18 - 6.32 (m, 1 H)	
	 191 piperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7-metoxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H-RMN (400 MHz, MeOH-*d*4): δ ppm 0.88 - 0.99 (m, 9 H) 1.10 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.24 (s, 4 H) 1.42 - 1.69 (m, 8 H) 1.77 (d, *J*=0.88 Hz, 3 H) 2.43 - 2.63 (m, 4 H) 2.64 - 2.70 (m, 1 H) 2.71 - 2.82 (m, 5 H) 3.34 (s a, 3 H) 3.37 (s, 2 H) 3.42 - 3.57 (m, 5 H) 3.79 - 3.89 (m, 1 H) 5.06 (s, 2 H), 5.54 -	LC/MS (ESI, m/z), 621.6 $[M+H]^+$

		5.63 (m, 1 H) 5.64 - 5.80 (m, 2 H) 6.07 - 6.16 (m, 1 H) 6.29 - 6.40 (m, 1 H)	
192	 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7-metoxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H-RMN (400 MHz, MeOH-*d*4): δ ppm 0.88 - 1.00 (m, 9 H) 1.10 (d, *J*=6.65 Hz, 3 H) 1.16 - 1.27 (m, 4 H) 1.40 - 1.70 (m, 8 H) 1.77 (d, *J*=0.88 Hz, 3 H) 2.28 - 2.36 (m, 3 H) 2.42 (t a, *J*=5.08 Hz, 3 H) 2.47 - 2.61 (m, 4 H) 2.68 (dd, *J*=8.22, 2.20 Hz, 1 H) 2.74 (td, *J*=5.99, 2.20 Hz, 1 H) 3.13 -3.17 (m, 1 H) 3.34 - 3.38 (m, 3 H) 3.47 - 3.58 (m, 5 H) 3.81 - 3.87 (m, 1 H) 5.01 - 5.10 (m, 2 H) 5.54 - 5.81 (m, 3 H) 6.06 - 6.15	LC/MS (ESI, m/z), 635.8 [M+H]

	(m, 1 H) 6.34 (dd, *J*=15.00, 10.98 Hz, 1 H)	
 193 N-metil-N-[2-(metilamino)etil]carbamato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6S)-6-hidroxi-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7-metoxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	^{1}H-RMN (400 MHz, MeOH-*d*4): δ ppm 0.92 (d a, *J*=6.53 Hz, 9 H), 1.25 (s a, 4 H), 1.36 (s, 3 H), 1.41-1.74 (m, 6 H), 1.45-1.59 (m, 1 H), 1.64-1.72 (m, 1 H), 1.80 (s, 3 H), 1.85-1.94 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.50-2.63 (m, 3 H), 2.65-2.73 (m, 1 H), 2.73-2.80 (m, 2 H), 2.88-3.01 (m, 4 H), 3.35-3.38 (m, 3 H), 3.35-3.40 (m, 3 H), 3.41-3.48 (m, 2 H), 3.52-3.57 (m, 1 H), 3.78-3.89 (m, 1 H), 5.00-5.13 (m, 2 H), 5.53-5.64 (m, 1 H), 5.71-5.82 (m, 1	LC/MS (ESI, m/z), 639.7 $[M+H]^+$

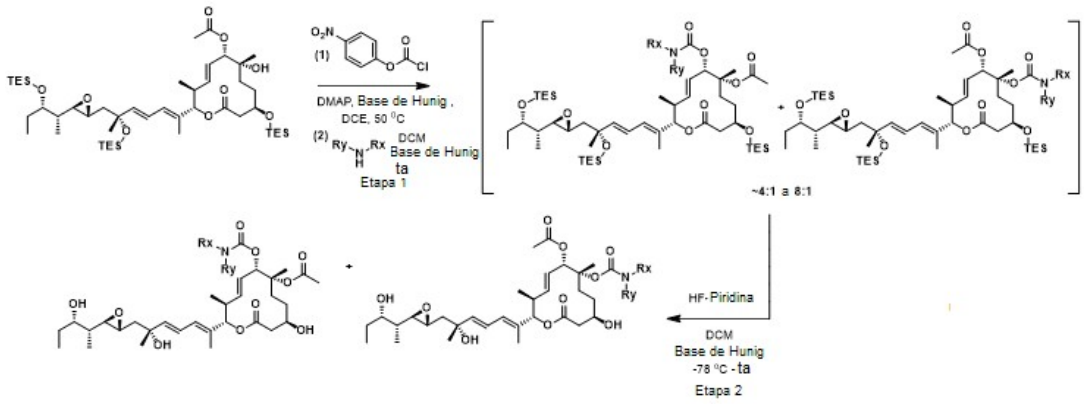
	H), 5.84-5.94 (m, 1 H), 6.12-6.19 (m, 1 H), 6.49-6.61 (m, 1 H)	
 194 N-metil-N-[2-(dimetilamino)etil]carbamato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6S)-6-hidroxi-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7-metoxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]		LC/MS (ESI, m/z), 653.79 $[M+H]^+$
 195 ácido 3-[4-[[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6S)-6-	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm 0.71-0.77 (m, 9 H), 1.03 (s, 5 H), 1.14-1.20 (m, 6 H), 1.23-1.33 (m, 5 H), 1.36-1.48 (m, 5 H), 1.63 (s, 3	LC/MS (ESI, m/z), 709.5 $[M+H]^+$

	hidroxi-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7-metoxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-il]oxicarbonil]piperazin-2-il]propanoico	H), 1.67-1.75 (m, 1 H), 2.13-2.24 (m, 4 H), 2.58-2.64 (m, 1 H), 2.68-2.81 (m, 2 H), 3.20-3.20 (m, 3 H), 3.61-3.77 (m, 4 H), 4.28-4.39 (m, 1 H), 4.44-4.53 (m, 1 H), 4.79-4.88 (m, 2 H), 5.28-5.43 (m, 1 H), 5.52-5.66 (m, 1 H), 5.73-5.85 (m, 1 H), 5.94-6.04 (m, 1 H), 6.27-6.41 (m, 1 H), 6.43-6.53 (m, 2 H), 8.19-8.29 (m, 1 H)	
	 196 ácido 4-[4-[[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-hidroxi-2-[(2E,4E,6S)-6-	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0.75 (s, 9H), 1.03 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.16 - 1.17 (m, 1H), 1.23 - 1.33 (m, 4H), 1.36 - 1.47 (m, 2H), 1.53 - 1.60 (m,	LC/MS (ESI, m/z), 723.43 $[M+H]^+$

hidroxi-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-hidroxipentan-2-il]oxiran-2-il]-6-metilhepta-2,4-dien-2-il]-7-metoxi-3,7-dimetil-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-il]oxicarbonil]piperazin-1-il]butanoico	2H), 1.63 (s, 3H), 1.67 - 1.75 (m, 1H), 2.10 - 2.35 (m, 10H), 2.47 - 2.53 (m, 2H), 2.65 - 2.73 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.27 - 3.32 (m, 4H), 3.58 - 3.68 (m, 1H), 4.25 - 4.39 (m, 1H), 4.45 - 4.52 (m, 1H), 4.69 - 4.78 (m, 1H), 4.80 - 4.88 (m, 2H), 5.29 - 5.42 (m, 1H), 5.53 - 5.66 (m, 1H), 5.72 - 5.84 (m, 1H), 5.93 - 6.05 (m, 1H), 6.27 - 6.41 (m, 1H), 8.38 - 8.46 (m, 1H)	

Los Compuestos 197 - 200 se sintetizaron de acuerdo con el Esquema 60.

Esquema 60.



Etapa 1

A una solución de tri-TES Pladienolida D (1.0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (0.2 M) a 20 °C se le añadieron DMAP (1.5 equiv.), trietilamina (30 equiv.) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 4 días, y después durante 2 h a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El análisis por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en Hexano; gel de sílice) proporcionó el intermedio carbonato. A una mezcla del intermedio carbonato (1.0 equiv.) en DCM (0.2 M) se le añadieron trietilamina (3.0 equiv.) y amina (2.0 equiv.), y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía (DCM/MeOH; gel de sílice) para proporcionar el intermedio de carbamato en forma de una mezcla de regioisómeros.

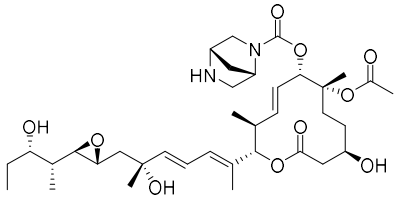
Etapa 2

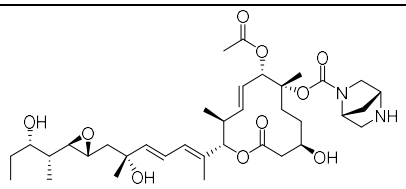
La mezcla regioisomérica del intermedio de carbamato (1.0 equiv.) se disolvió en DCM (0.04 M). Se añadió base de Hünig (124 equiv.) y la mezcla de reacción se enfrió a -

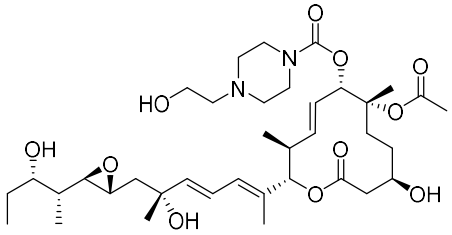
78 °C, y se añadió gota a gota hidrogenofluoruro de piridina (30 equiv.) antes de calentar la mezcla a ta y agitación durante una noche a ta. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota bicarbonato de sodio saturado. Después de la adición de bicarbonato de sodio, la mezcla se calentó a ta. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por purificación por HPLC de fase inversa para proporcionar cada uno de los productos regioisoméricos deseados.

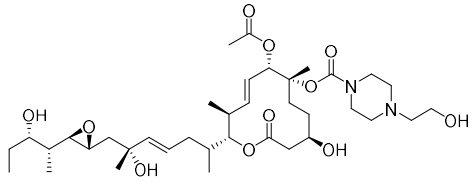
Tabla 12

Compuestos 197 – 200

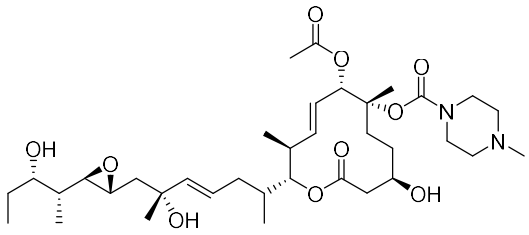
Estructura, Compuesto N.°, y Nombre químico	**Datos de ^{1}H RMN**	**Datos de LCMS (ES+)**
 197 (1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-acetoxi-10-hidroxi-2-((R,2E,4E)-6-hidroxi-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-	^{1}H-RMN (400 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 0.85 - 0.98 (m, 9 H) 1.25 (td, J=7.40, 4.14 Hz, 1 H) 1.34 (s, 3 H) 1.42 - 1.69 (m, 9 H) 1.79 (s, 4 H) 1.82 - 1.96 (m, 2 H) 2.04 (d, J=9.29 Hz, 3 H) 2.33 (da, J=10.04 Hz, 1 H) 2.47 - 2.54 (m, 2 H) 2.57 -	LC/MS (ESI, m/z), 677.6 $[M+H]^+$

	il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo	2.72 (m, 2 H) 2.87 - 2.92 (m, 1 H) 3.03 (s a,2 H) 3.33 - 3.43 (m, 2 H) 3.43 - 3.57 (m, 2 H) 3.77 - 3.84 (m, 1 H) 3.86 - 3.94 (m, 1 H) 4.50 (s a, 1 H) 4.97 - 5.11 (m, 2 H) 5.60 - 5.68 (m, 1 H) 5.73 - 5.82 (m, 1 H) 5.88 (d, *J*=15.31 Hz, 1 H) 6.15 (d a, *J*=11.04 Hz, 1 H) 6.53 (dd, *J*=15.25, 10.98 Hz, 1 H) 8.54 (s, 1 H)	
	 198 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-6-acetoxi-10-hidroxi-2-	^{1}H-RMN (400 MHz, $CHCl_3$-*d*): δ ppm	LC/MS (ESI, m/z), 677 $[M+H]^+$

	((R,2E,4E)-6-hidroxi-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-7-ilo		
	 199 4-propilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-acetoxi-10-hidroxi-2-((R,2E,4E)-6-hidroxi-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo	^{1}H-RMN (400 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 0.88 - 0.98 (m, 9 H) 1.26 (td, *J*=7.40, 4.27 Hz, 1 H) 1.32 - 1.39 (m, 3 H) 1.44 - 1.70 (m, 9 H) 1.80 (s, 3 H) 1.83 - 1.92 (m, 1 H) 2.05 (s, 3 H) 2.32 - 2.46 (m, 1 H) 2.47 - 2.70 (m, 11 H) 2.91 (td, *J*=5.77, 2.26 Hz, 1 H) 3.43 - 3.61 (m, 5 H) 3.69 (t, *J*=5.83 Hz, 2 H) 3.81 (dd a, *J*=9.79, 3.39 Hz, 1 H) 5.00 - 5.11 (m, 2 H) 5.64 (dd, *J*=15.18, 9.66 Hz, 1 H) 5.73 - 5.81 (m,	LC/MS (ESI, m/z), 709.7 $[M+H]^+$

	1 H) 5.86 - 5.94 (m, 1 H) 6.15 (d a, *J*=10.29 Hz, 1 H) 6.54 (dd, *J*=15.25, 10.98 Hz, 1 H)	
 200 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de (2R,3S,6S,7R,10R,E)-6-acetoxi-10-hidroxi-2-((2S,6R,E)-6-hidroxi-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhept-4-en-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-7-ilo	^{1}H-RMN (400 MHz, $CHCl_3$-*d*): δ ppm	LC/MS (ESI, m/z), 709.8 $[M+H]^+$

Ejemplo 201

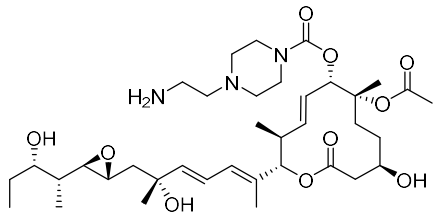


A una mezcla de piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-6-acetoxi-10-hidroxi-2-((R,2E,4E)-6-hidroxi-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-7-ilo (230 mg, 0.346 mmol; **Ejemplo**

187) en DCM (8 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4 equiv.) y después formaldehído (104 mg, 3.459 mmol) en forma de una solución acuosa. La mezcla se agitó durante 20 minutos a ta. Después de la agitación, la mezcla se diluyó con metanol y a continuación se concentró al vacío sobre sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-15 %/DCM) y se concentró al vacío para proporcionar 4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-6-acetoxi-10-hidroxi-2-((R,2E,4E)-6-hidroxi-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-7-ilo (160 mg, 0.236 mmol, 68.1 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

LCMS (ESI, m/z), $[M+H]^+$ 679.2.

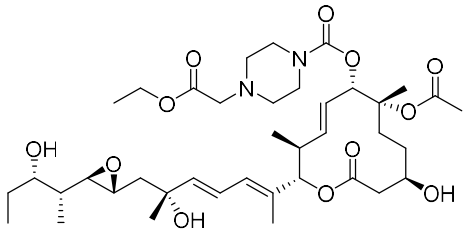
Ejemplo 202



A una mezcla de piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-acetoxi-10-hidroxi-2-((R,2E,4E)-6-hidroxi-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo (55 mg, 0.083 mmol; Ejemplo 186) en DCM (3 ml) se le añadieron (2-oxoetil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (46.5 mg, 0.165 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (52.6 mg, 0.248 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 20 minutos y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) y se concentró al vacío. El material aislado se diluyó con DMF (3 ml) y a esta mezcla se le añadió dietilamina

(121 mg, 1.655 mmol). La mezcla se agitó hasta que el material se partida se consumió a ta antes de la concentración al vacío. El residuo resultante se purificó a través de HPLC de fase inversa para proporcionar 4-(2-aminoetil)piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-acetoxi-10-hidroxi-2-((R,2E,4E)-6-hidroxi-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo (6 mg, 8.48 µmol, 10.25 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 0.74 - 0.86 (m, 9 H) 1.04 - 1.15 (m, 1 H) 1.23 (s, 3 H) 1.26 - 1.40 (m, 3 H) 1.45 (s, 4 H) 1.47 - 1.51 (m, 1 H), 1.52 - 1.63 (m, 1 H) 1.69 (s, 3 H) 1.73 - 1.82 (m, 1 H) 1.99 (s, 3 H) 2.13 - 2.42 (m, 9 H) 2.53 - 2.65 (m, 4 H) 2.72 - 2.80 (m, 1 H), 3.35 - 3.41 (m, 3 H) 3.65 - 3.76 (m, 1 H) 4.36 - 4.46 (m, 1 H) 4.57 - 4.66 (m, 1 H) 4.79 - 4.85 (m, 1 H) 4.87 - 4.95 (m, 2 H) 5.43 - 5.56 (m, 1 H) 5.64 - 5.77 (m, 1 H) 5.80 - 5.91 (m, 1 H) 6.01 - 6.12 (m, 1 H) 6.33 - 6.49 (m, 1 H). LCMS (ESI, m/z), 708.2 $[M+H]^+$

Ejemplo 203



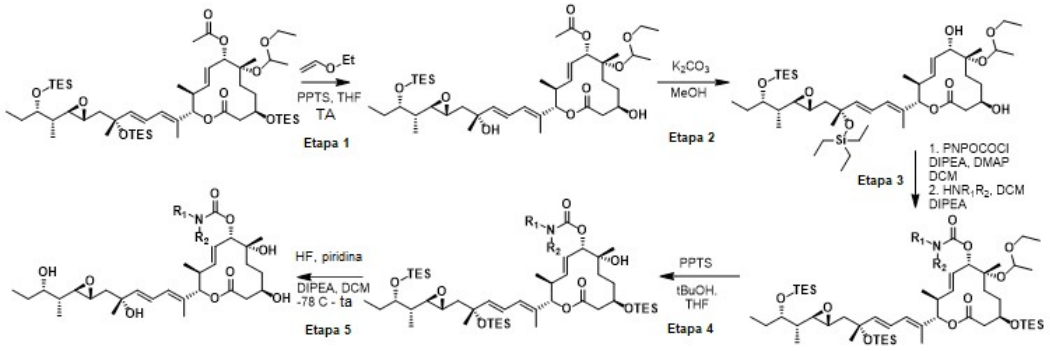
A una solución de piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-acetoxi-10-hidroxi-2-((R,2E,4E)-6-hidroxi-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo (25 mg, 0.038 mmol; Ejemplo 186) en acetona (2 ml) se le añadieron 2-bromoacetato de etilo (7.54 mg, 0.045 mmol) y carbonato de potasio (3 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 25 minutos antes de añadir

más cantidad de bromoacetato (2 equiv.) y la agitación a ta durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 0-15 %/DCM) para proporcionar 4-(2-etoxi-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-acetoxi-10-hidroxi-2-((R,2E,4E)-6-hidroxi-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo (12 mg, 0.016 mmol, 42.5 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI, m/z), $[M+H]^+$ 751.3

Ejemplos 204 y 205

Los Ejemplos 204 y 205 se prepararon a través de la secuencia descrita en el Esquema 61.

