

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 777 478**

(51) Int. Cl.:

C07D 513/08 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2015 E 18187957 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 3424931**

(54) Título: **Derivados de tetrahidronaftaleno que inhiben la proteína Mcl-1**

(30) Prioridad:

29.08.2014 US 201462043929 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.08.2020

(73) Titular/es:

**AMGEN, INC (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320-1799, US**

(72) Inventor/es:

**BROWN, SEAN P.;
LI, YUNXIAO;
LIZAZABURU, MIKE ELIAS;
LUCAS, BRIAN S;
PARAS, NICK A.;
TAYGERLY, JOSHUA;
VIMOLRATANA, MARC;
WANG, XIANGHONG;
YU, MING;
ZANCANELLA, MANUEL;
ZHU, LIUSHENG;
GONZALEZ BUENROSTRO, ANA y
LI, ZHIHONG**

(74) Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 777 478 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tetrahidronaftaleno que inhiben la proteína Mcl-1

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que son útiles como productos intermedios sintéticos para obtener compuestos que inhiben la proteína de leucemia de células mieloides 1 (Mcl-1, también abreviada como MCL-1 o MCL1) y son útiles en procedimientos de tratamiento de enfermedades o estados, tales como cáncer.

10

10 Antecedentes de la invención

Una característica común de cáncer humano es la sobreexpresión de Mcl-1. La sobreexpresión de Mcl-1 evita que las células cancerosas experimenten muerte celular programada (apoptosis), permitiendo que las células sobrevivan a pesar de un daño genético extendido.

15 Mcl-1 es un miembro de la familia de proteínas Bcl-2. La familia Bcl-2 incluye miembros proapoptóticos (tales como BAX y BAK) que, tras la activación, forman un homooligómero en la membrana mitocondrial externa que conduce a la formación de poros y al escape del contenido mitocondrial, una etapa en la activación de la apoptosis. Los miembros antiapoptóticos de la familia Bcl-2 (tales como Bcl-2, Bcl-XL y Mcl-1) bloquean la actividad de BAX y BAK. Otras proteínas (tales como BID, BIM, BIK y BAD) muestran funciones reguladoras adicionales.

20 La investigación ha mostrado que los inhibidores de Mcl-1 pueden ser útiles para el tratamiento de cánceres. MCI-1 se sobreexpresa en numerosos cánceres. Véase Beroukhim *et al.* (2010) Nature 463, 899-90. Las células cancerosas que contienen amplificaciones que rodean a los genes antiapoptóticos de Mcl-1 y Bcl-2-1-1 dependen de la expresión de estos genes para su supervivencia. Beroukhim *et al.* Mcl-1 es una diana relevante para el reinicio de la apoptosis en numerosas células cancerosas. Véase G. Lessene, P. Czabotar y P. Colman, Nat. Rev. Drug. Discov., 2008, 7, 989-1000; C. Akgul Cell. Mol. Life Sci. Vol. 66, 2009; y Arthur M. Mandelin II, Richard M. Pope, Expert Opin. Ther. Targets (2007) 11(3):363-373.

25

30 Resultarían útiles nuevos procedimientos para preparar y formular inhibidores de Mcl-1.

Breve descripción de los dibujos

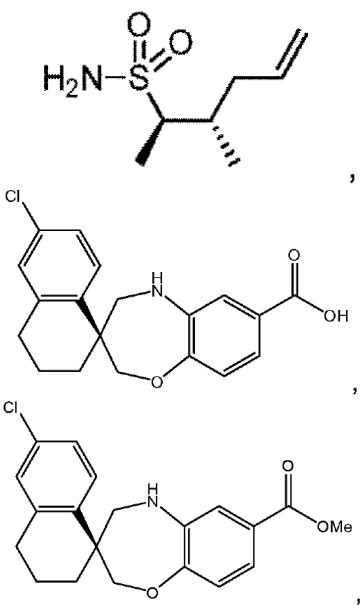
35 La figura 1 ilustra la eficacia *in vivo* de inhibidor de Mcl-1 del compuesto del ejemplo 4.

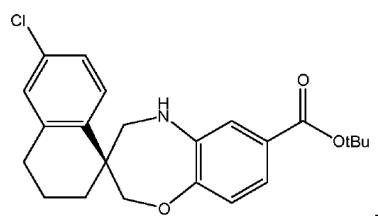
La figura 2 ilustra la eficacia *in vivo* de inhibidor de Mcl-1 del compuesto del ejemplo 17.

40 La figura 3 ilustra la eficacia *in vivo* de inhibidor de Mcl-1 del compuesto del ejemplo 20.

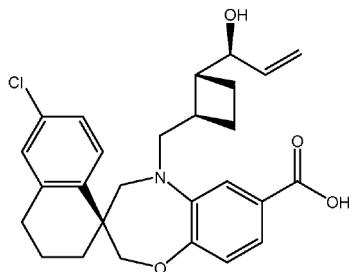
Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto, seleccionado del grupo que consiste en