Esquema 61.



Etapa 1:

Una mezcla de acetato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-hidroxi-3,7-dimetil-2-((R,2E,4E)-6-metil-6-((trietilsilil)oxi)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((trietilsilil)oxi)pentan-2-il)oxiran-2-il)hepta-2,4-dien-2-il)-12-oxo-10-((trietilsilil)oxi)oxaciclododec-4-en-6-ilo (0.626g, 0.699 mmol), THF (4.58 ml, 55.925 mmol), etil vinil éter (2.69 ml, 27.963 mmol), PPTS (0.044 g, 0.175 mmol) se agitó durante

una noche. Se añadió trietilamina (0.8 equiv.) a la mezcla de reacción y se agitó durante varios minutos antes de la extracción con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se aisló y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar acetato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-(1-etoxietoxi)-3,7-dimetil-2-((R,2E,4E)-6-metil-6-((trietilsilil)oxi)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((trietilsilil)oxi)pentan-2-il)oxiran-2-il)hepta-2,4-dien-2-il)-12-oxo-10-((trietilsilil)oxi)oxaciclododec-4-en-6-ilo en forma de una mezcla de diastereómeros (636 mg, 0.657 mmol, 94 % de rendimiento).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.60 (c, *J*=7.65 Hz, 19 H) 0.78 - 0.92 (m, 10 H) 0.96 (t, *J*=7.91 Hz, 28 H) 1.16 - 1.30 (m, 8 H) 1.32 - 1.35 (m, 1 H) 1.38 (s a, 5 H) 1.43 - 1.62 (m, 7 H) 1.71 (d, *J*=6.65 Hz, 4 H) 2.02 - 2.08 (m, 3 H) 2.33 - 2.53 (m, 3 H) 2.53 - 2.59 (m, 1 H) 2.79 - 2.87 (m, 1 H) 3.42 - 3.67 (m, 2 H) 3.68 - 3.76 (m, 1 H) 3.78 - 3.86 (m, 1 H) 4.94 - 5.13 (m, 2 H) 5.14 - 5.20 (m, 1 H) 5.57 - 5.78 (m, 3 H) 6.03 - 6.13 (m, 1 H) 6.35 - 6.47 (m, 1 H).

Etapa 2:

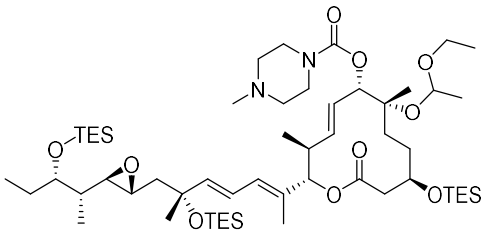
Una mezcla de acetato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-(1-etoxietoxi)-3,7-dimetil-2-((R,2E,4E)-6-metil-6-((trietilsilil)oxi)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((trietilsilil)oxi)pentan-2-il)oxiran-2-il)hepta-2,4-dien-2-il)-12-oxo-10-((trietilsilil)oxi)oxaciclododec-4-en-6-ilo (1.4 g, 1.447 mmol), carbonato de potasio (0.300 g, 2.17 mmol), y metanol (14.47 ml, 1.447 mmol) se agitó durante 1 h. Se añadieron EtOAc y cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla, y la capa orgánica se aisló. A continuación, la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc, y las capas

orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar (4R,7R,8S,11S,12S,E)-7-(1-etoxietoxi)-8-hidroxi-7,11-dimetil-12-((R,2E,4E)-6-metil-6-((trietilsilil)oxi)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((trietilsilil)oxi)pentan-2-il)oxiran-2-il)hepta-2,4-dien-2-il)-4-((trietilsilil)oxi)oxaciclododec-9-en-2-ona (1g, 1.080 mmol, 74.7 % de rendimiento).

Etapa 3:

Se combinaron (4R,7R,8S,11S,12S,E)-7-(1-etoxietoxi)-8-hidroxi-7,11-dimetil-12-((R,2E,4E)-6-metil-6-((trietilsilil)oxi)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((trietilsilil)oxi)pentan-2-il)oxiran-2-il)hepta-2,4-dien-2-il)-4-((trietilsilil)oxi)oxaciclododec-9-en-2-ona (1 g, 1.08 mmol), DCM (0.1 M), base de Hünig (5.0 equiv.), DMAP (1.0 equiv.), y cloroformiato de 4-nitrofenilo (1.8 equiv.) y se agitaron durante una noche. Se añadió hidróxido de sodio acuoso (1 N) a la mezcla resultante, y la capa orgánica se aisló. A continuación, la capa acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se diluyó con DCM (0.1 M), y a esta mezcla se le añadieron base de Hünig (5.0 equiv.) y amina (3.0 equiv.), seguido de agitación durante 2 horas. A continuación, la mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 1-10 % en DCM) para proporcionar el intermedio de carbamato.

Intermedio de carbamato N.º 1:

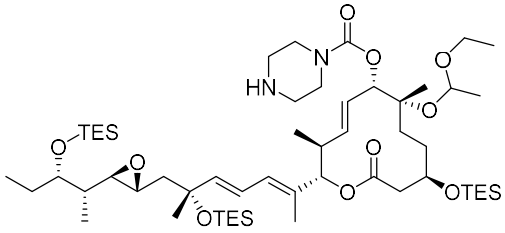


561

4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-(1-etoxietoxi)-3,7-dimetil-2-((R,2E,4E)-6-metil-6-((trietilsilil)oxi)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((trietilsilil)oxi)pentan-2-il)oxiran-2-il)hepta-2,4-dien-2-il)-12-oxo-10-((trietilsilil)oxi)oxaciclododec-4-en-6-ilo (700 mg, 0.666 mmol, 61.6 % de rendimiento). LCMS (ESI, m/z), 1052.6 $(M+H)^+$

^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 0.60 - 0.70 (m, 18 H) 0.82 - 1.03 (m, 38 H) 1.12 - 1.26 (m, 5 H) 1.26 - 1.36 (m, 6 H) 1.43 (s, 3 H) 1.45 - 1.64 (m, 7 H) 1.77 (s, 4 H) 1.88 - 1.99 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.36 - 2.46 (m, 5 H) 2.46 - 2.65 (m, 3 H) 2.82 - 2.93 (m, 1 H) 3.55 (s, 6 H) 3.71 - 3.81 (m, 1 H) 3.84 - 3.98 (m, 1 H) 4.88 - 5.00 (m, 2 H) 5.09 - 5.18 (m, 1 H) 5.52 - 5.63 (m, 1 H) 5.72 - 5.88 (m, 2 H) 6.09 - 6.19 (m, 1 H) 6.45 - 6.57 (m,1 H).

Intermedio de carbamato N.º 2



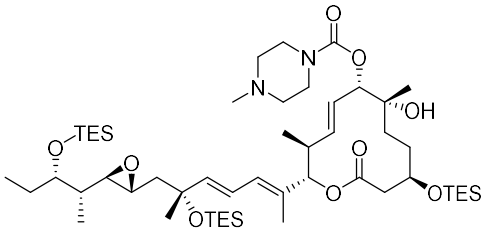
piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-(1-etoxietoxi)-3,7-dimetil-2-((R,2E,4E)-6-metil-6-((trietilsilil)oxi)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((trietilsilil)oxi)pentan-2-il)oxiran-2-il)hepta-2,4-dien-2-il)-12-oxo-10-((trietilsilil)oxi)oxaciclododec-4-en-6-ilo (330 mg, 0.318 mmol, 69.4 % de rendimiento).

Etapa 4:

Se combinaron *terc*-butanol (0.16 M), THF (0.08 M), y PPTS (3.0 equiv.) y se agitaron a TA. Se añadió 4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-(1-etoxietoxi)-3,7-dimetil-2-((R,2E,4E)-6-metil-6-((trietilsilil)oxi)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-

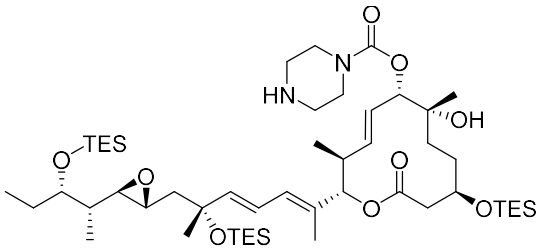
((trietilsilil)oxi)pentan-2-il)oxiran-2-il)hepta-2,4-dien-2-il)-12-oxo-10-((trietilsilil)oxi)oxaciclododec-4-en-6-ilo (1.0 equiv.) a la mezcla y se agitó durante una noche. Posteriormente, se añadió salmuera saturada y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se aisló, y la capa acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en Hexano) para proporcionar el intermedio protegido con tri-TES.

Intermedio protegido con Tri-TES N.º 1:



4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-hidroxi-3,7-dimetil-2-((R,2E,4E)-6-metil-6-((trietilsilil)oxi)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((trietilsilil)oxi)pentan-2-il)oxiran-2-il)hepta-2,4-dien-2-il)-12-oxo-10-((trietilsilil)oxi)oxaciclododec-4-en-6-ilo (172 mg, 0.176 mmol, 41.1 % de rendimiento) LCMS (ESI, m/z), 980.144 $(M+H)^+$

Intermedio protegido con Tri-TES N.º 2:



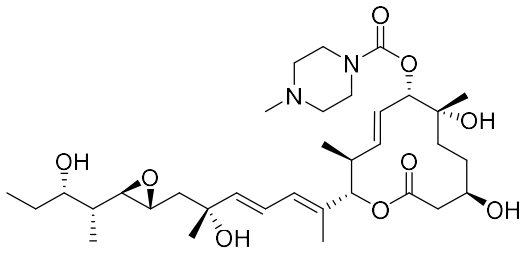
piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-hidroxi-3,7-dimetil-2-((R,2E,4E)-6-metil-6-((trietilsilil)oxi)-7-

((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((trietilsilil)oxi)pentan-2-il)oxiran-2-il)hepta-2,4-dien-2-il)-12-oxo-10-((trietilsilil)oxi)oxaciclododec-4-en-6-ilo (0.49 g, 96 %)
LCMS (ESI, m/z), 966.1 $(M+H)^+$.

Etapa 5:

Se combinaron 4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-hidroxi-3,7-dimetil-2-((R,2E,4E)-6-metil-6-((trietilsilil)oxi)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((trietilsilil)oxi)pentan-2-il)oxiran-2-il)hepta-2,4-dien-2-il)-12-oxo-10-((trietilsilil)oxi)oxaciclododec-4-en-6-ilo (100 mg, 0.102 mmol), DCM (371 equiv.), y DIPEA (191 equiv.) y se enfriaron a -78 ° C. Se añadió fluoruro ácido-piridina (30 equiv.) y la mezcla se calentó a TA y se agitó durante una noche. A continuación, la mezcla se enfrió en un baño de hielo, y después se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con DCM y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío, y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto deseado.

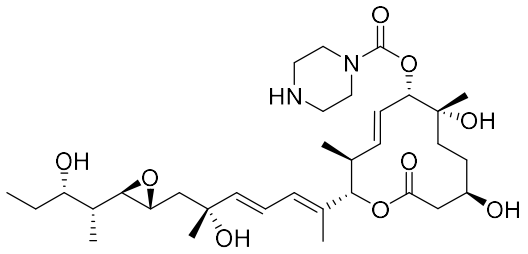
Ejemplo 204:



4-metilpiperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7,10-dihidroxi-2-((R,2E,4E)-6-hidroxi-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo (31.6 mg, 0.050 mmol, 48.6 % de rendimiento)
MS (ESI, m/z), 637.6 $(M+H)^+$

^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 0.86 - 0.98 (m, 9 H) 1.20 - 1.23 (m, 3 H) 1.23 - 1.32 (m, 2 H), 1.34 (s, 3 H) 1.35 - 1.70 (m, 7 H) 1.78 (d, J=0.75 Hz, 3 H) 1.83 - 1.93 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.41 (t a, J=4.77, Hz, 4 H) 2.52 (dd, J=3.39, 1.63 Hz, 3 H) 2.65 - 2.72 (m, 1 H) 2.86 - 2.95 (m, 1 H) 3.38 - 3.73 (m, 5 H) 3.76 -3.88 (m, 1 H) 4.95 (s, 1 H) 5.03 - 5.13 (m, 1 H) 5.51 - 5.63 (m, 1 H) 5.66 - 5.78 (m, 1 H) 5.82 - 5.93 (m, 1 H), 6.08 - 6.20 (m, 1 H) 6.48 - 6.61 (m, 1 H).

Ejemplo 205:



piperazin-1-carboxilato de (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7,10-dihidroxi-2-((R,2E,4E)-6-hidroxi-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-hidroxipentan-2-il)oxiran-2-il)-6-metilhepta-2,4-dien-2-il)-3,7-dimetil-12-oxooxaciclododec-4-en-6-ilo (50 mg, 78 % de rendimiento)

MS (ESI, m/z), 623.7 $(M+H)^+$

^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 0.88 - 0.99 (m, 9 H) 0.98 - 1.05 (m, 2 H) 1.25 (s, 4 H) 1.21 - 1.27 (m, 1 H) 1.34 - 1.37 (m, 4 H) 1.48 - 1.73 (m, 5 H) 1.76 - 1.83 (m, 3 H) 1.85 - 1.93 (m, 1 H) 2.46 - 2.74 (m, 4 H) 2.88 - 2.95 (m, 1 H) 3.21 (s, 4 H) 3.51 - 3.60 (m, 1 H) 3.78 (s, 5 H) 4.94 - 5.01 (m, 1 H) 5.05 - 5.11 (m, 1 H) 5.56 - 5.66 (m, 1 H) 5.70 - 5.79 (m, 1 H) 5.86 - 5.93 (m, 1 H) 6.08 - 6.24 (m, 1 H) 6.45 - 6.63 (m, 1 H)

Ensayos biológicos

Protocolo de ensayo de viabilidad celular

Las células (WiDr y Panc05.04 obtenidas de la ATCC) se

sembraron en placas de 96 pocillos, con 2000 células/100 µl/pocillo, y se incubaron durante una noche. Se eliminó el medio gastado, y se añadió medio recién preparado que contenía 9 concentraciones diferentes de compuesto (100 µl/pocillo), con la concentración de DMSO de la solución madre del compuesto ajustada al 0.1 %. Cada tratamiento con compuesto se realizó por duplicado o triplicado a cada concentración.

Otra placa con células sembradas se dedicó como una placa de tiempo cero (Tz), a la que se le añadió DMSO al 0.1 % en medio (100 µl/pocillo) seguido de reactivo CellTiter-Glo® (Promega Corporation, Madison, Wisconsin) (50 µl/pocillo) para la medición de ATP como sustituto de la viabilidad celular. El valor promedio de la medición de varios pocillos de esta placa se utiliza como Tz.

Las placas tratadas con compuesto se incubaron durante 72 h a 37 °C. A continuación, se añadió el reactivo CellTiter-Glo® (50 µl/pocillo) y se midió el ATP. El valor promedio de la medición de los pocillos tratados con compuesto por duplicado o triplicado se usa como Ti, y las placas sembradas con medio que tiene DMSO al 0.1 % sin compuesto se usan como crecimiento de control (C).

El porcentaje de inhibición de crecimiento/porcentaje de viabilidad se calculó como:

[(Ti-Tz)/(C-Tz)] x 100 para concentraciones para las que Ti>/=Tz

[(Ti-Tz)/Tz] x 100 para concentraciones para las que Ti<Tz.

*tiempo cero (Tz), crecimiento de control (C) y crecimiento de prueba en presencia del compuesto (Ti)

Se representa gráficamente el porcentaje de inhibición de crecimiento/porcentaje de viabilidad frente a la

concentración de compuesto para determinar $E_{máx}$.

La inhibición del crecimiento del 50 % (GI_{50}) se calculó a partir de [(Ti-Tz)/(C-Tz)] x 100 = 50, que es la concentración de fármaco que da como resultado una reducción del 50 % en el aumento neto de ATP en el crecimiento de control (C) durante el tratamiento con compuesto.

Protocolo de ensayo de corte y empalme (bioquímico) *in vitro*

El pre-ARNm marcado con biotina de una construcción de adenovirus tipo 2 con una deleción de la secuencia intermedia (Ad2) (Berg, M.G., et al. 2012 Mol. Cell Bio., 32(7):1271-83) se preparó mediante transcripción *in vitro*. La construcción de Ad2 que contenía Exón 1 (41 nucleótidos), Intrón (231 nucleótidos) y Exón 2 (72 nucleótidos) se generó mediante síntesis génica y se clonó en los sitios EcoRI y XbaI del vector pGEM®-3Z (Promega) por Genewiz® (South Plainfield, Nueva Jersey). A continuación, el plásmido se linealizó mediante digestión con XbaI y se purificó. La transcripción y purificación *in vitro* del pre-ARNm transcrito se realizaron utilizando el kit de transcripción MEGAscript® T7 (Invitrogen™, Life Technologies™, Grand Island, Nueva York) y el kit de limpieza de transcripción MEGAclear™ (Invitrogen™, Life Technologies™, Grand Island, Nueva York), respectivamente, siguiendo las instrucciones del fabricante. La relación de biotina-16-UTP (Roche Diagnostics Corporation, Indianápolis, Indiana) con respecto a UTP fría fue de 1:13 para incorporar aproximadamente dos moléculas de biotina por ARNm de Ad2 empalmado.

El ensayo de empalme *in vitro* se realizó a 30°C en mezclas de reacción de 25 µl que contenían 95 µg de extracto nuclear de HeLa (Promega Corporation, Madison, Wisconsin), pre-ARNm de Ad2 47 nM, inhibidor de ARNasa de ARNasina 25U

(Promega Corporation, Madison, Wisconsin), tampón 1X SP (ATP 0.5 mM, fosfato de creatina 20 mM, $MgCl_2$ 1.6 mM) y compuestos en DMSO (con una concentración final de DMSO al 1 %). Después de 90 minutos de incubación, la reacción se detuvo mediante la adición de 18 µl de NaCl 5 M, y las mezclas se incubaron con 10 µl de perlas magnéticas recubiertas con estreptavidina M-280 (Invitrogen™, Life Technologies™, Grand Island, Nueva York) durante 30 min a temperatura ambiente para capturar ARNm pre- y empalmado de Ad2. Las perlas se lavaron dos veces con 100 ul de tampón que contenía Tris 10 mM pH = 7.5, EDTA 1 mM y NaCl 2 M, y a continuación se incubaron en tampón de carga de gel de ARN que contenía formamida al 95 % a 70°C durante 10 min para eluir los ARN. Los ARN de Ad2 se resolvieron mediante gel de TBE-UREA al 6 %, se transfirieron a una membrana de nylon, se reticularon con UV, y se sondaron con una estreptavidina marcada con IRDye® (LI-COR, Lincoln, Nebraska). La cantidad de ARN empalmado se cuantificó midiendo la intensidad fluorescente de la banda usando el software LI-COR Image Studio.

Resultados

Los datos se informan en la **Tabla 13** a continuación. $E_{máx}$ se refiere a la respuesta máxima alcanzable con respecto a un compuesto en un intervalo de dosis probado, indicando un valor negativo la letalidad celular. Un valor de $E_{máx}$ negativo mayor indica una mayor letalidad celular para un compuesto en particular. Por ejemplo, en células Panc 05.04, una línea celular SF3B1 mutante, el valor de $E_{máx}$ negativo más grande indica que el Compuesto 1 tenía una mayor letalidad celular que el Compuesto 7.

Las células WiDr-R son células de cáncer de colon que tienen una mutación R1074H inducida químicamente y se ha demostrado que son resistentes a pladienolida B en términos

de inhibición del crecimiento (Yokoi, A., et al., 2011 FEBS Journal, 278:4870-4880). El contra-cribado de compuestos en este ensayo de viabilidad con una línea celular WiDr-R "resistente" puede indicar si estos compuestos tienen uno o más efectos inespecíficos. Los compuestos que carecen de actividad inhibidora del crecimiento (GI_{50}) en la línea celular WiDr-R resistente, pero mantienen la actividad en la línea celular WiDr parental, sugieren que la modulación de corte y empalme en el mecanismo es responsable de la inhibición del crecimiento que se observa en la línea celular WiDr parental.

Ensayo de centelleo por proximidad (SPA) con sonda de pladienolida marcada con [^{3}H]

Se preparó la inmovilización por lotes de anticuerpo anti-SF3B1 (MBL) a perlas de centelleo PVT SPA anti-ratón (PerkinElmer) de la siguiente manera: por cada 2.5 mg de extractos nucleares, se mezclaron 5 µg de anticuerpo anti-SF3B1 y 1.5 mg de perlas en 150 µl de PBS. La mezcla anticuerpo-perlas se incubó durante 30 min a TA y se centrifugó a 18,000 g durante 5 min. Se utilizaron 150 µl de PBS para la resuspensión cada 1.5 mg de mezcla de anticuerpo-perlas. Las perlas se suspendieron y se añadieron a los extractos nucleares preparados. La suspensión se incubó durante 2 horas a 4 °C con mezcla suave. A continuación, las perlas se recogieron mediante centrifugación a 18,000 g durante 5 min y se lavaron dos veces con PBS+Triton X-100 al 0.1 %. Después de una etapa de centrifugación final, cada 1.5 mg de perlas se suspendió con 150 µl de PBS. Los complejos SF3b se probaron para determinar la unión a la sonda de pladienolida marcada con [^{3}H] ([^{3}H]-PB), sintetizada como se ha descrito previamente (Kotake et al., 2007). Se prepararon reacciones de unión de 100 µl con 50 µl de suspensión de

perlas y añadiendo concentraciones variables de PB o PB-OH, y después de 30 min de preincubación, se añadió [^{3}H]-PB 2.5 nM. La mezcla se incubó durante 30 min, y las señales de luminiscencia se leyeron usando un contador de placas MicroBeta2 (PerkinElmer). Se usó Prism 6 (Graphpad) para el ajuste de la curva de regresión no lineal de los datos.

Leyenda para la Tabla 13:

Células WiDr = células de cáncer de colon; SF3B1 de tipo silvestre

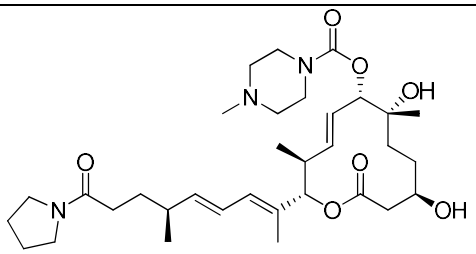
Células WiDr-R = células de cáncer de colon; mutante SF3B1 inducido químicamente que es resistente a E7107 (mutación R1074H)

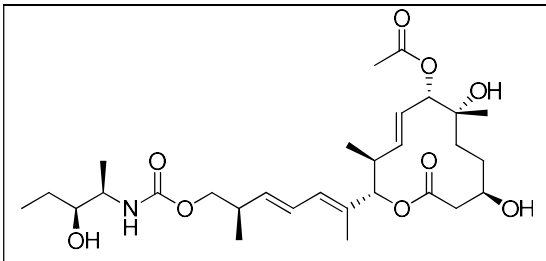
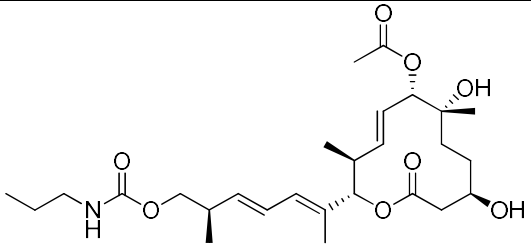
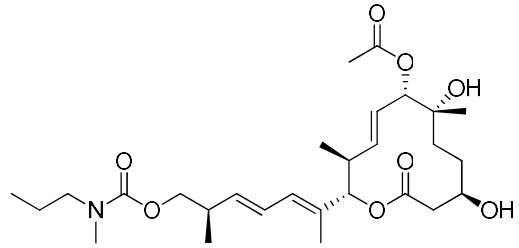
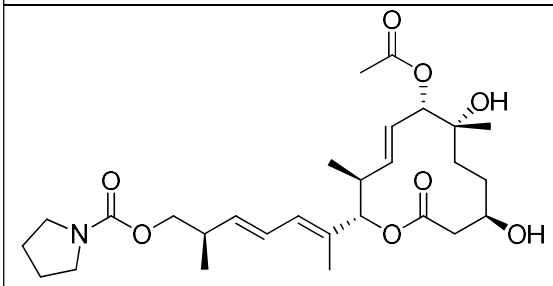
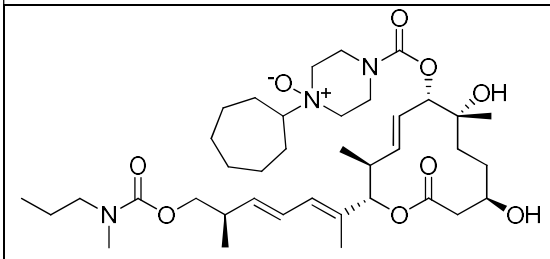
Células Panc 05.04 = células de cáncer de páncreas; mutaciones Q699H y K700E en SF3B1

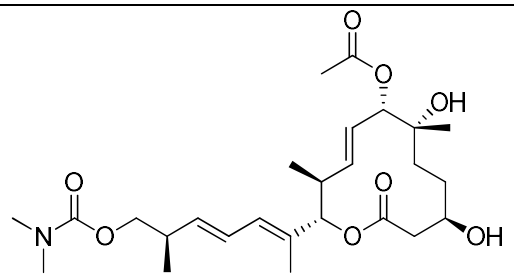
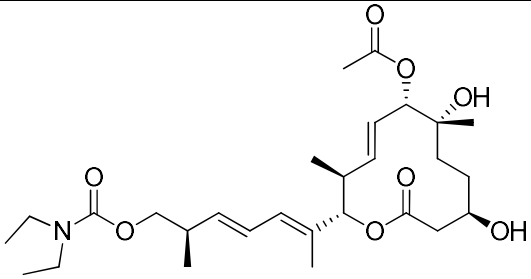
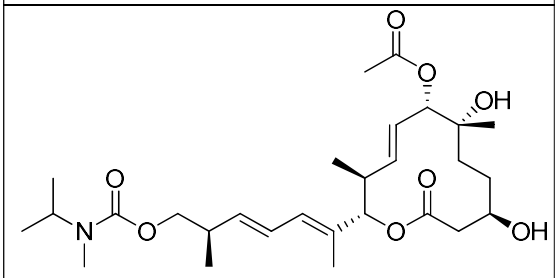
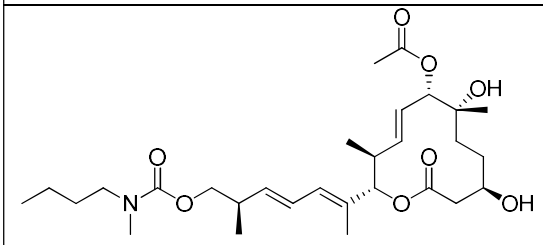
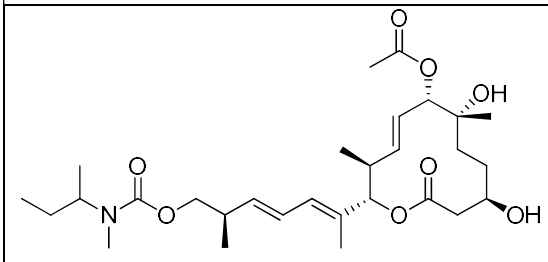
SPA = ensayo de centelleo por proximidad

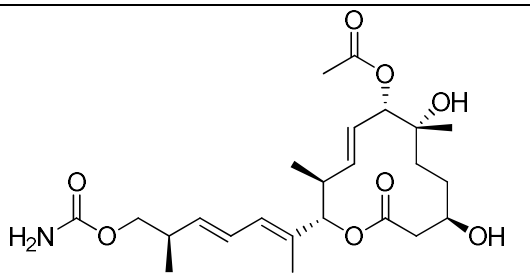
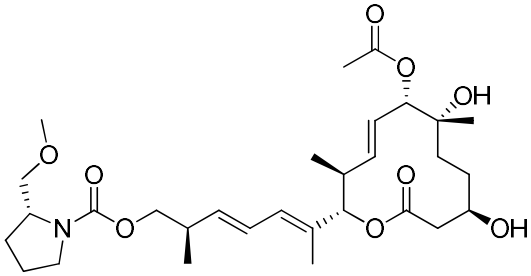
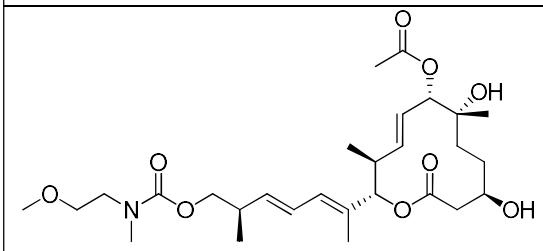
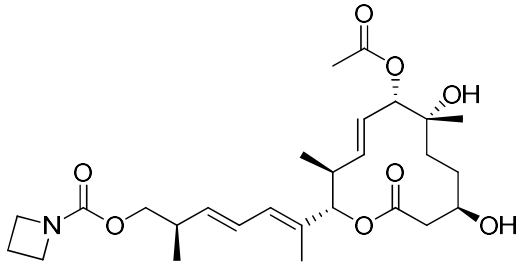
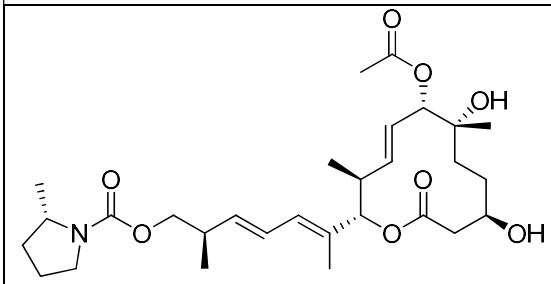
Tabla 13

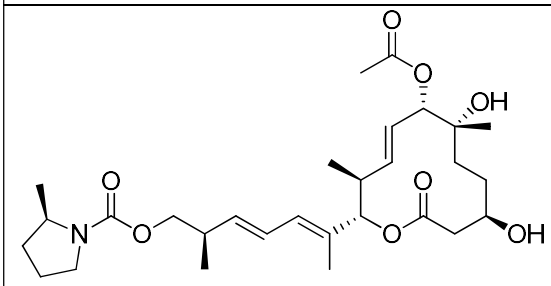
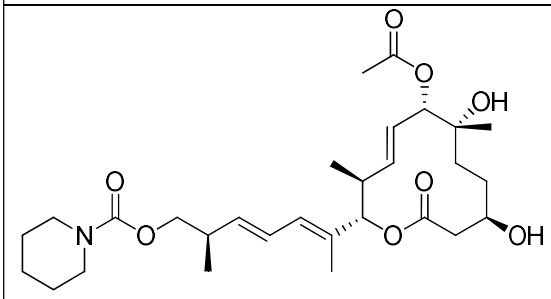
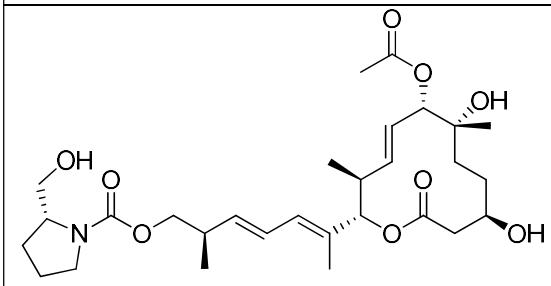
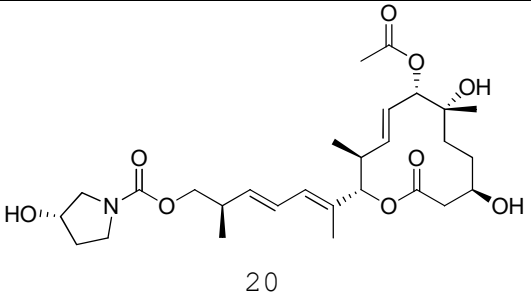
Actividad biológica de los compuestos de ejemplo

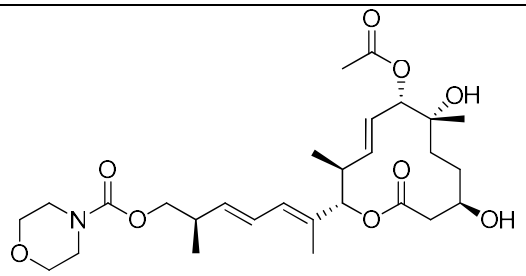
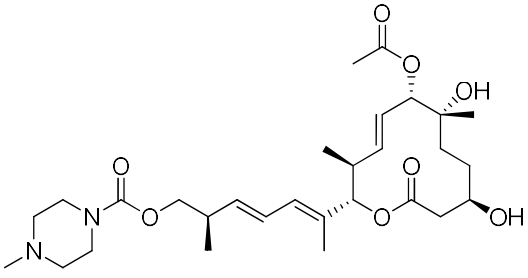
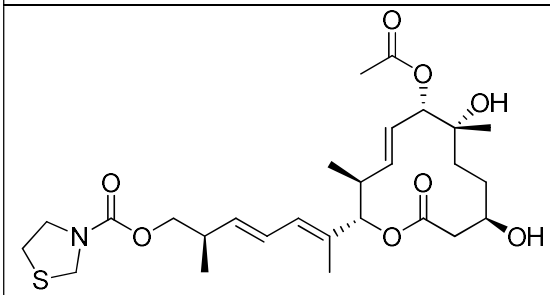
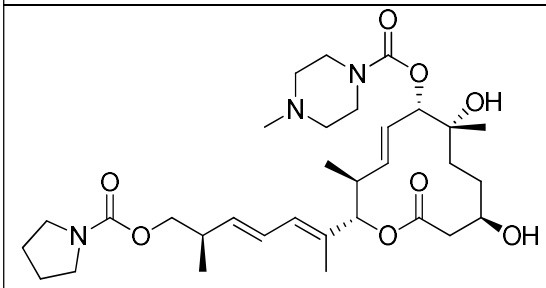
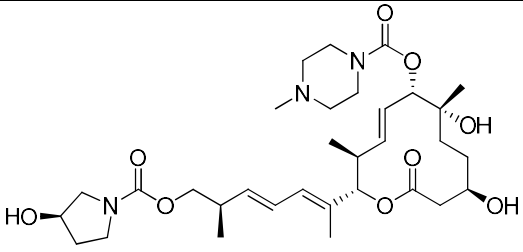
Estructura y compuesto N.°	Panc 05.04 (células mt SF3B1) $E_{máx}$ (%)	Panc 05.04 (células mt SF3B1), GI_{50} (nM)	WiDr GI_{50} (nM)	WiDr-R GI_{50} (nM)	SPA (células wt SF3B1) CI_{50} (nM)
 1	-87.275	27.349	26.410	>1000	4.355