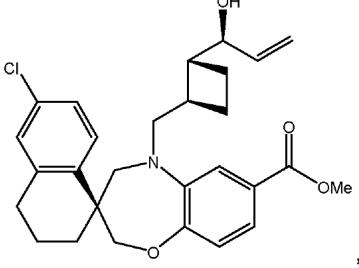




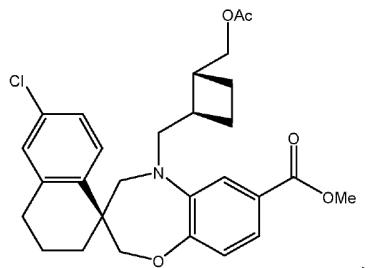
,



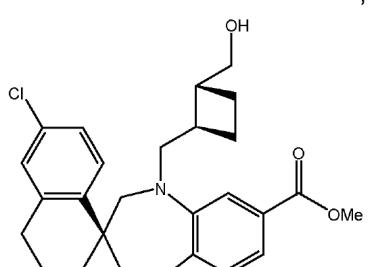
,



,

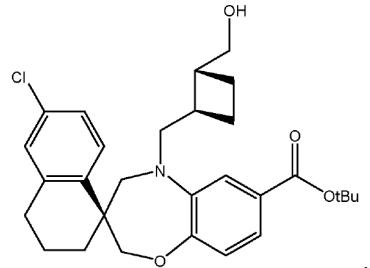


,

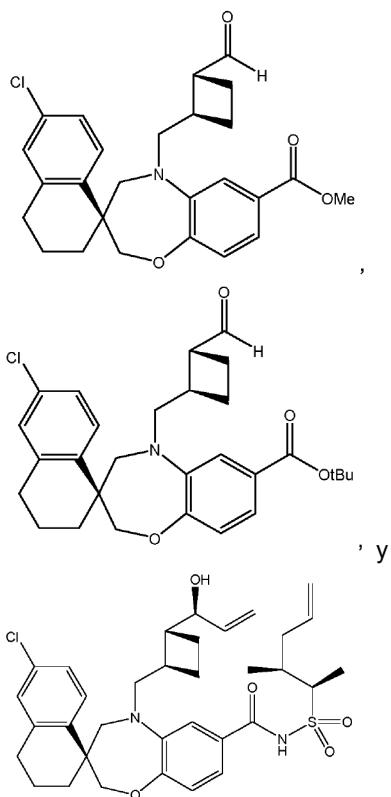


,

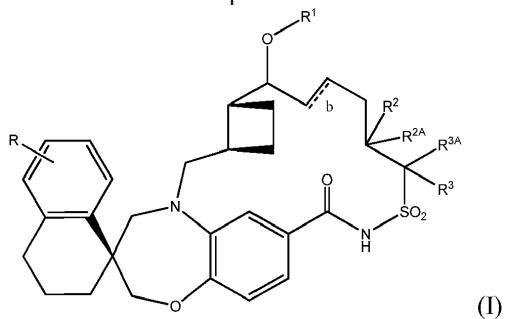
5



,

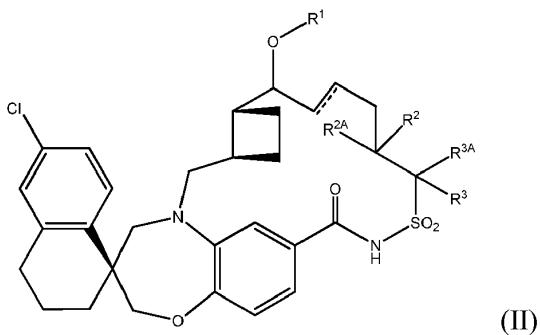


5 Los compuestos son útiles como productos intermedios para sintetizar determinados compuestos de fórmula I,



10 en la que, b, representado por el símbolo -----, es un enlace químico sencillo o doble que puede ser cis o trans; R es un Cl; R¹ es H, alquilo C₁₋₆ y (CH₂CH₂O)_nCH₃, en el que n es un número entero desde 1 hasta 4; R² es H o alquilo C₁₋₆; R^{2A} es H o alquilo C₁₋₆; R³ es H o alquilo C₁₋₆; y R^{3A} es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o (CH₂)_m-cicloalquilo C₃₋₆, en el que m es un número entero desde 1 hasta 4. En una realización, R¹ es alquilo C₁₋₆. En otra realización, R¹ es CH₃. En una realización, R² es H y R^{2A} es alquilo C₁₋₆. En una realización, R³ es H y R^{3A} es alquilo C₁₋₆. En otra realización, b indica un doble enlace.

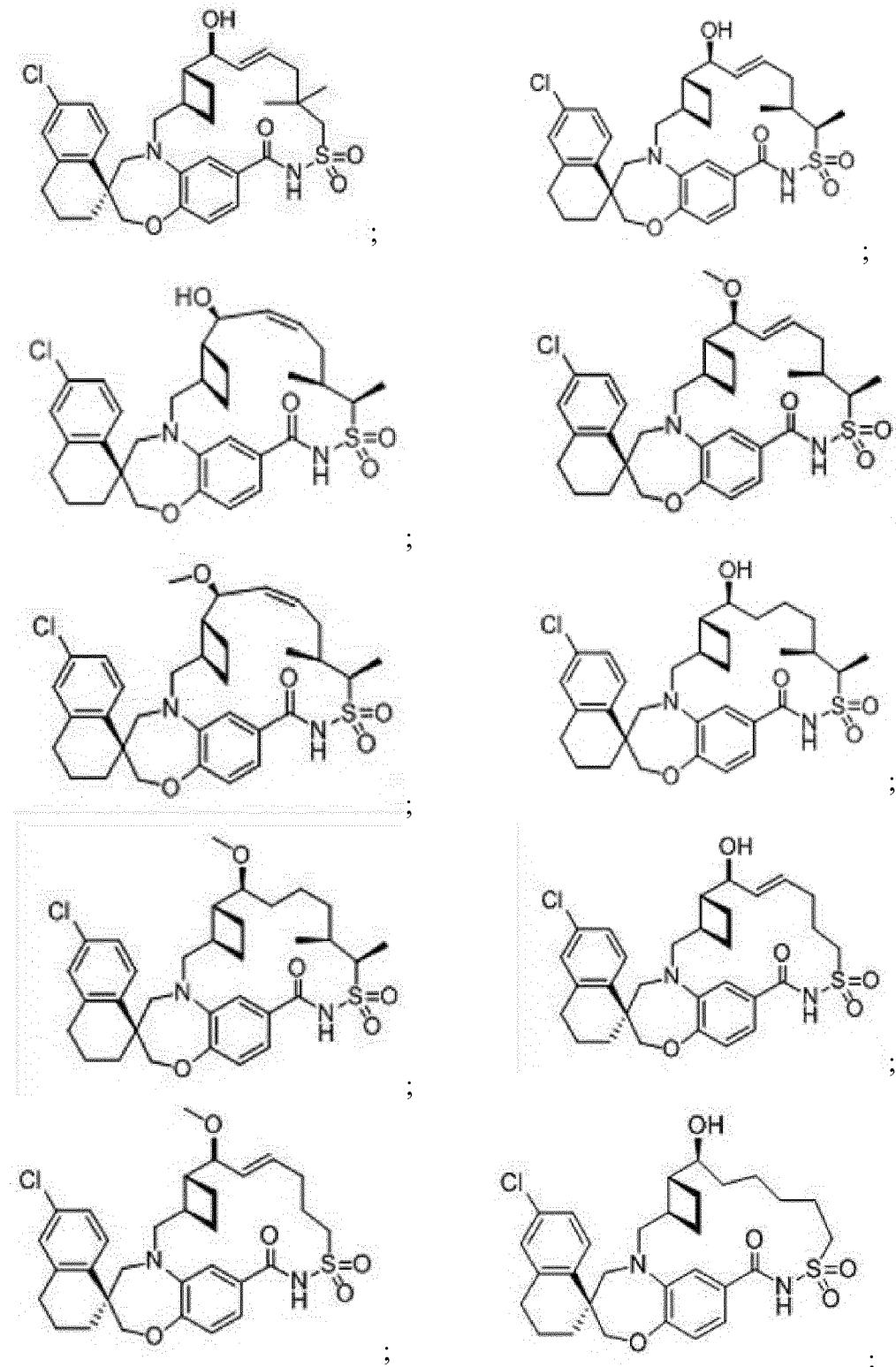
15 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula II,