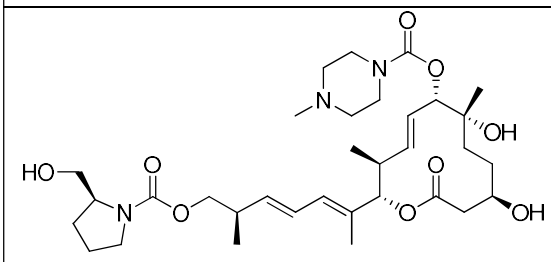
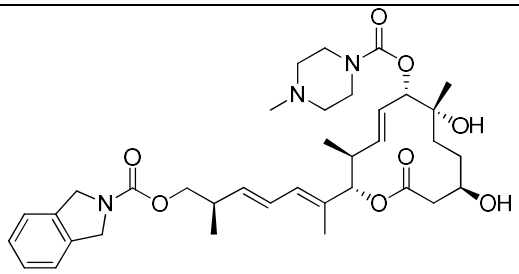
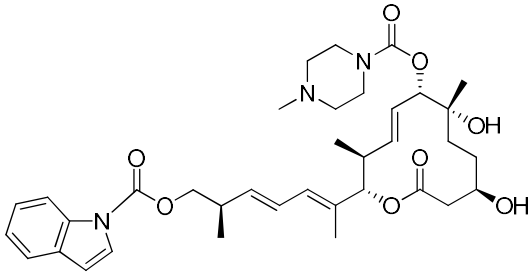
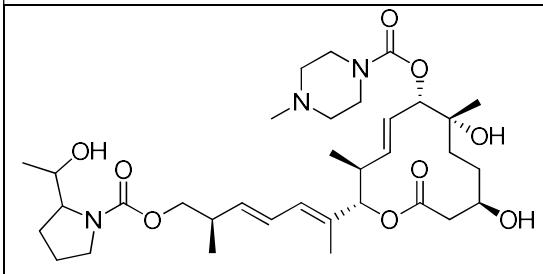
 2	-92.825	326.677	554.751	>10000	53.368
 3	40.550	4589.385	1941.512	>10000	472.770
 4	-91.760	42.549	39.130	>1000	6.215
 5	-94.128	20.087	4.826	>1000	2.746
 6	-94.410	250.128	172.085	>10000	

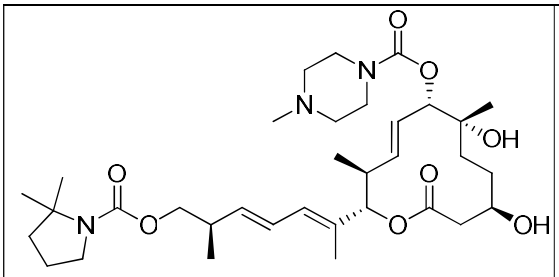
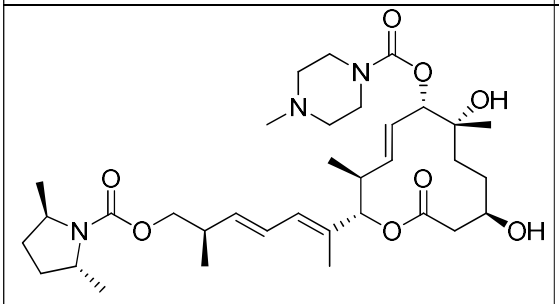
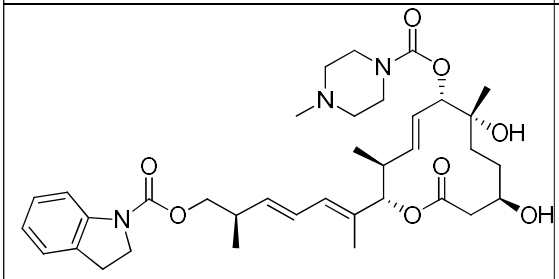
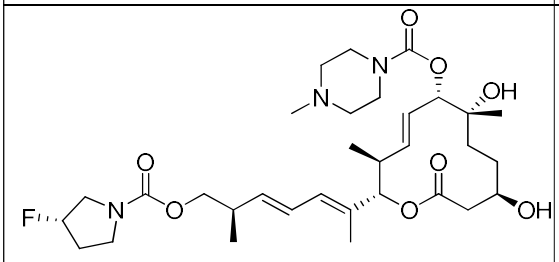
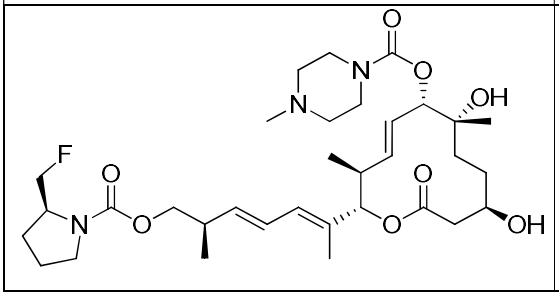
 7	-91.152	74.414	46.727	>10000	17.965
 8	-92.151	25.017	21.224	>10000	2.397
 9	-87.370	54.563	32.637	>10000	4.853
 10		198.03	86.457	>10000	
 11		587.41	301.763	>10000	

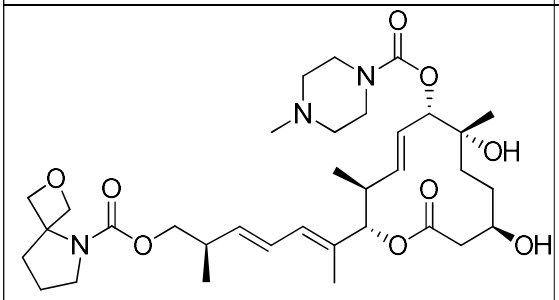
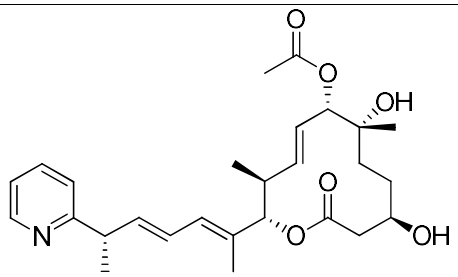
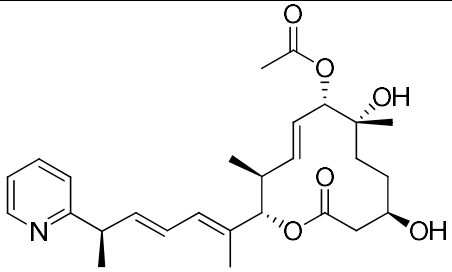
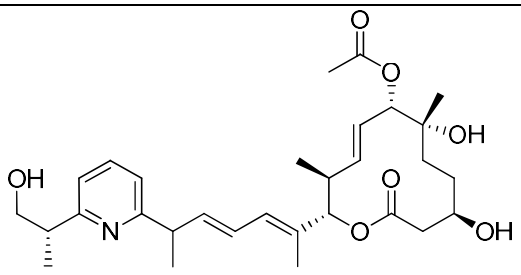
 12	40.097	2090.471	8131.147	>10000	
 13	-90.898	76.514	71.613	>1000	60.673
 14	-96.801	64.282	246.764	>1000	
 15	-91.832	44.669	137.681	>10000	10.740
	-89.983	52.598	38.111	>10000	27.299

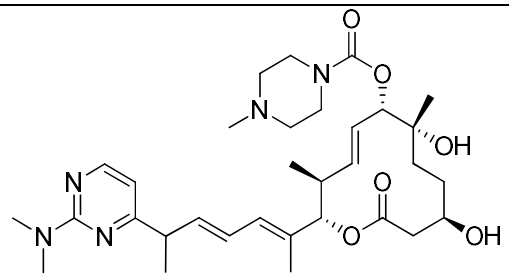
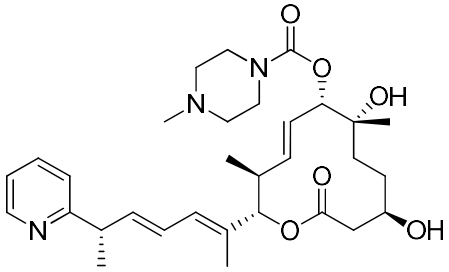
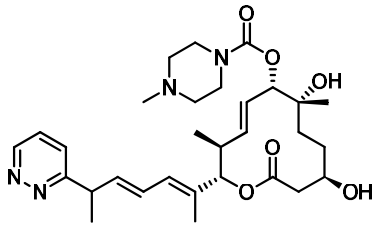
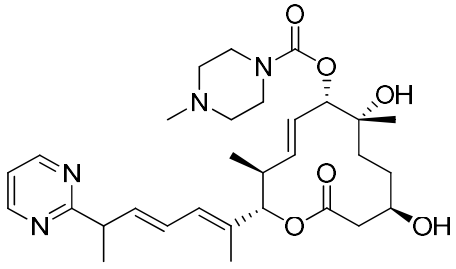
16					
 17	-79.344	2.110	0.983	>1000	2.721
 18	-74.649	82.242	49.693	>10000	15.049
 19	-83.432	35.134	24.651	>10000	80.359
 20	-89.552	45.075	51.472	>10000	96.546

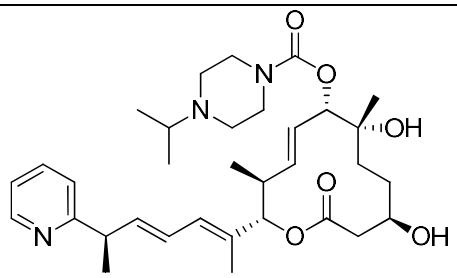
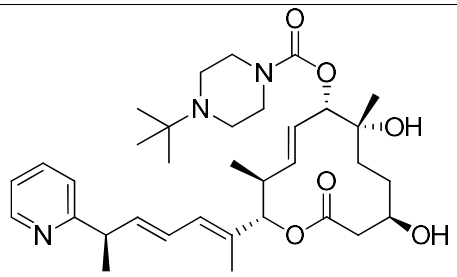
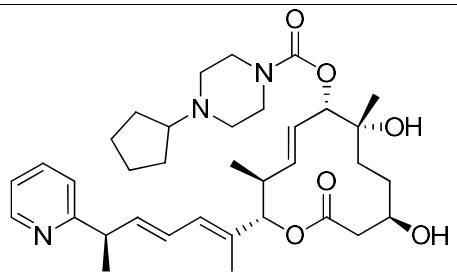
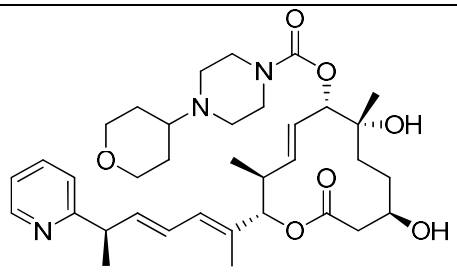
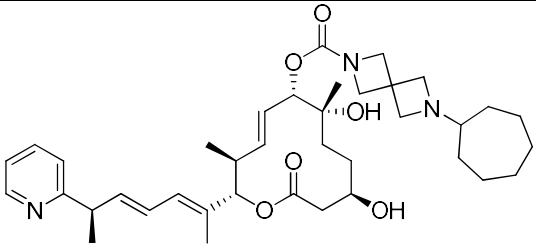
 21		15.45	91.252	>10000	
 22	-88.833	203.085	105.995	>1000	235.639
 23		67.97	62.92	>1000	
 24	-90.269	3.051	3.832	>1000	2.103
	-94.750	88.064	89.925	>1000	

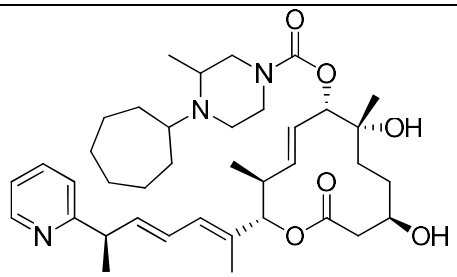
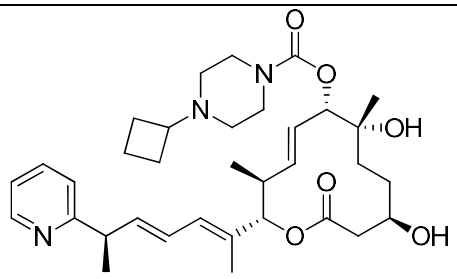
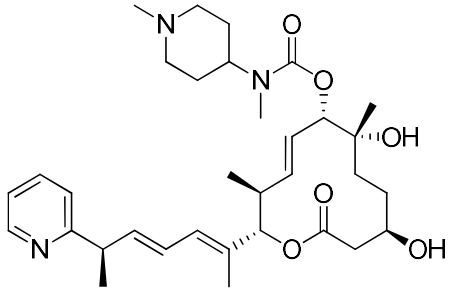
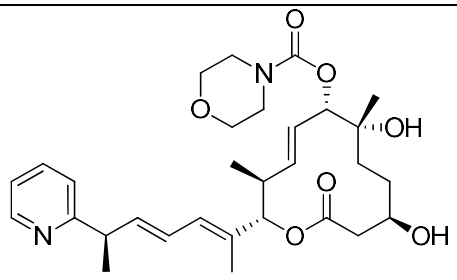
25					
 26	-77.223	20.340	29.407	>1000	14.018
 27	-56.00	35.40	33.788	>1000	
 28	-92.84	30.49	36.628	>1000	
 29	-85.416	10.054	14.697	>1000	

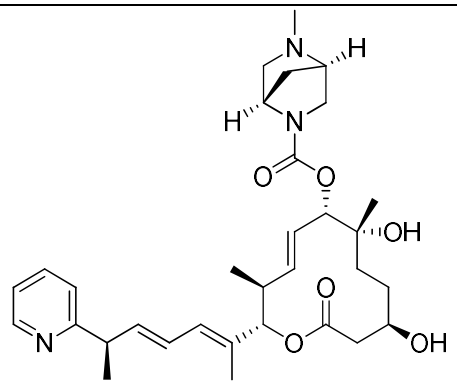
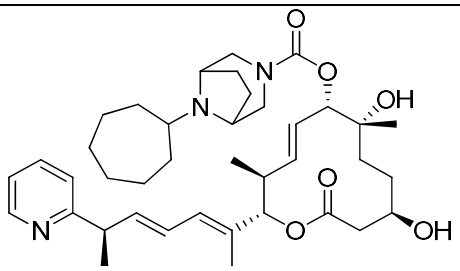
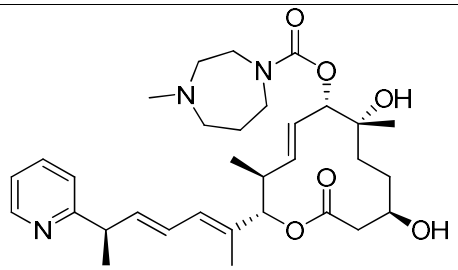
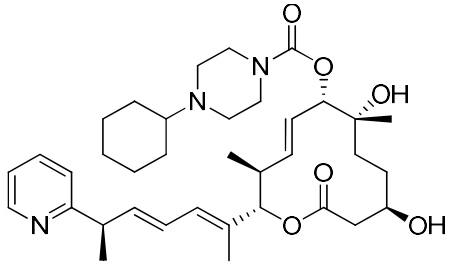
 30	-93.737	7.817	9.605	>1000	3.729
 31	-68.065	1.123	1.035	>1000	2.772
 32	-97.033	16.654	19.777	>1000	
 33	-90.19	4.86	2.844	>1000	
	-82.07	2.25	1.697	>1000	

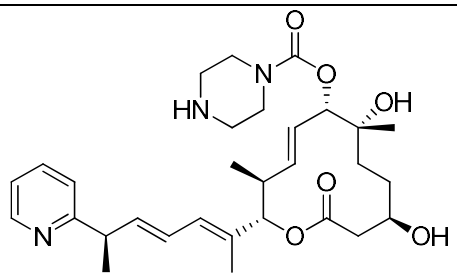
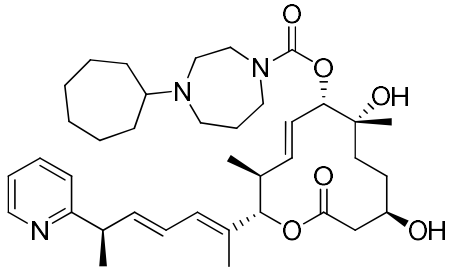
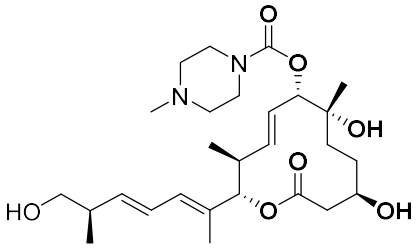
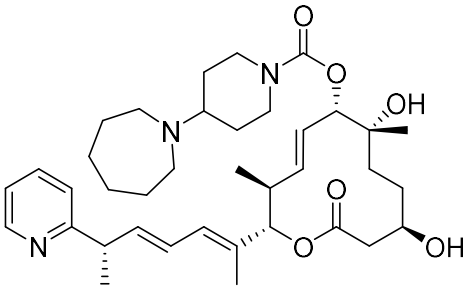
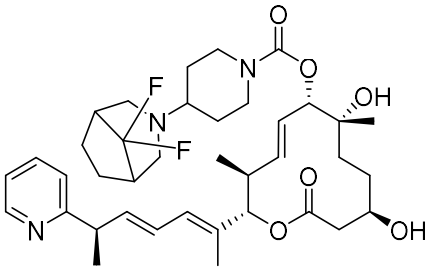
34					
 35	-90.700	31.462	47.213	>1000	9.557
 36	1.960	545.544	204.979	>10000	234.867
 37	-16.082	537.655	230.686	>10000	45.128
 38	-28.235	408.252	343.407	>10000	