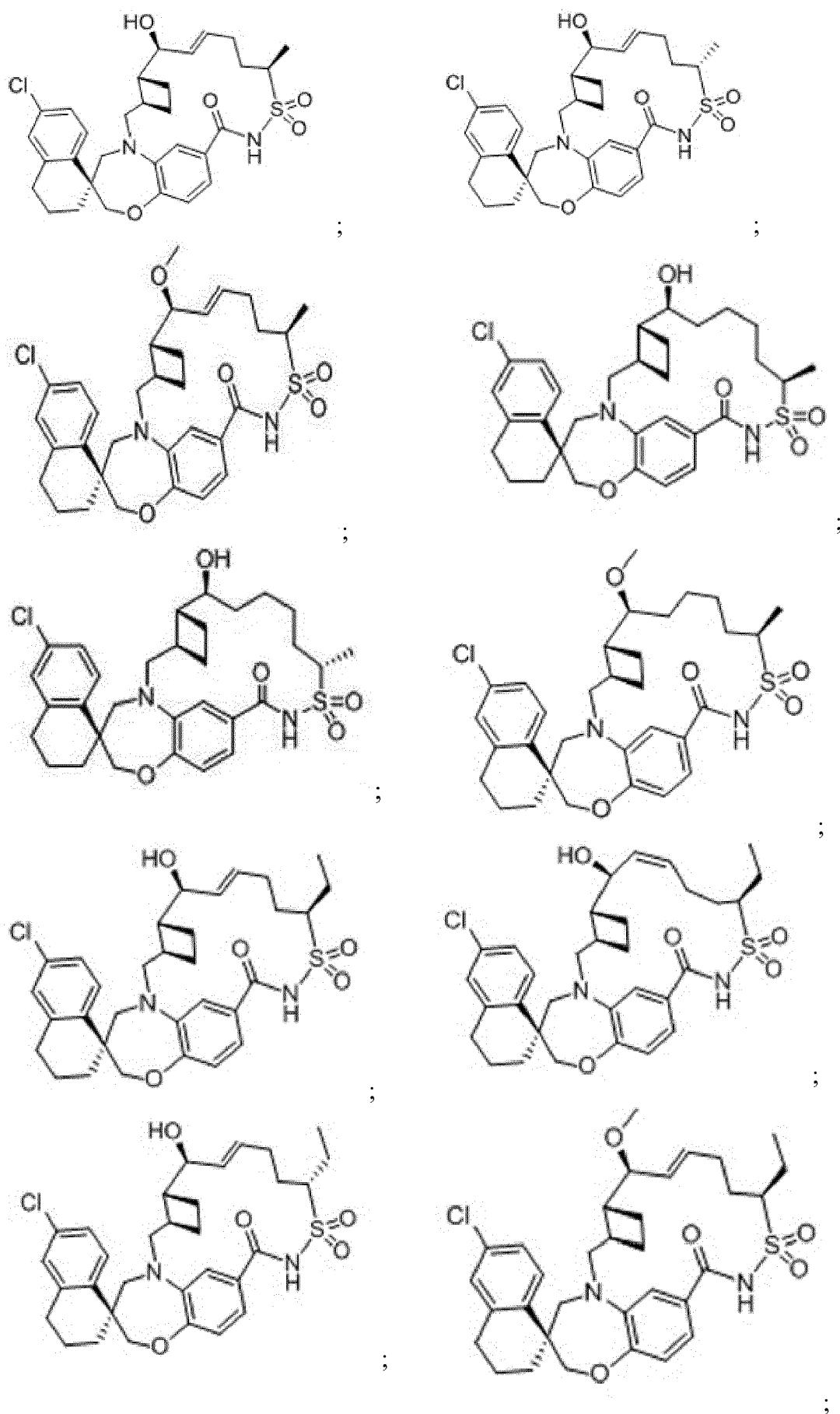


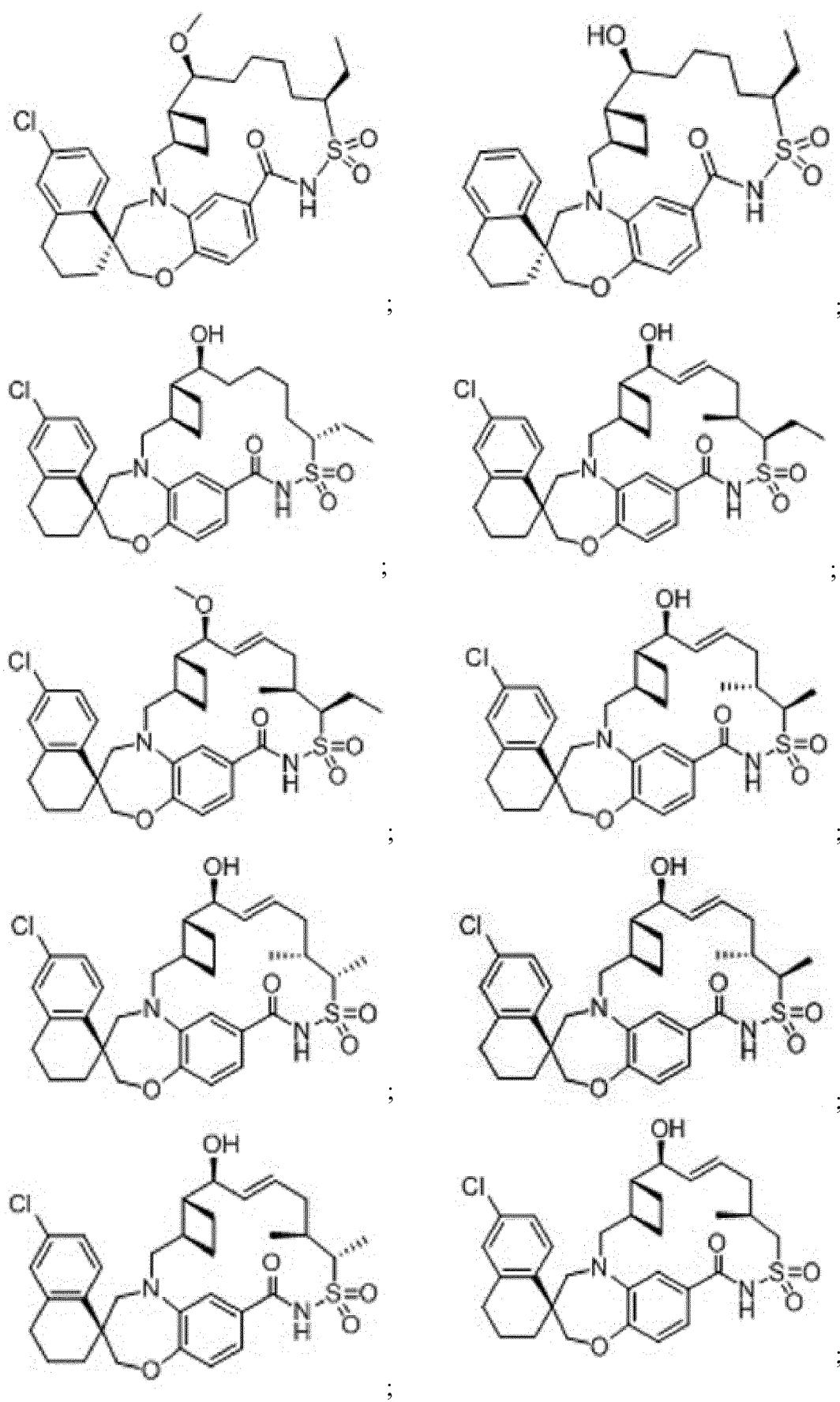
en la que R¹, R², R^{2A}, R³ y R^{3A} se definen anteriormente.

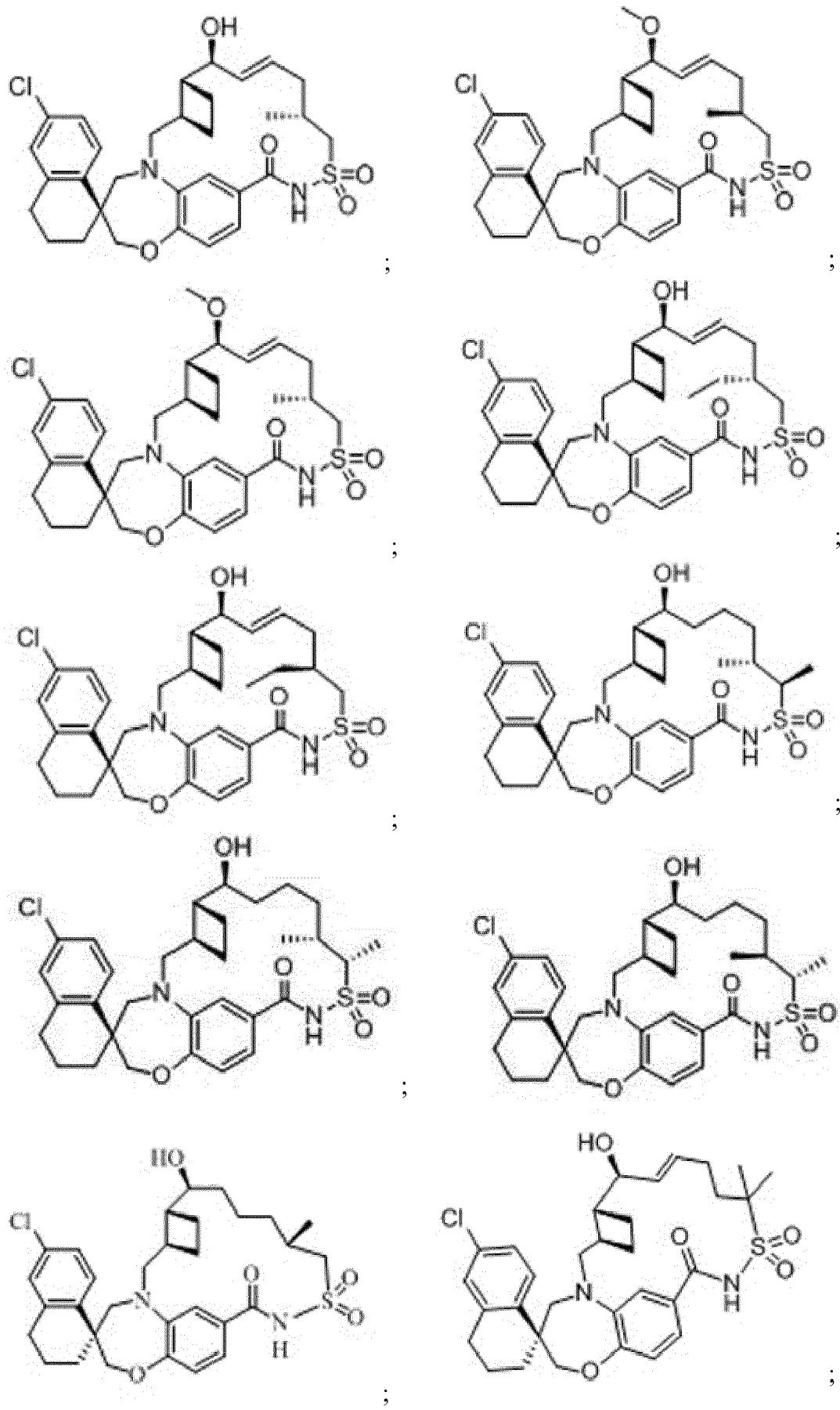
En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden usarse para sintetizar compuestos que tienen las siguientes estructuras:

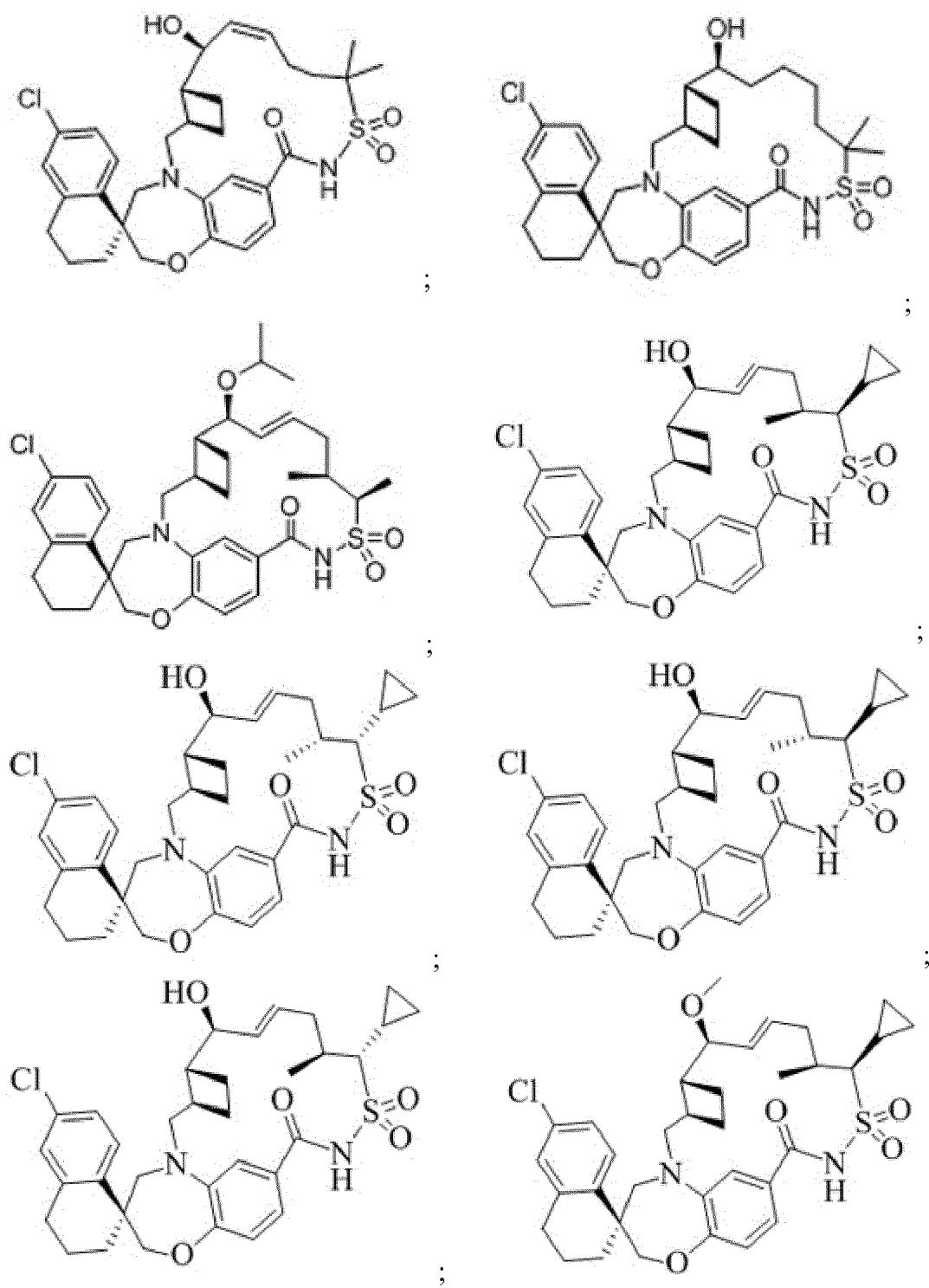
5

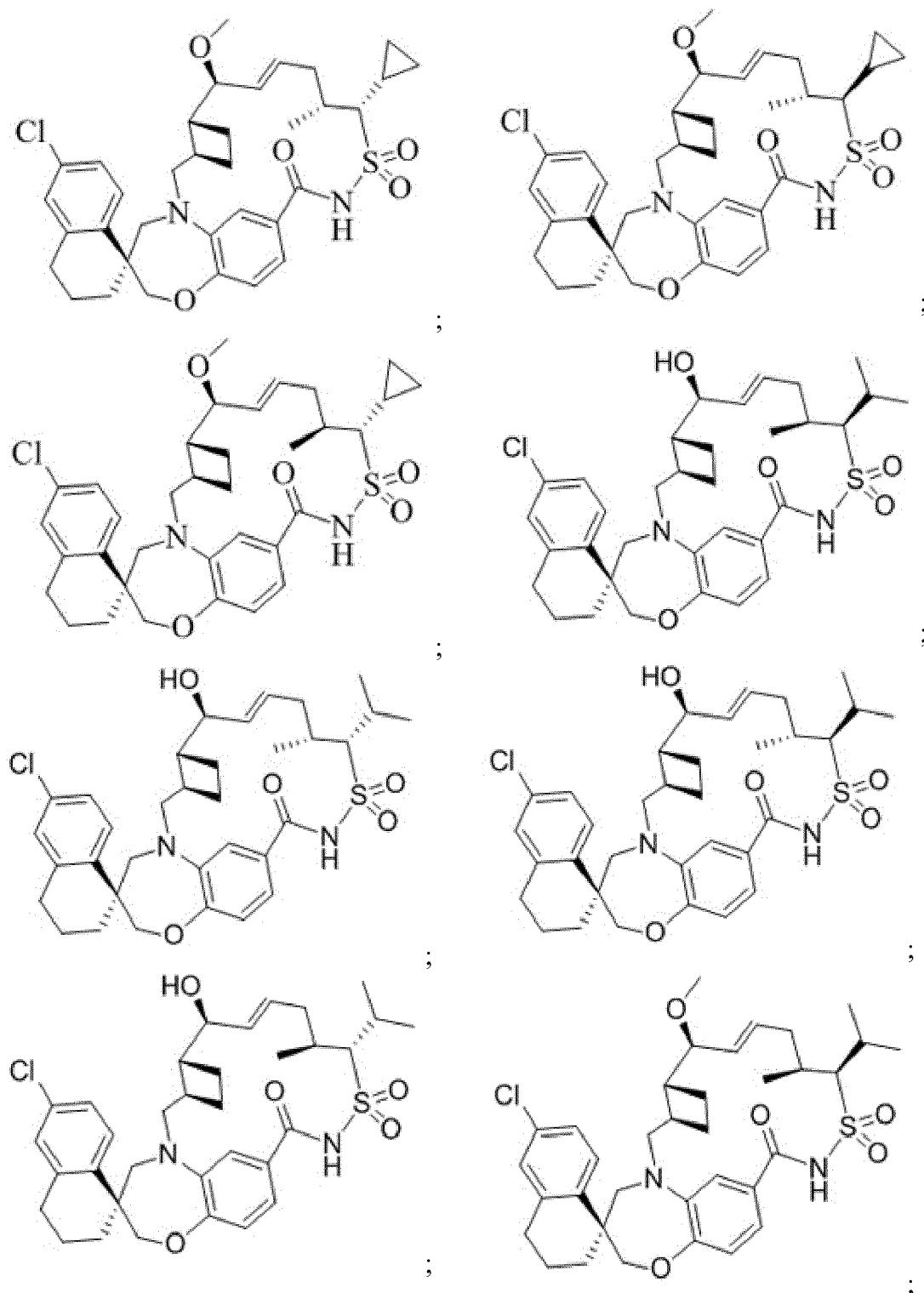


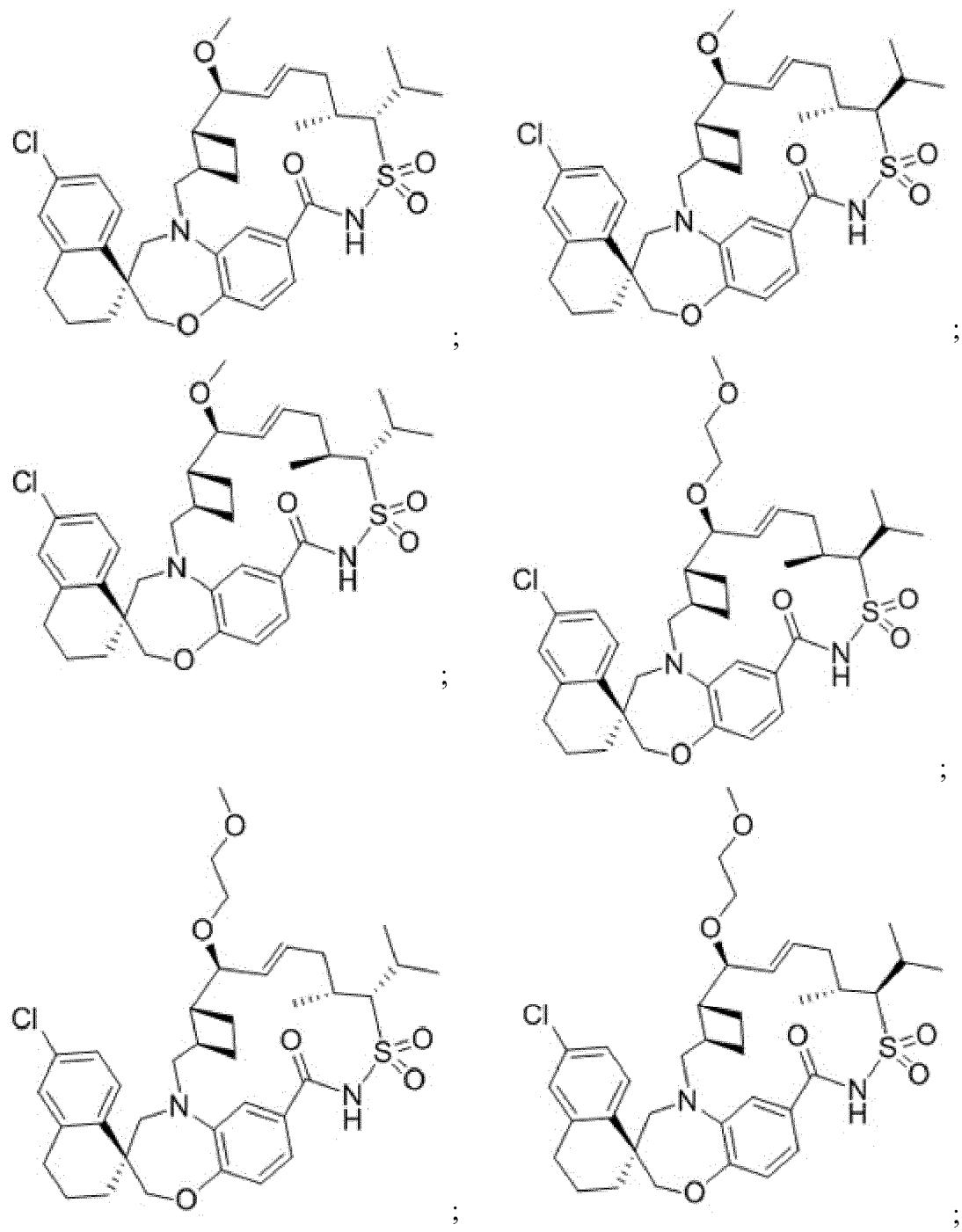


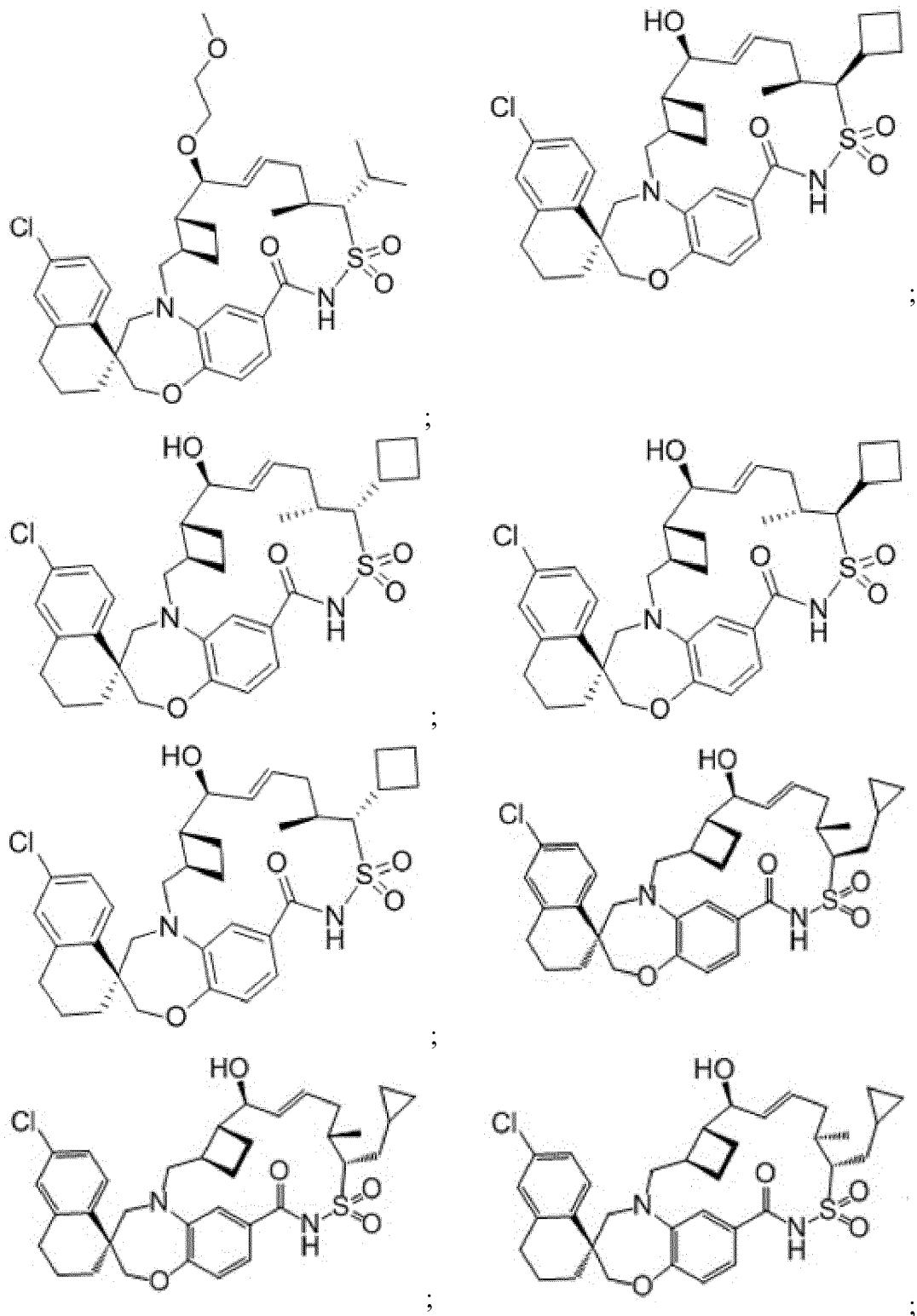


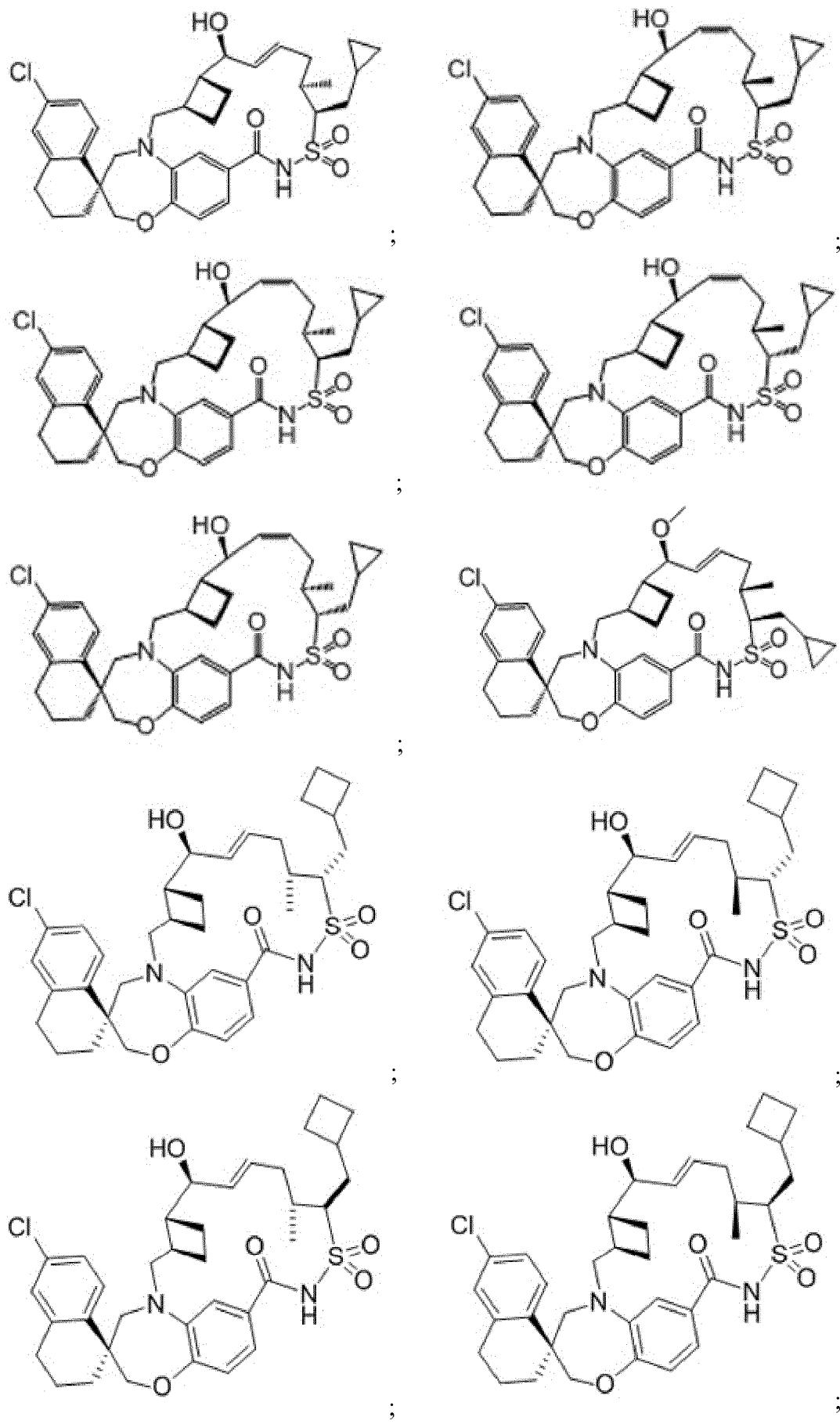


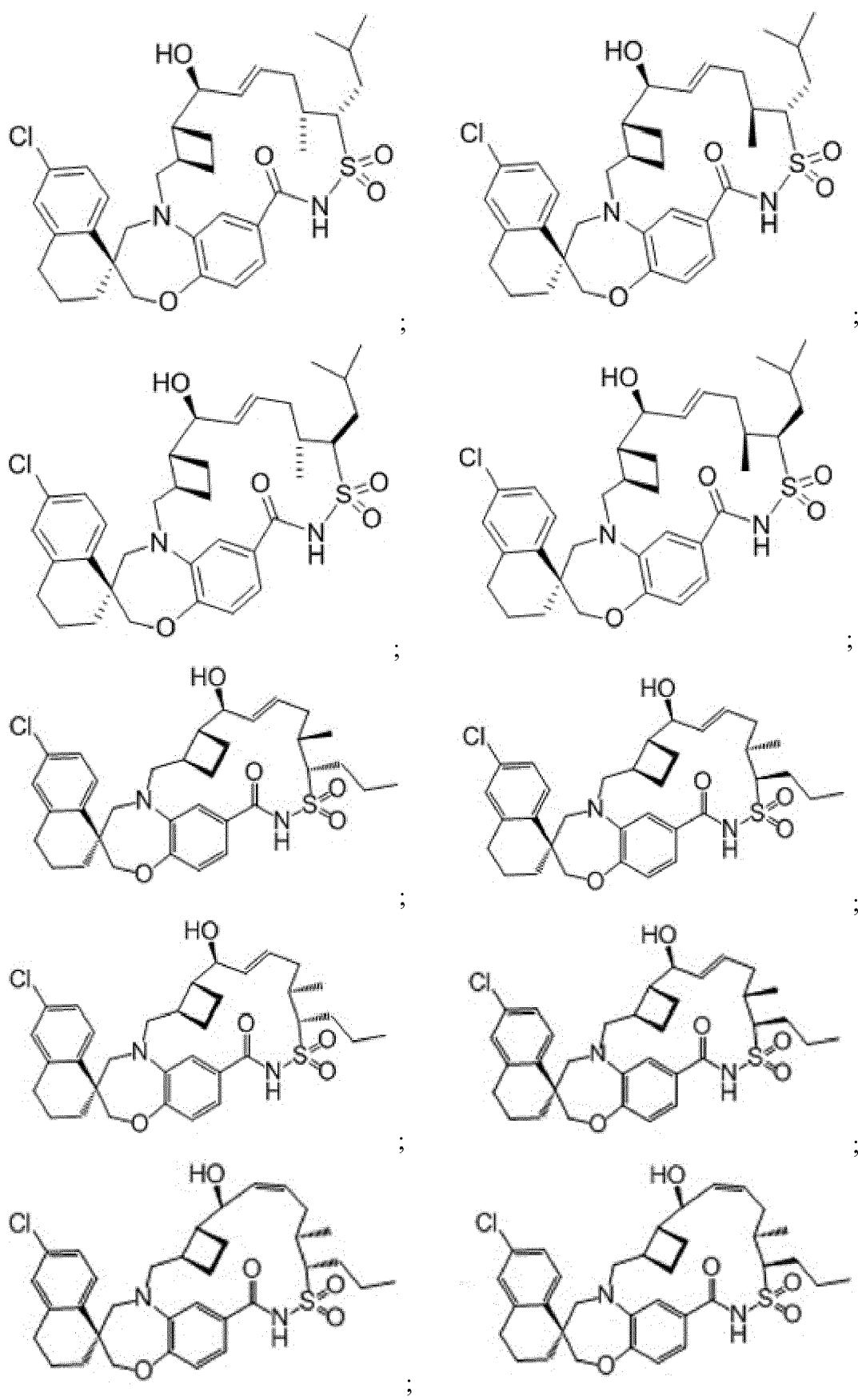


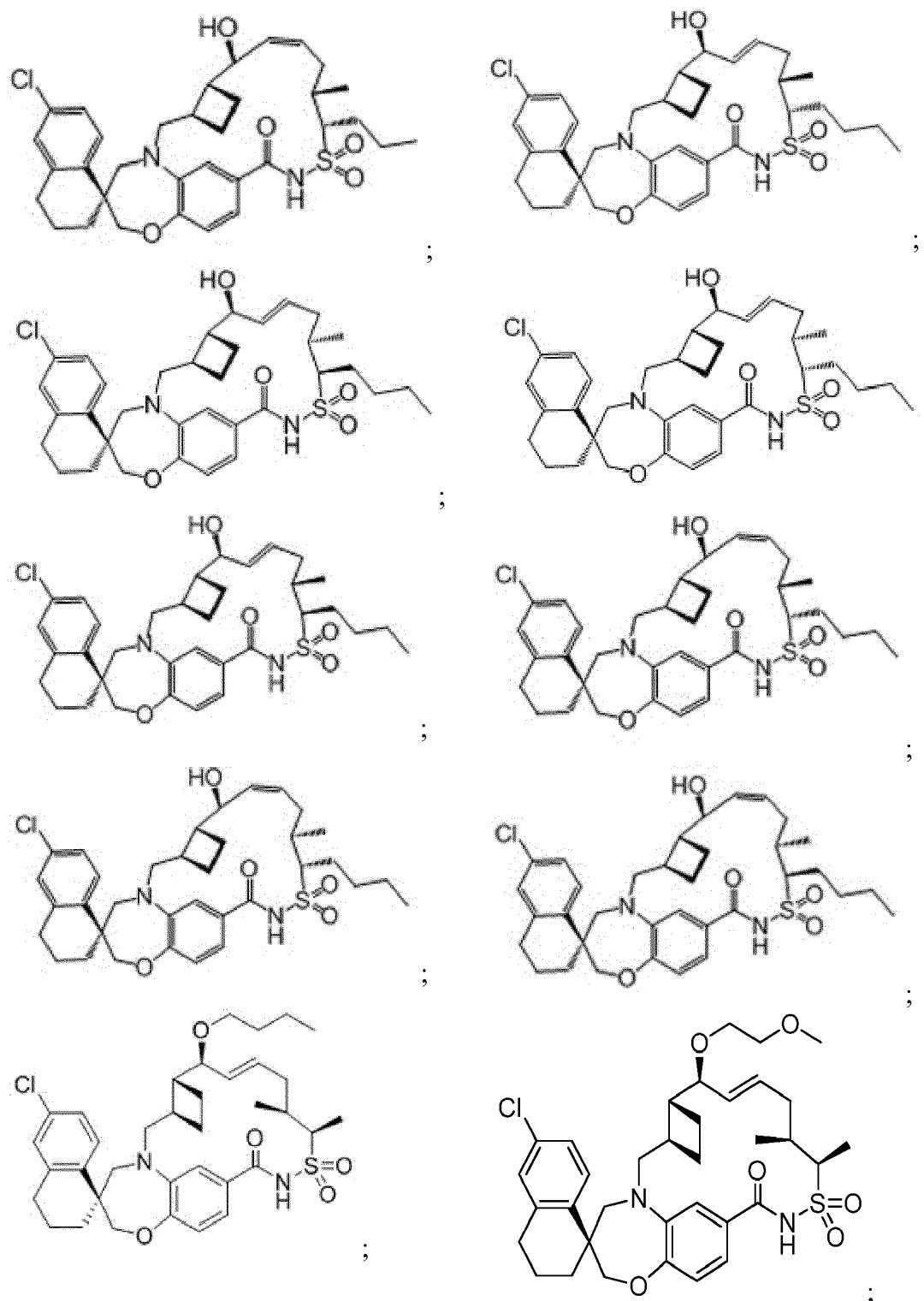


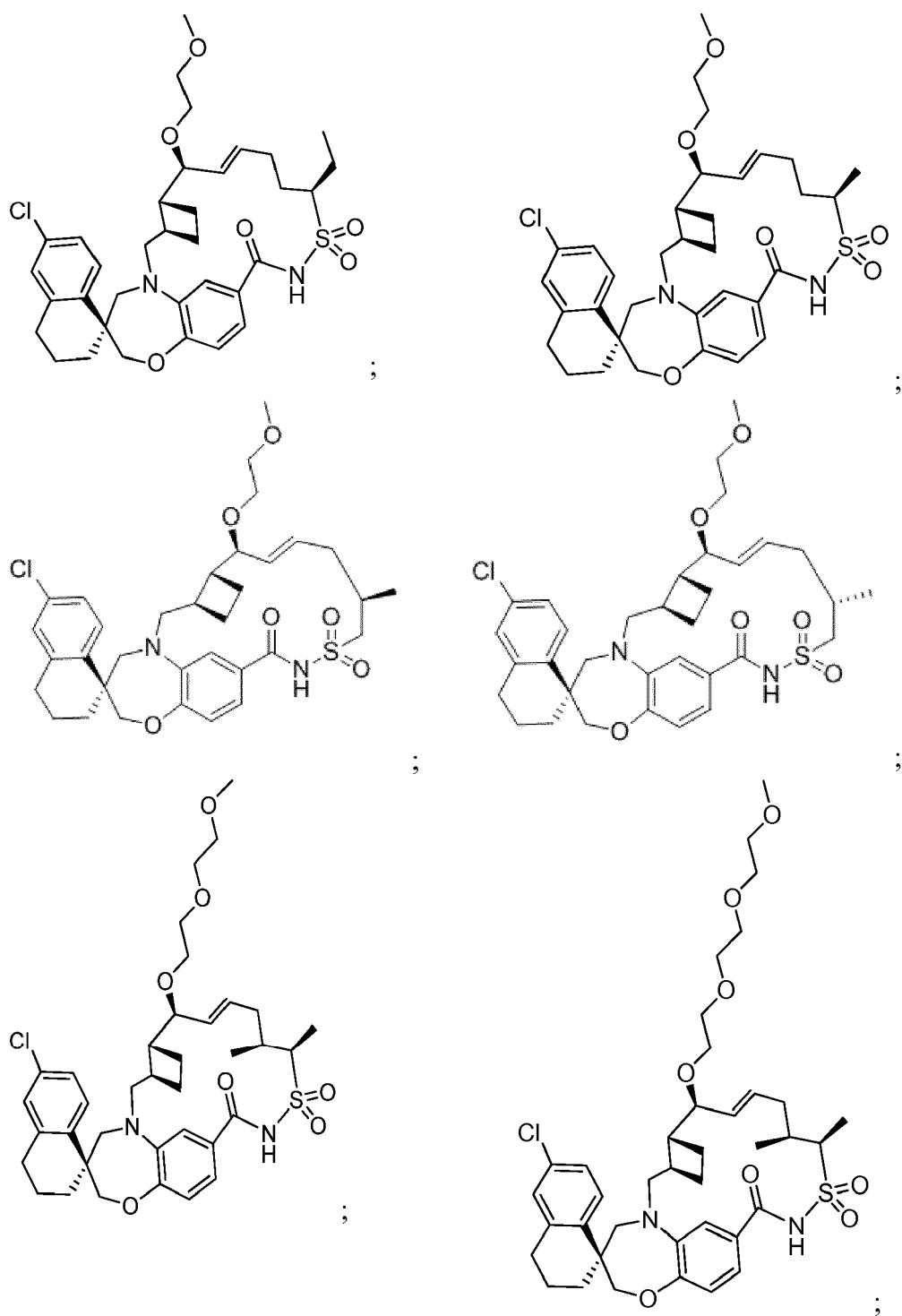


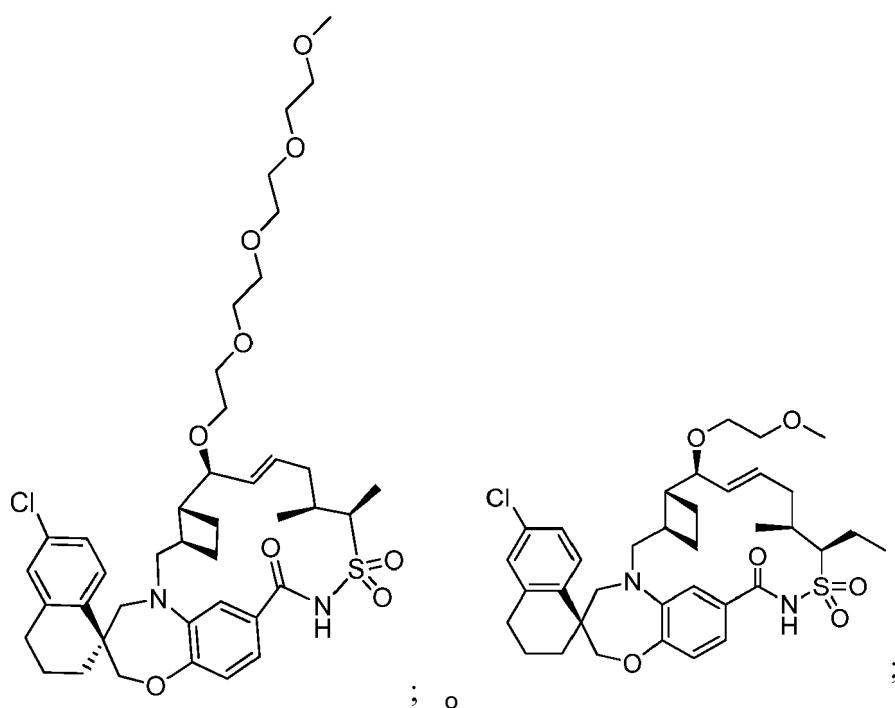