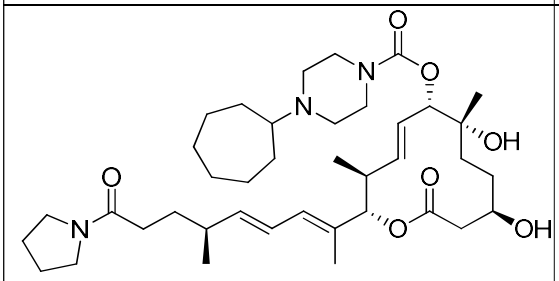
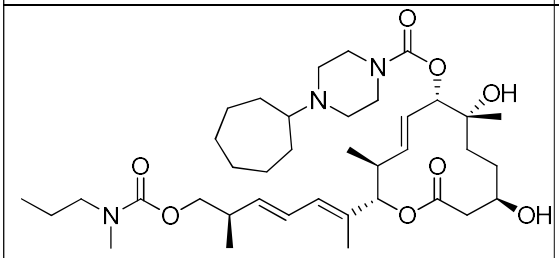
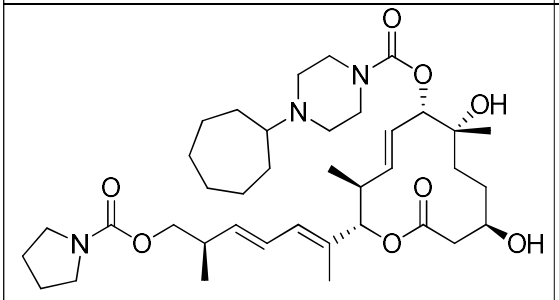
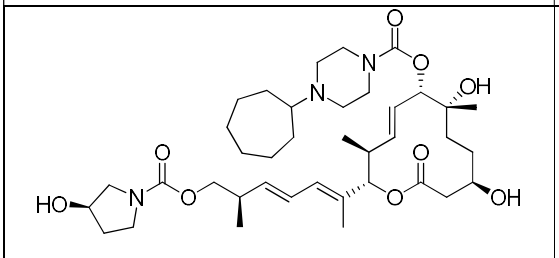
 39	6.969	1288.990	252.246	>1000	
 40	-49.209	53.638	34.307	>1000	5.693
 41	-90.908	59.215	18.672	>1000	9.201
 42	-22.224	155.424	60.103	>1000	38.444

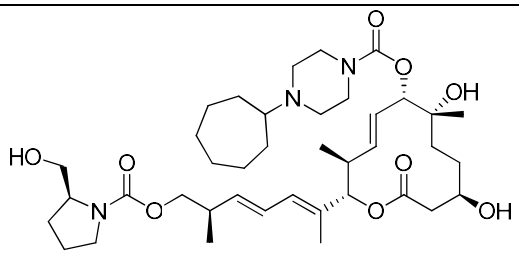
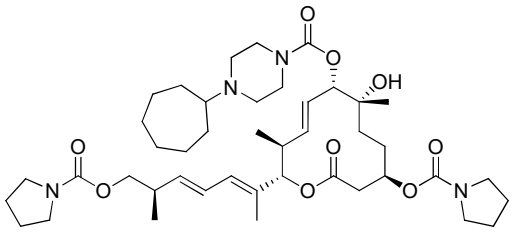
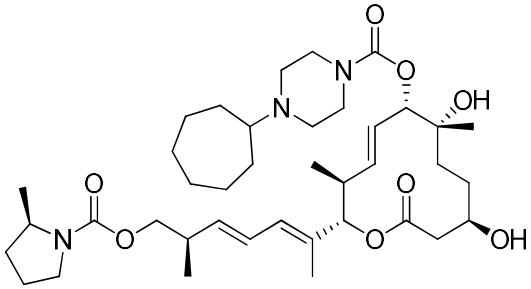
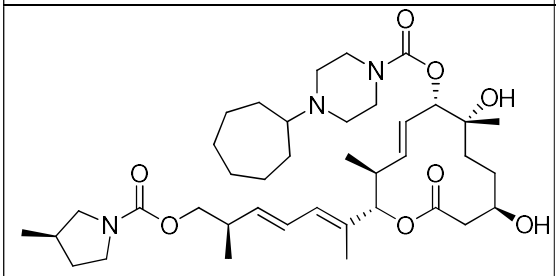
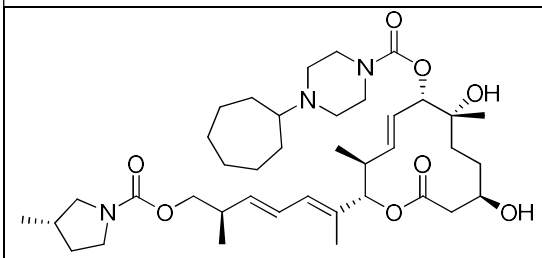
 43	-90.107	26.610	31.754	>1000	6.373
 44	-78.056	65.979	76.010	>1000	13.057
 45	-89.491	27.891	19.587	>1000	8.756
 46	-87.701	37.193	53.113	>1000	8.560
	-41.858	114.631	129.855	>1000	71.254

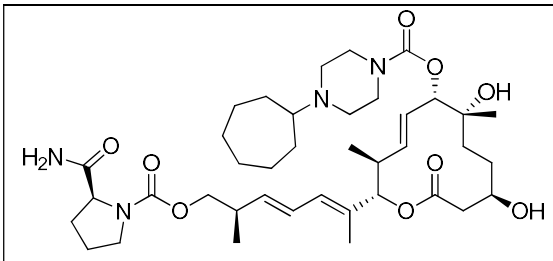
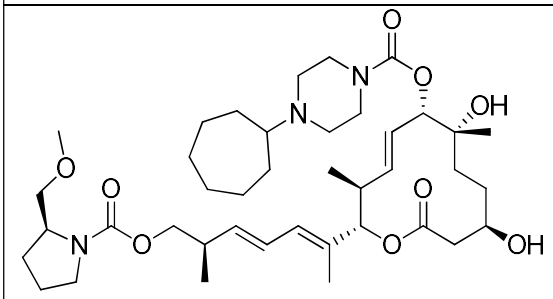
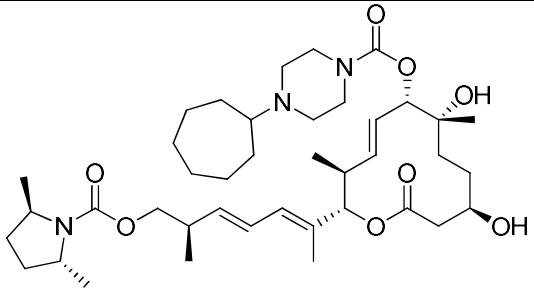
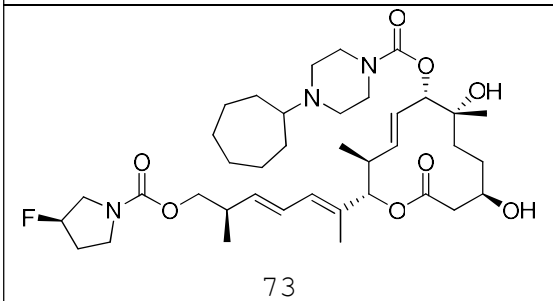
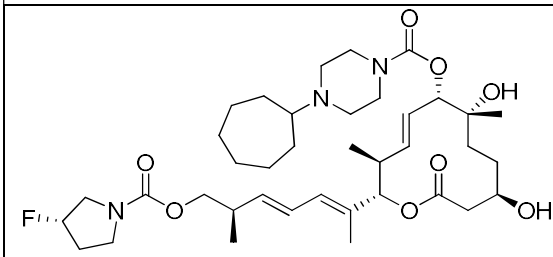
47					
 48	-60.371	126.216	132.822	>1000	
 49	-83.573	38.919	36.709	>1000	7.230
 50	-60.16	25.08	16.250	>1000	
 51	35.309	2545.788	>1000.000	>1000	479.605

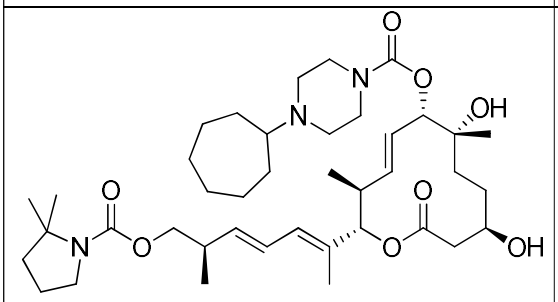
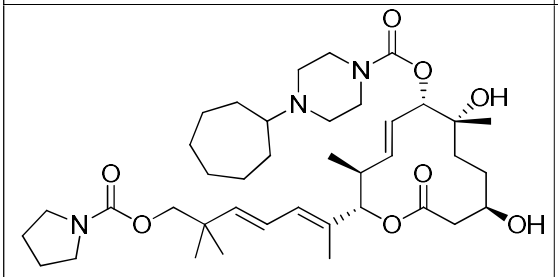
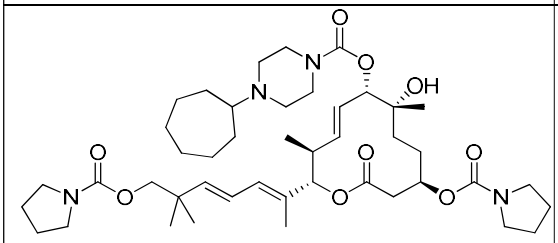
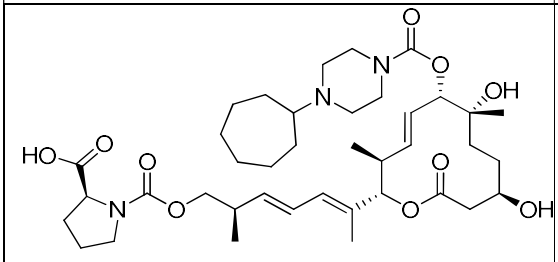
 52	-29.357	56.386	41.521	>1000	12.258
 53	-95.714	64.987	51.978	>1000	
 54	-23.122	84.867	33.109	>1000	6.869
 55	-94.348	21.406	21.202	>1000	3.325

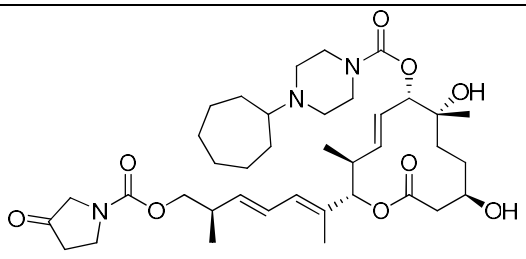
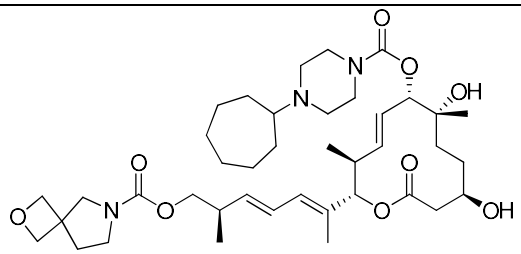
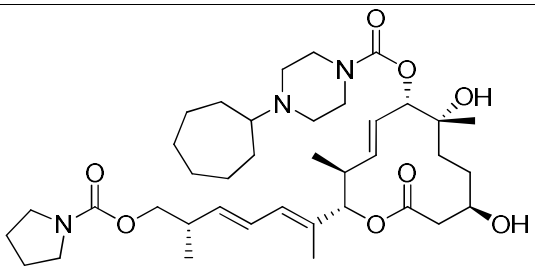
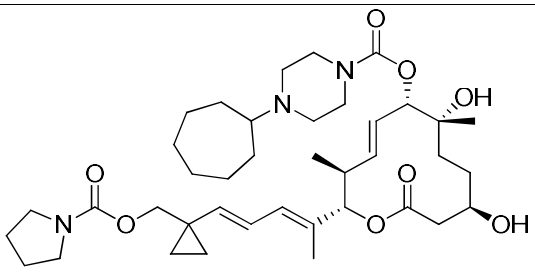
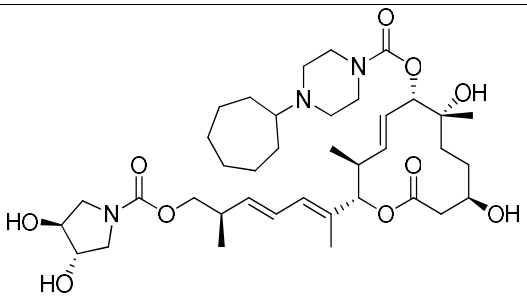
 56	-76.515	39.538	15.971	>1000	26.868
 57	-12.670	103.826	74.907	>1000	7.317
 58	35.115	1389.178	1145.992	>10000	
 59	-93.786	13.556	7.178	>1000	2.347
	-90.314	76.078			47.340

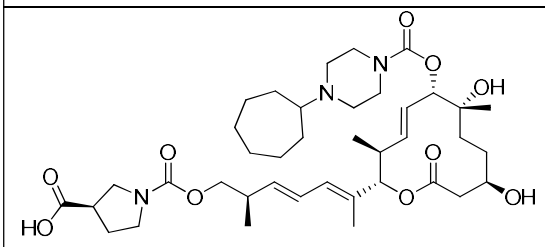
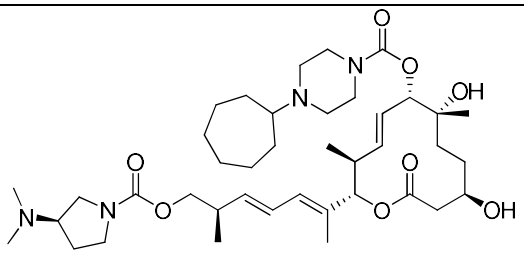
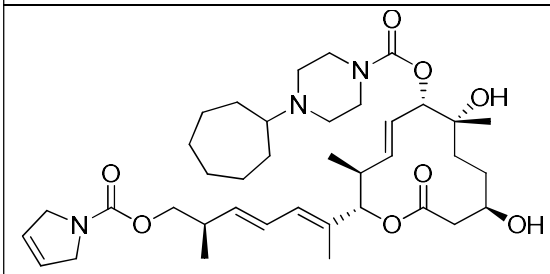
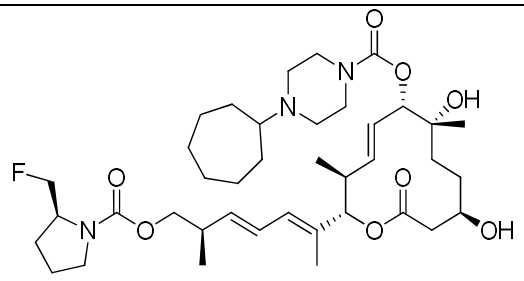
60					
 61	-86.908	3.254	12.669	>1000	5.114
 62	-92.429	278.544	43.378	>1000	
 63	-87.256	1.658	2.545	>1000	2.825
 64	-84.513	5.509	5.562	>1000	7.661

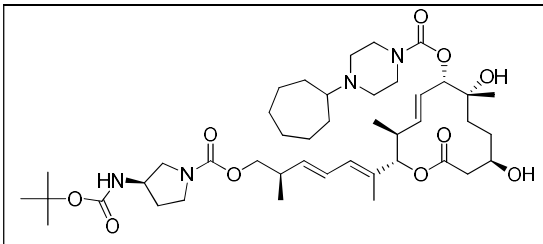
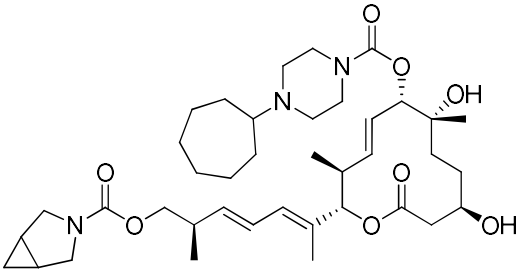
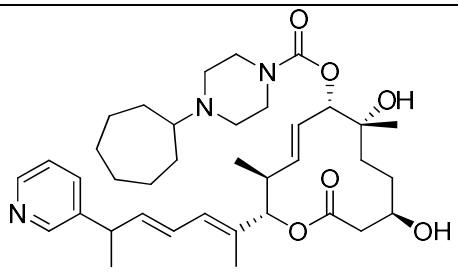
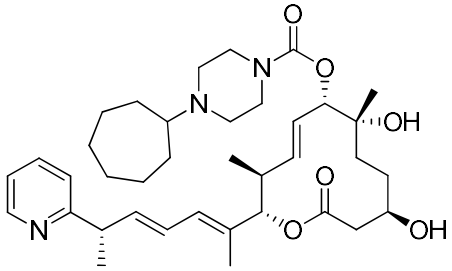
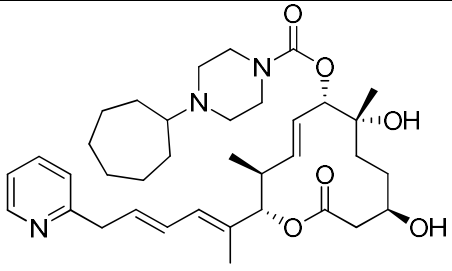
 65	-70.370	2.394	2.735	40.140	7.033
 66		80.11	77.26	>1000	
 67		2.52	1.424	21.764	
 68	-86.642	1.198	3.934	>1000	
 69	-93.599	2.593	6.204	>1000	

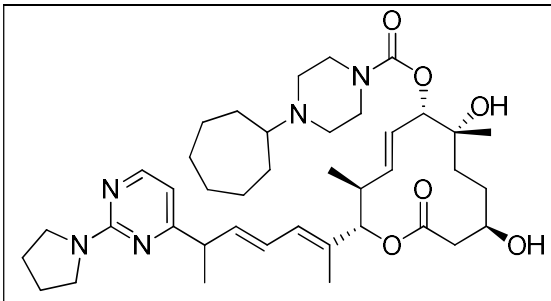
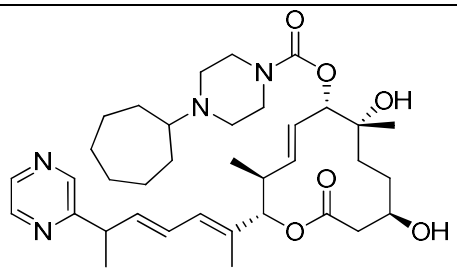
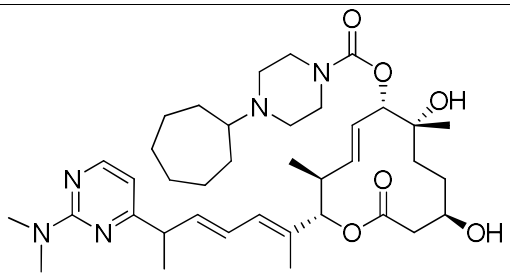
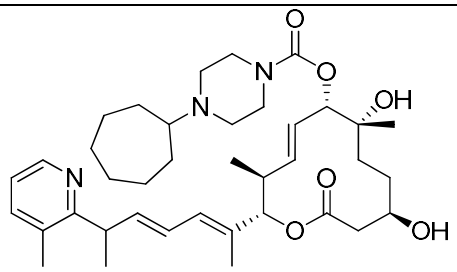
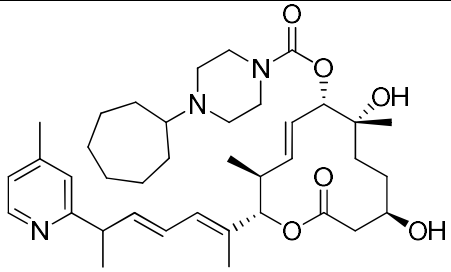
 70	-92.870	40.226	32.782	>1000	
 71	-89.146	11.933	29.094	>1000	16.761
 72	-68.88	4.52	2.392	14.819	
 73	-92.218	22.502	7.641	>1000	
	-79.385	1.764	4.297	>1000	1.929

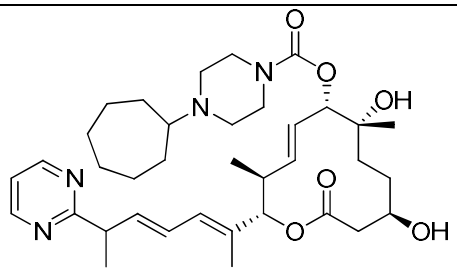
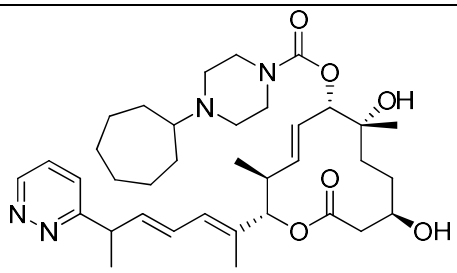
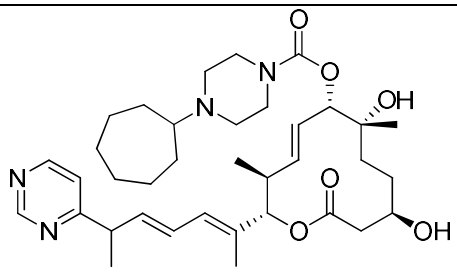
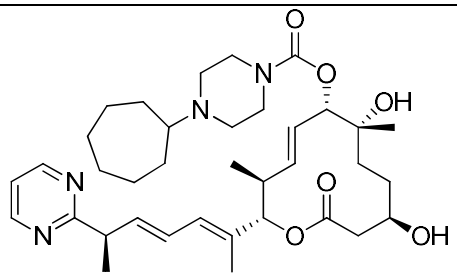
74					
 75	-92.980	10.383	28.938	>1000	
 76	-79.728	4.434	3.462	221.390	5.142
 77	-92.417	86.299	41.399	1879.784	
 78	35.028	2635.026	>1000.000	>1000	36.054

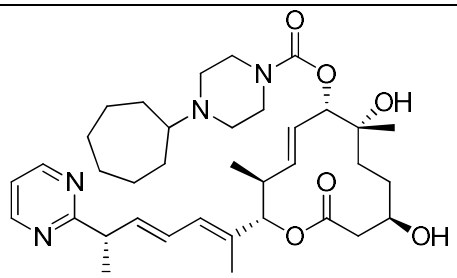
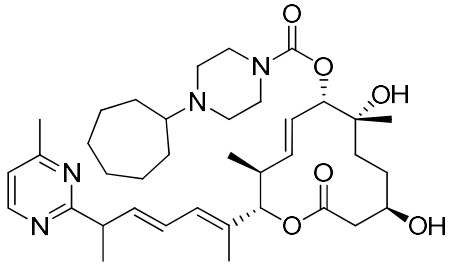
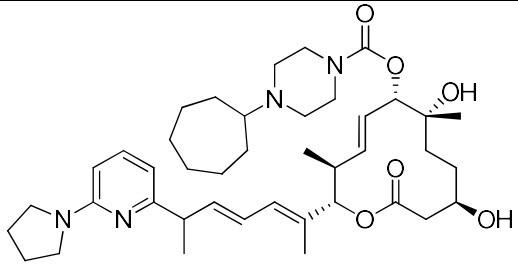
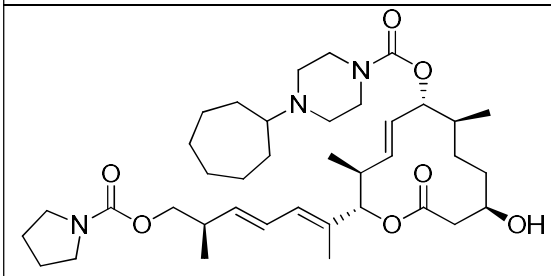
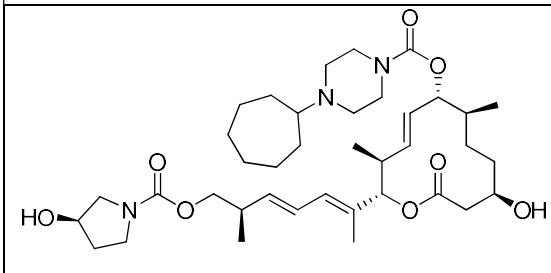
 79	-93.610	2.845	4.774	449.450	
 80	-76.42	7.98	6.393	602.820	
 81	-93.540	11.681	11.789	861.860	11.552
 82	-24.659	302.087	137.820	>1000	
	-95.353	74.626	294.340	>1000	

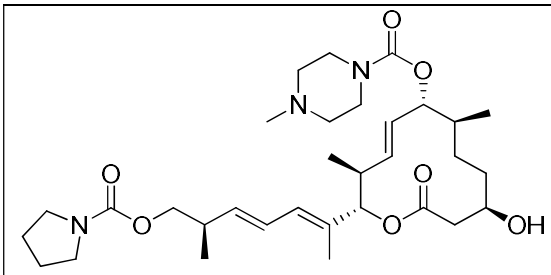
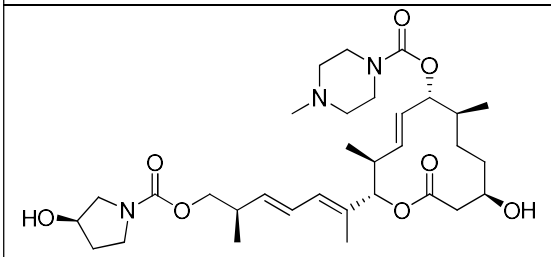
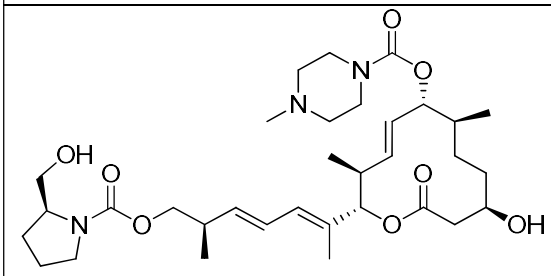
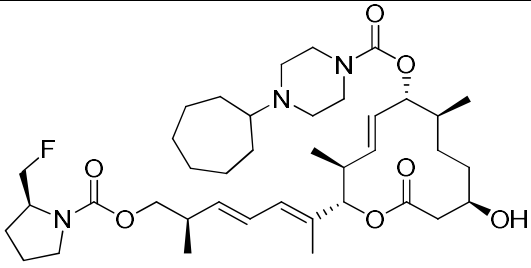
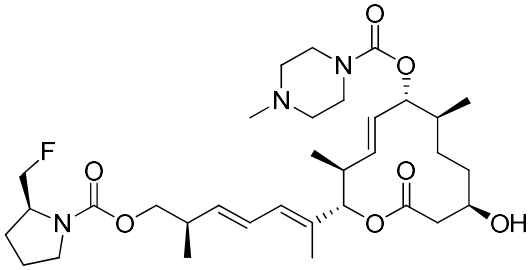
83					
 84	-58.256	108.430	691.610	>1000	2.255
 85	-85.429	33.049	30.233	3992.400	9.701
 86	-89.812	3.676	22.230	>1000	3.679
 87	-72.713	1.745	1.235	>1000	4.234

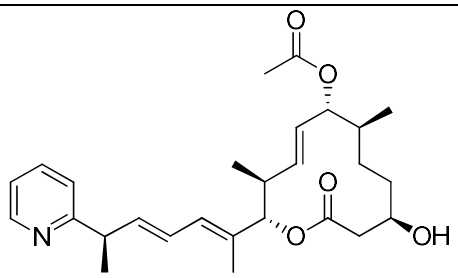
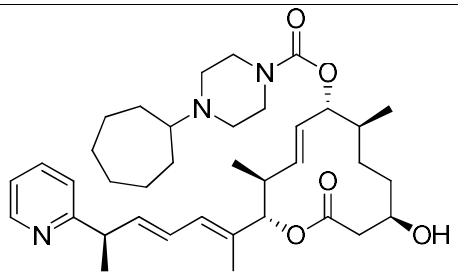
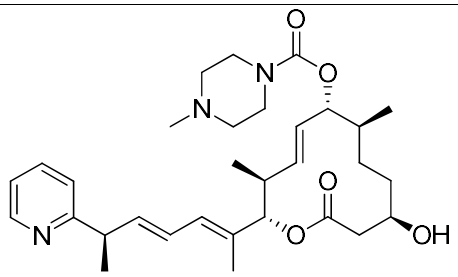
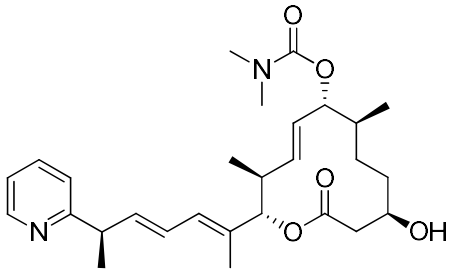
 88	-59.56	59.43	28.047	>1000	
 89	-84.18	18.62	8.277	>1000	
 90	-95.447	10.381	19.662	>1000	2.514
 91	-90.025	71.754	65.037	>1000	5.952
 92	63.471	>4000.000	148.414	>1000	

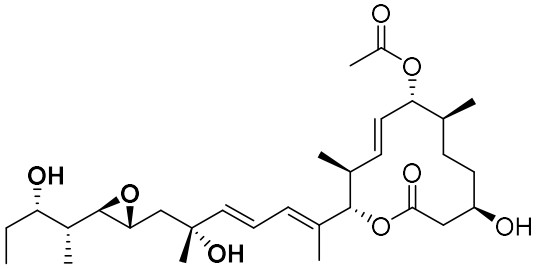
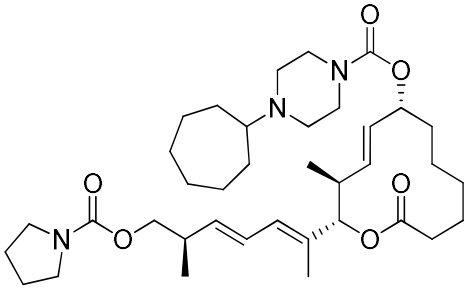
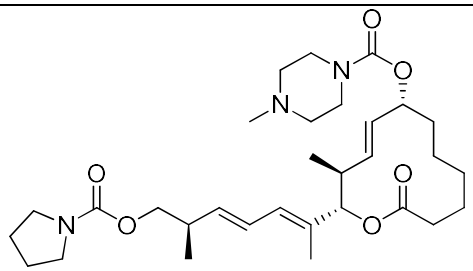
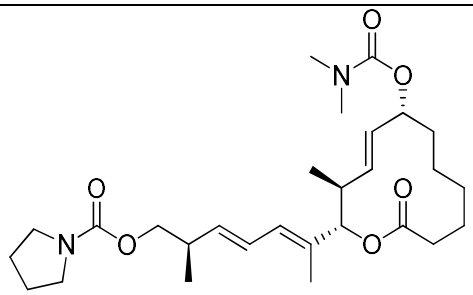
 93	-96.595	147.043	22.977	4310.192	
 94	-93.732	22.057	31.918	>10000	6.375
 95	-94.489	98.272	40.135	>10000	16.134
 96	-92.260	21.238	15.850	>1000	6.265
	-92.395	59.861	58.701	>1000	6.791

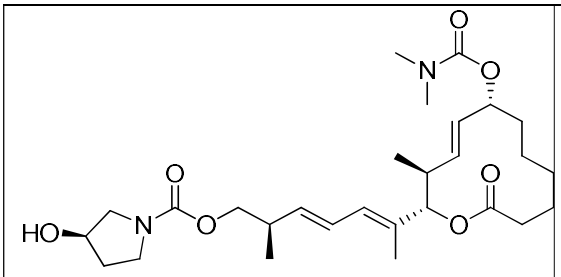
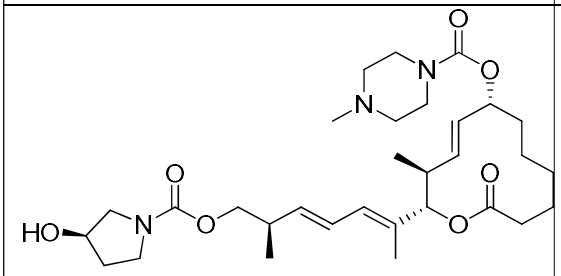
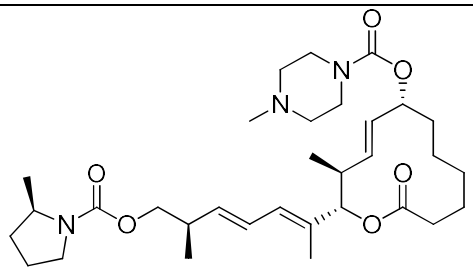
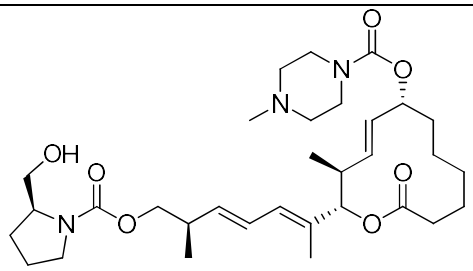
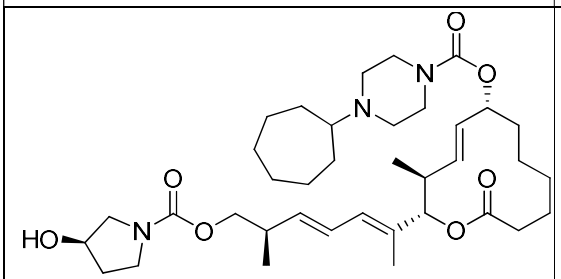
97					
 98	-91.588	30.954	45.936	>1000	11.891
 99	-94.716	22.005	15.089	>1000	3.382
 100	-26.648	955.710	531.915	>1000	503.624
 101	-92.893	29.505	33.604	>1000	8.103

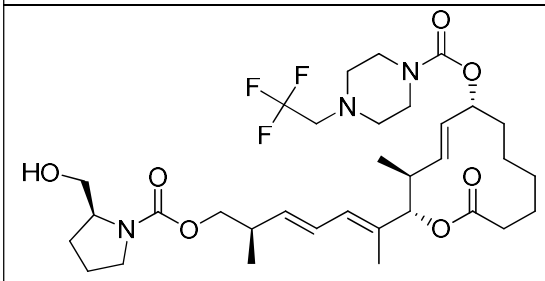
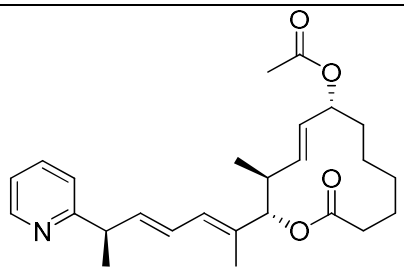
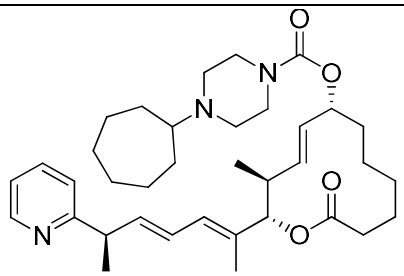
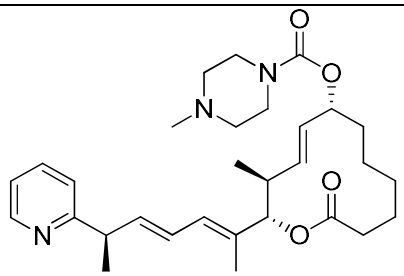
 102	-93.100	34.531	38.061	>1000	6.573
 103	-76.743	100.995	124.520	>1000	9.698
 104	-95.264	121.789	320.244	>1000	21.857
 105	-90.949	10.781	8.393	>1000	
 106	-77.841	10.825	8.272	>1000	5.670