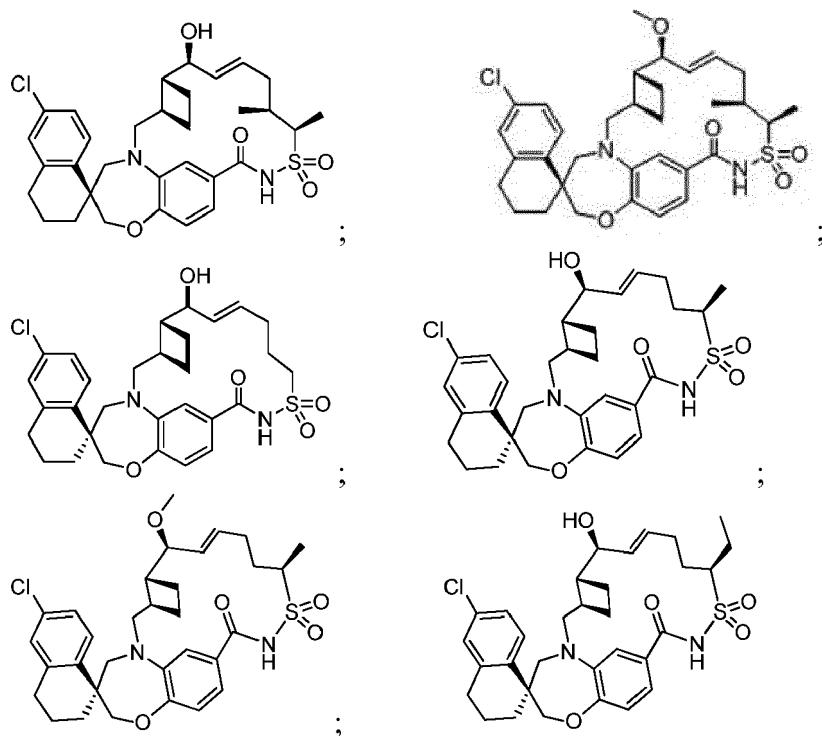


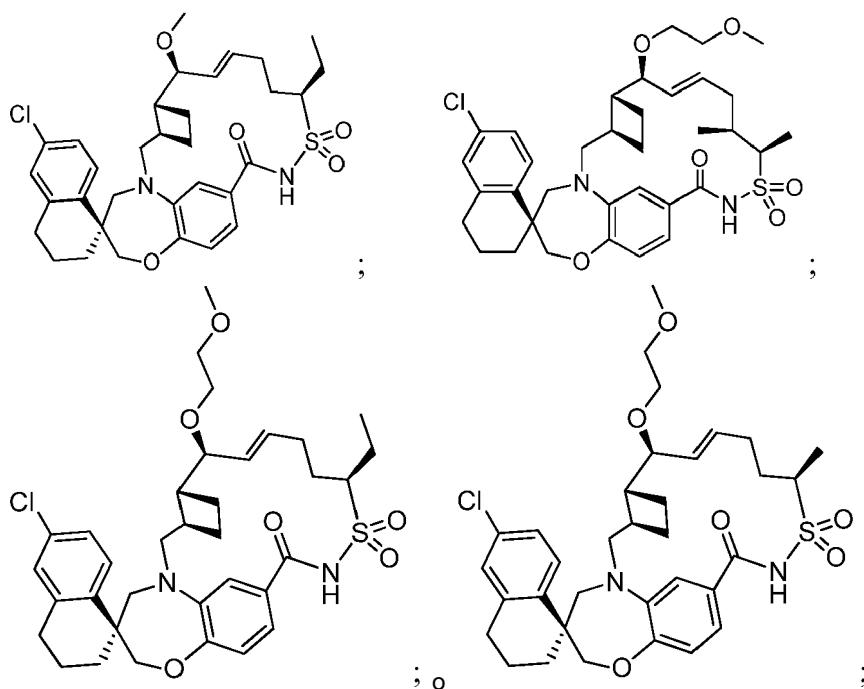




o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden usarse para sintetizar un compuesto que tiene una estructura seleccionada de:

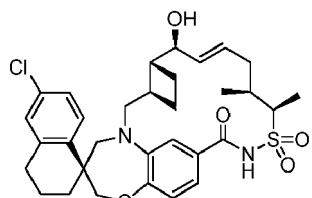




o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

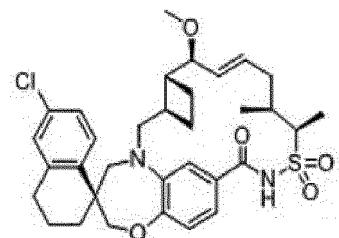