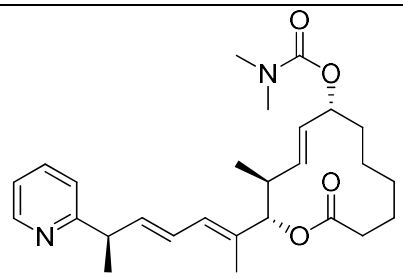
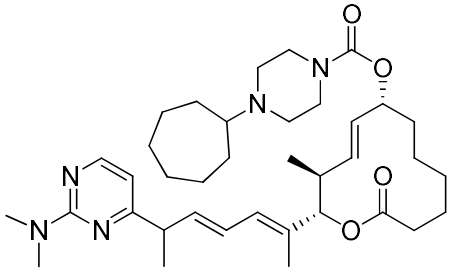
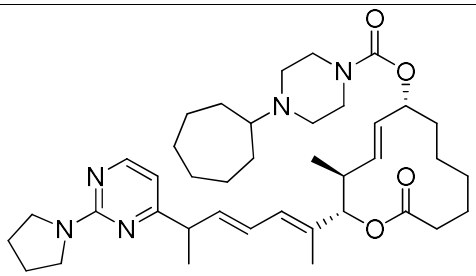
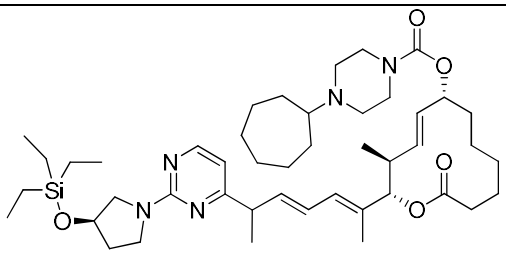
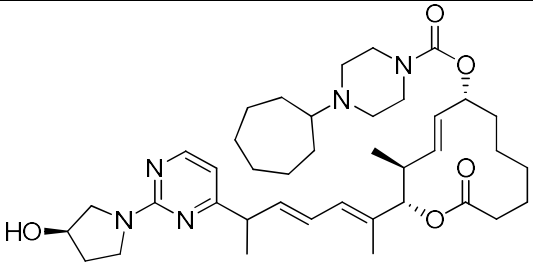
 107	-86.024	1.364	3.805	>1000	2.961
 108	-83.342	3.374	4.863	>1000	5.435
 109	-78.99	4.36	2.656	>1000	
 110	-77.71	6.76	5.055	>1000	
 111	-79.107	0.339	2.198	>1000	

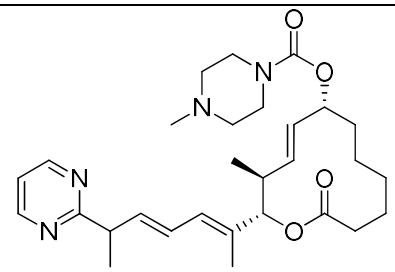
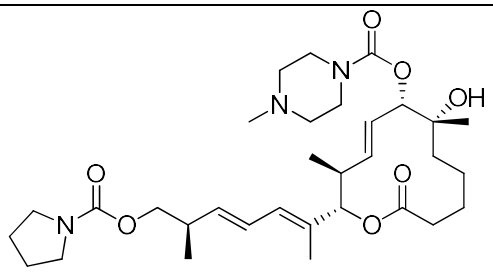
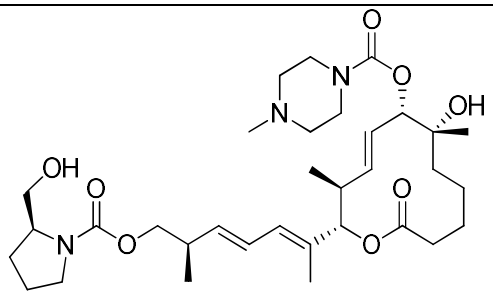
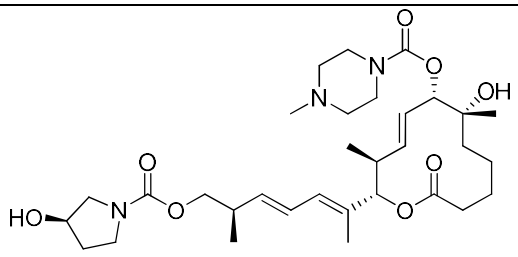
 112	28.067	2890.203	420.641	>10000	538.320
 113	-96.287	43.969	33.240	2428.955	10.560
 114	-94.255	8.070	15.318	>10000	3.784
 115	23.951	1717.435	478.660	>10000	142.021

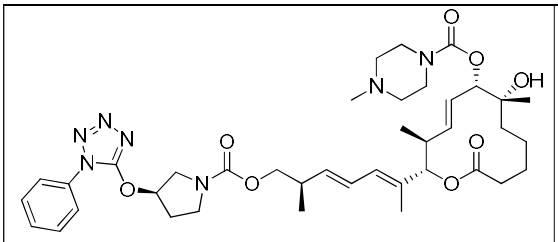
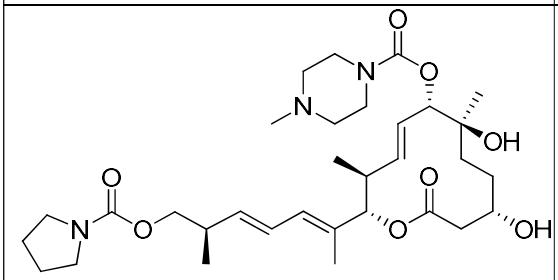
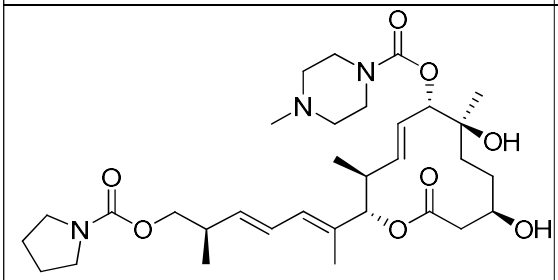
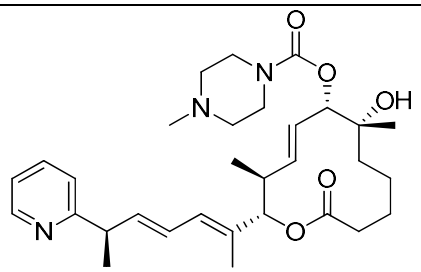
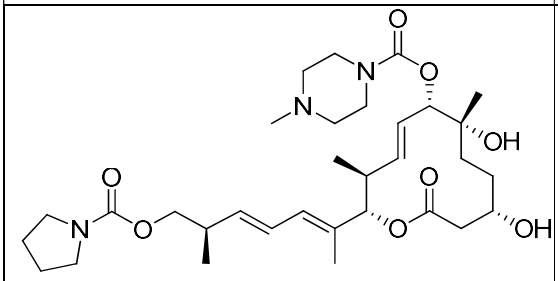
 116	-65.323	4.885	2.140	821.510	5.281
 117	-93.253	170.176	74.629	929.153	
 118	-90.468	6.738	7.836	2443.625	3.712
 119	-94.777	155.862	135.293	6382.117	71.129

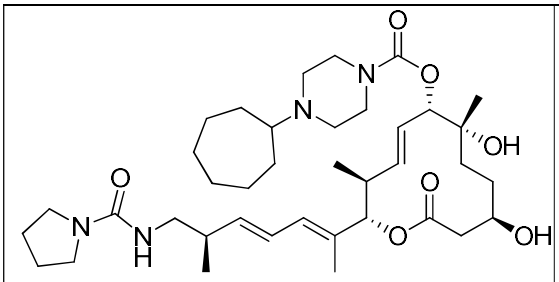
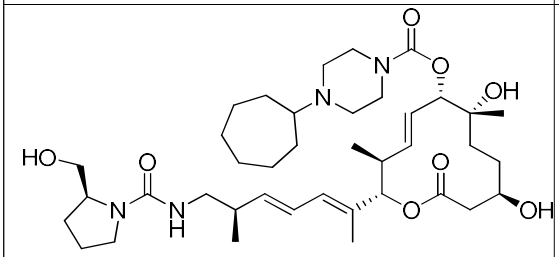
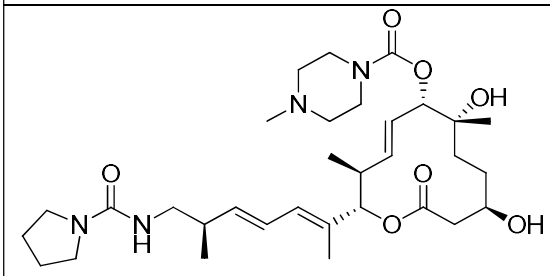
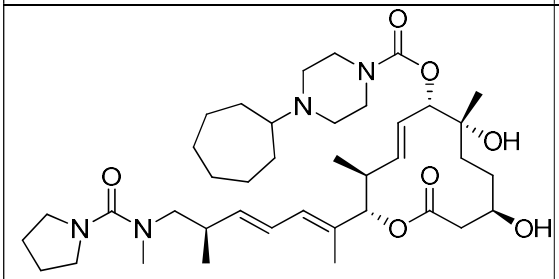
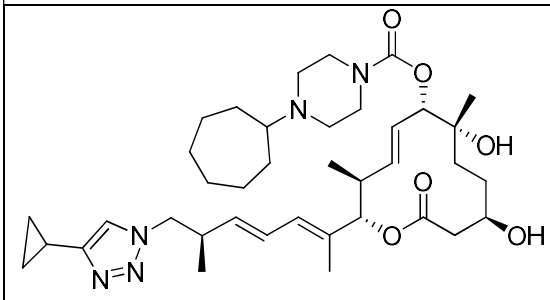
 120	-83.689	139.14343	154.043	>10000	
 121	-87.001	6.480	8.588	2835.605	5.422
 122	-65.34	7.73	3.440	680.844	
 123	-62.754	2.897	2.519	422.835	3.608
	-81.612	35.234	45.539	>1000	40.193

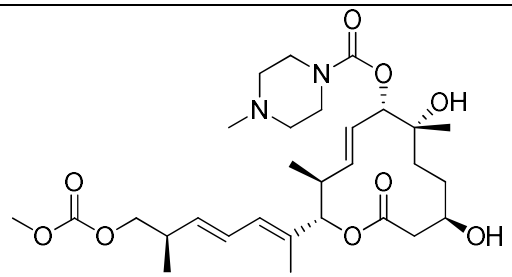
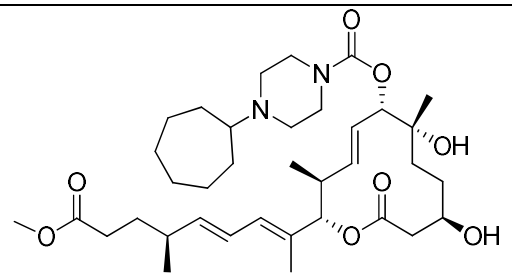
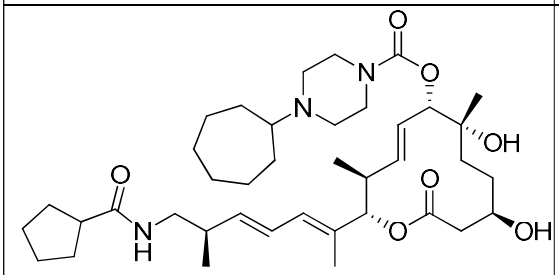
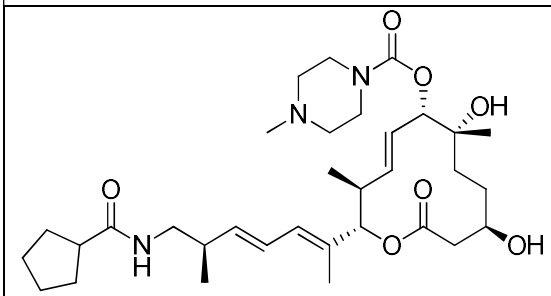
124					
 125	-85.578	54.749	65.541	>1000	113.381
 126		>10000	>10000	>10000	
 127	-40.649	882.501	258.063	3819.588	
 128	-93.548	75.129	67.116	>10000	7.896

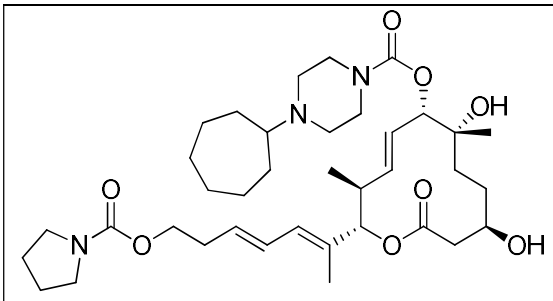
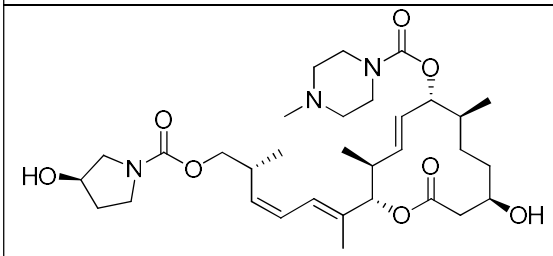
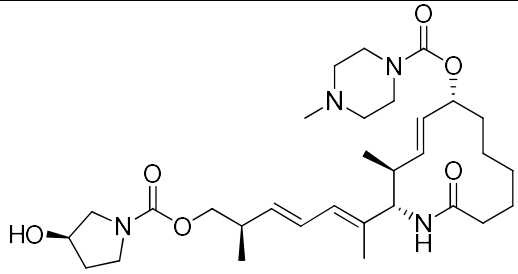
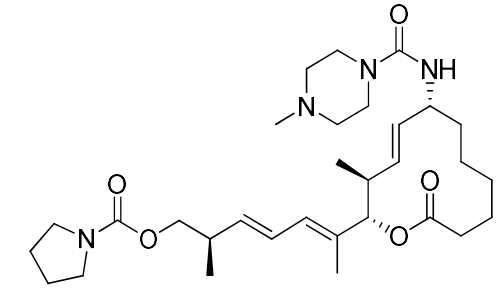
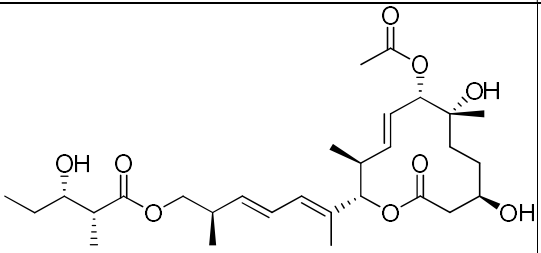
 129	48.162	5794.861	1064.595	7760.310	>1200.000
 130	52.01	>10000	4284.737	>10000	
 131	51.96	>10000	810.247	4077.331	
 132			>10000.000	>10000	
	-94.806	474.937	454.567	>10000	

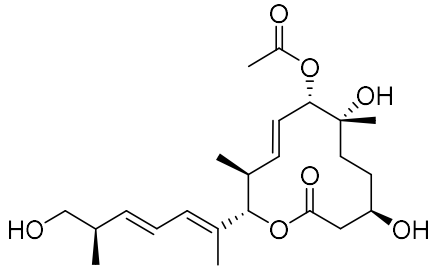
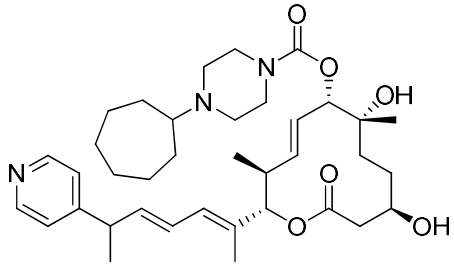
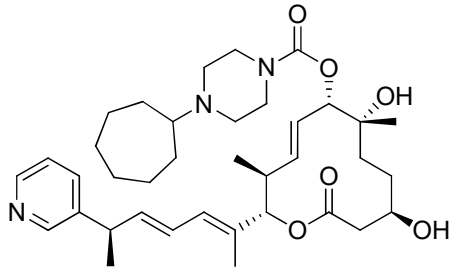
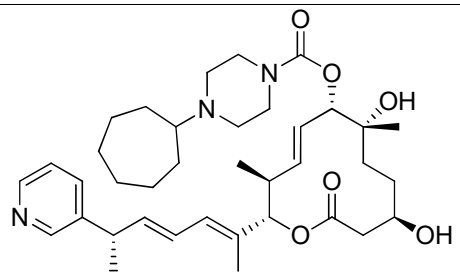
133					
 134	-72.647	40.380	45.671	>1000	
 135	-91.386	2.385	4.925	>1000	1.667
 136	-72.301	2.068	1.742	>1000	2.543
 137	-94.561	4.443	11.236	>1000	

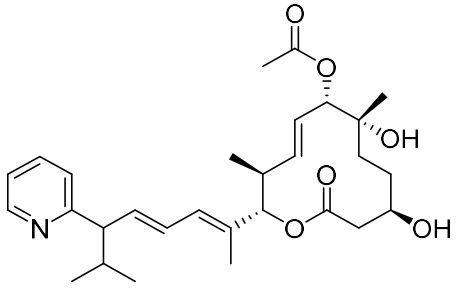
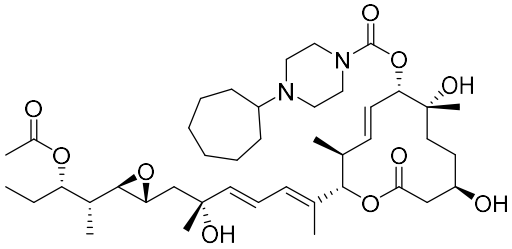
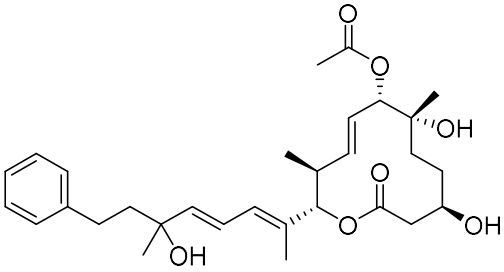
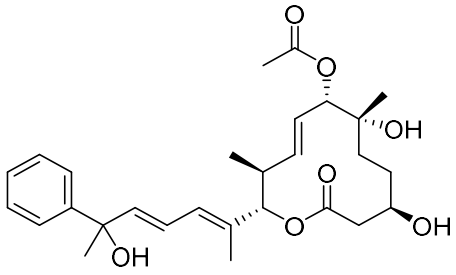
 138	-94.92	37.27	31.612	>1000	
 139	-90.189	6.549	15.226	>1000	47.804
 140	-83.721	3.139	7.117	>1000	5.692
 141	-75.710	33.924	31.569	>1000	
 142	-95.426	12.251	24.983	>1000	

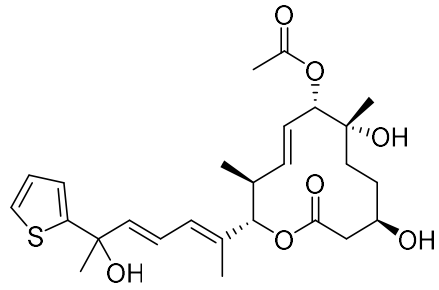
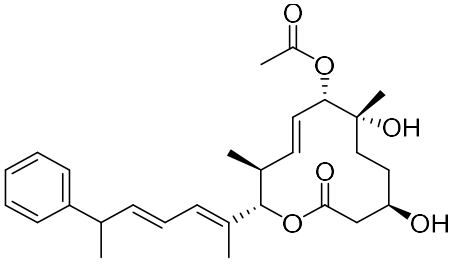
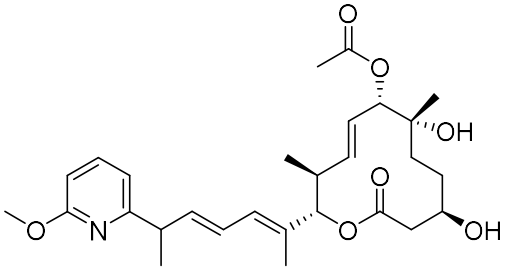
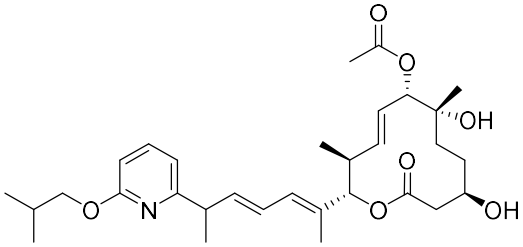
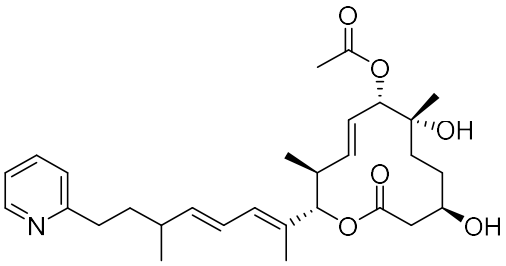
 143	-90.982	19.831	27.644	>1000	5.244
 144	-85.001	77.295	95.904	>1000	40.798
 145	-90.365	54.083	76.622	>1000	7.619
 146	-94.475	23.520	145.219	>1000	
	-94.521	38.566	51.840	>1000	14.147

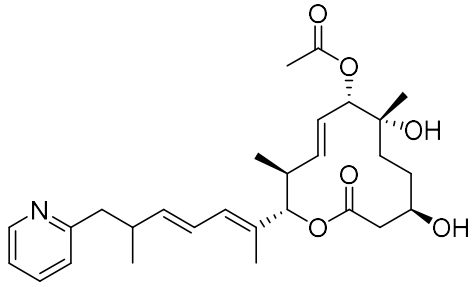
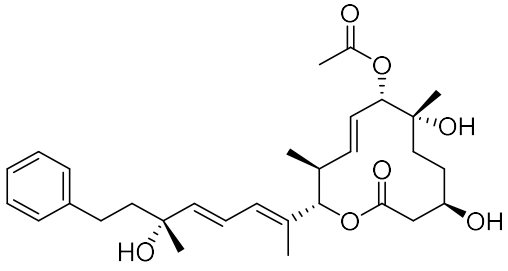
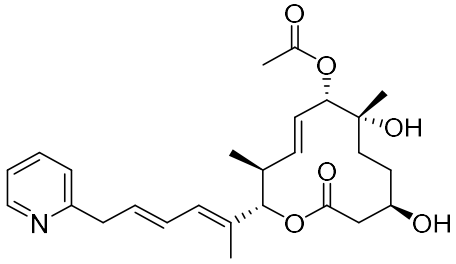
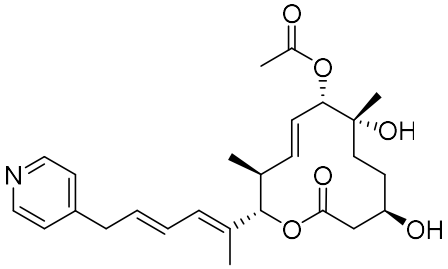
147					
 148	-95.852	5.109	14.700	>1000	
 149	-96.911	51.275	103.451	>1000	4.542
 150	-88.360	53.333	72.976	>1000	11.236
 151	-56.978	136.788	262.578	>1000	

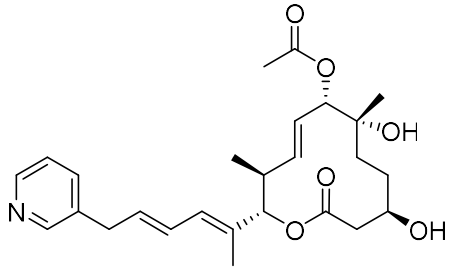
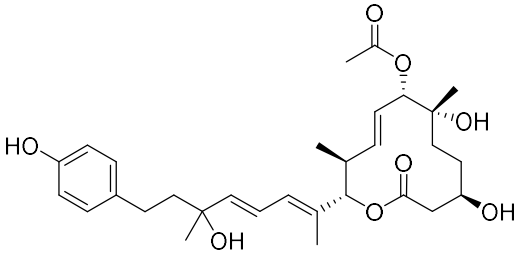
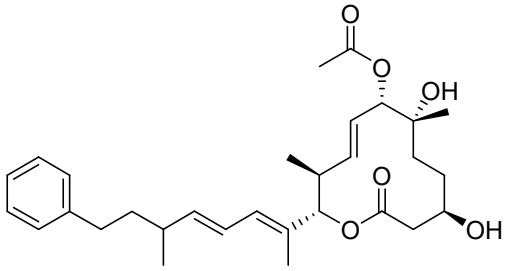
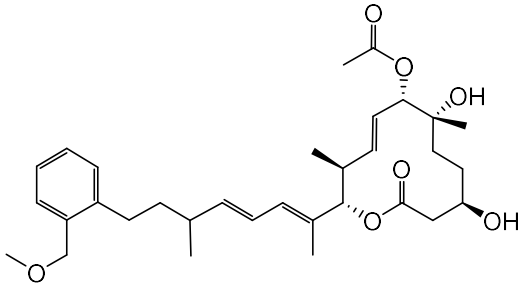
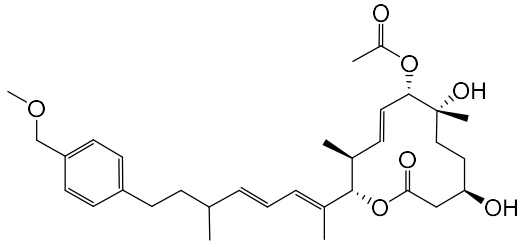
152			58.44	63.59	>5500	
153		-90.353	6.672	4.508	>1000	2.153
154		19.145	1179.770	375.699	>10000	267.299
155		-93.574	18.961	18.526	>1000	14.419
		-90.53	31.10	42.835	>10000	

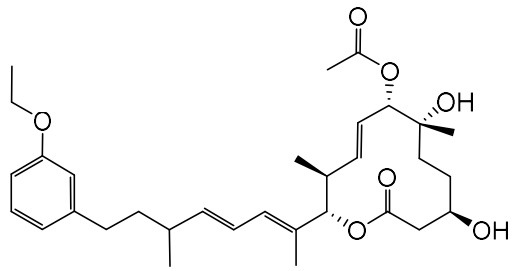
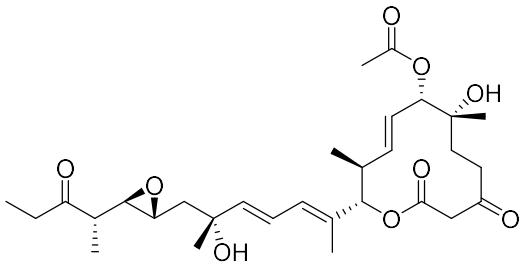
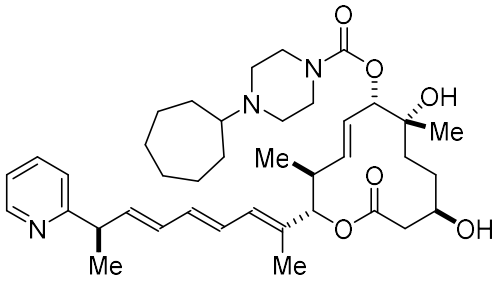
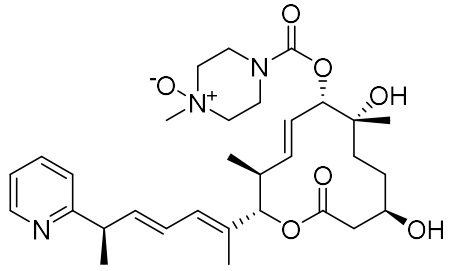
156					
 157	47.525	6919.552	4039.541	>10000	326.162
 158	-95.148	6.627	13.974	>1000	2.744
 159	-95.570	10.952	13.246	>1000	2.342
 160	-94.237	20.415	29.403	>1000	2.562

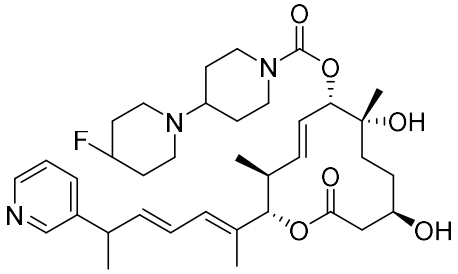
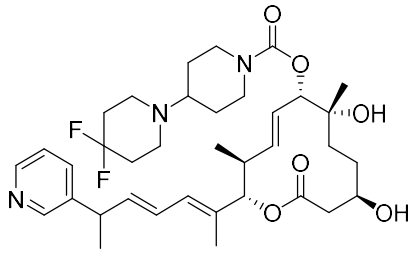
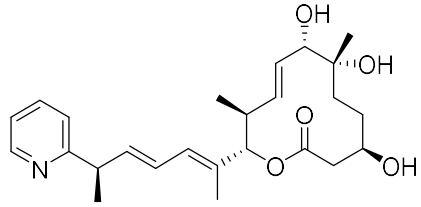
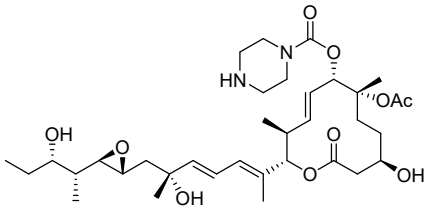
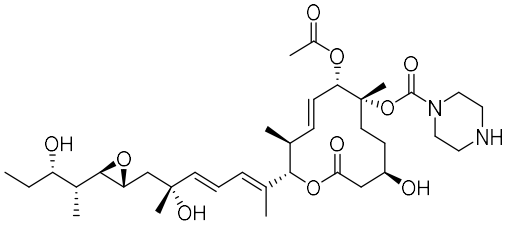
 161					20.875
 162	-78.560	2.407	2.000	132.081	5.851
 163	-41.520	353.724	194	>10000	
 164	13.281	1501.265	657	>10000	

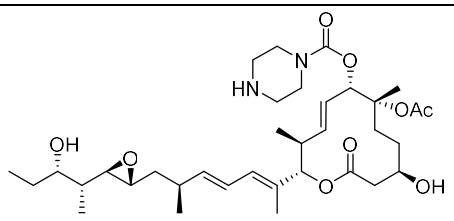
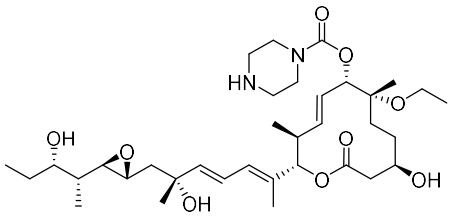
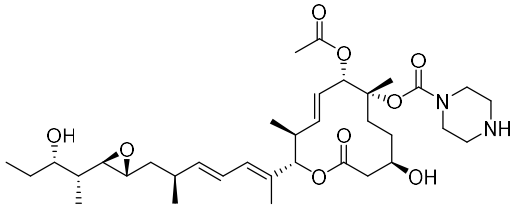
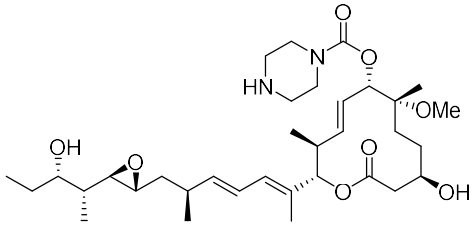
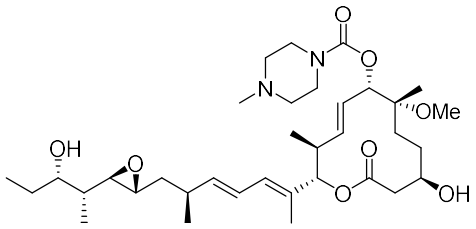
 165	32.802	3786.286	473	> 10000	
 166	12.322	932.044	382	>10000	
 167	-12.662	554.116	282	>10000	
 168	-27.091	841.978	440	>10000	
	0.954	971.633	593	>10000	

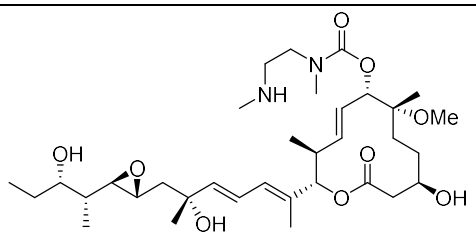
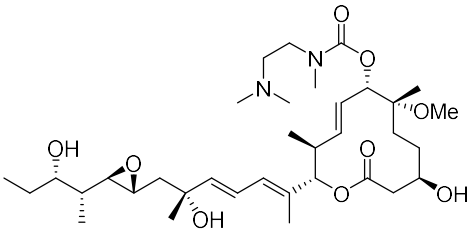
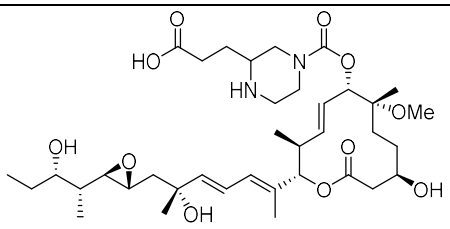
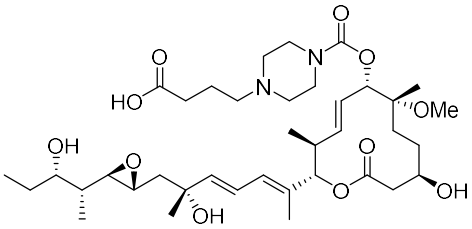
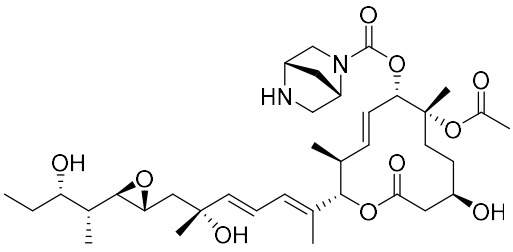
169					
 170	20.264	1667.412	911	>10000	
 171	-55.378	313.799	167	>10000	
 172	87.197	>10000	559	>10000	>1200
 173	76.538	>6400	610	>10000	

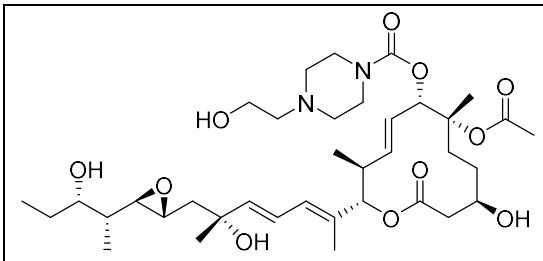
 174	84.545	>6400	538	>10000	
 175	-70.521	248.761			
 176	-26.377	827.322			
 177	-39.524	427.157			
	-67.307	320.764			

178					
 179	-32.036	508.411			
 180	-81.709	97.681			
 181	11.003	720.201			119.866
 182	-81.172	45.423			5.891

	 183	12.455	861.913			
	 184	-2.901	94.839			30.921
	 185	49.481	3980.021			>1200
	 186	-73.192	26.834			8.778
	 187	-74.150	23.547			5.921

 188	- 47.060	2.051			2.117
 189	- 75.410	1.759			9.228
 190	- 78.918	0.860			2.085
 191					0.990
 192					1.521

	 193					18.251
	 194	-64.413	3.485			
	 195					29.188
	 196					14.557
	 197					16.0

 199					24.3

Administración de al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores

Se implantan por vía subcutánea células de cáncer de colon CT26 (0.25 **×** 10^6; ATCC Cat. N.° CRL-2638) en el costado derecho de ratones Balb/c hembra de ocho semanas (Envigo) en 100 µl de Matrigel que carece de PVS. Se permite que los tumores CT26 crezcan hasta un promedio de ~100 mm^3 antes de que los animales se incluyan en el estudio de eficacia. Cada grupo de tratamiento contiene 12 ratones. Los ratones se tratan con al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, un anticuerpo anti-CTLA4, o una combinación de los mismos, en diversas dosis y a través de diversas vías de administración. El al menos un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I, compuestos de Fórmula II, compuestos de Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se formula en una composición que contiene el 5 % de etanol y el 95 % de solución de metilcelulosa (0,5 % de metilcelulosa). El anticuerpo anti-CTLA4 se formula en PBS a pH 7. Los tumores se miden 3 veces por semana durante hasta 19 días. Los volúmenes tumorales se calculan usando la fórmula elipsoide: **Volumen tumoral = (longitud ×**

anchura^2)/2.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.