5

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para sintetizar un compuesto que tiene la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

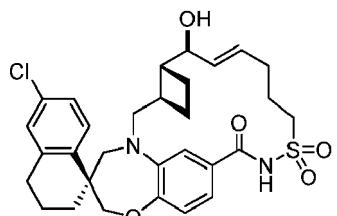
10 Los compuestos de la presente invención pueden usarse para sintetizar un compuesto que tiene la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

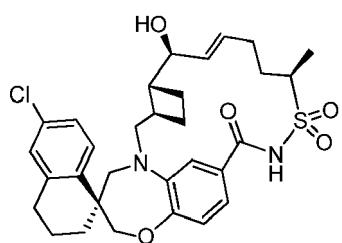
Los compuestos de la presente invención pueden usarse para sintetizar un compuesto que tiene la estructura

15



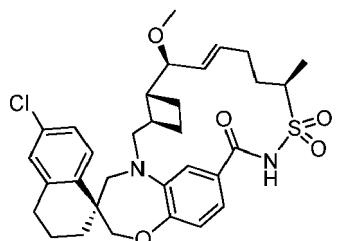
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para sintetizar un compuesto que tiene la estructura



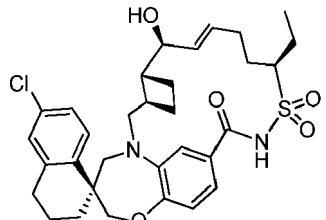
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para sintetizar un compuesto que tiene la estructura



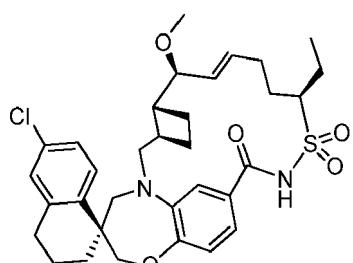
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para sintetizar un compuesto que tiene la estructura



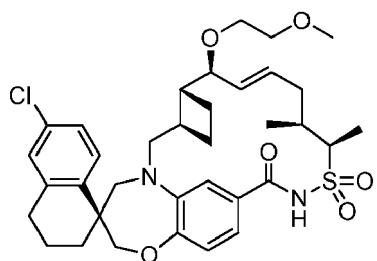
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para sintetizar un compuesto que tiene la estructura



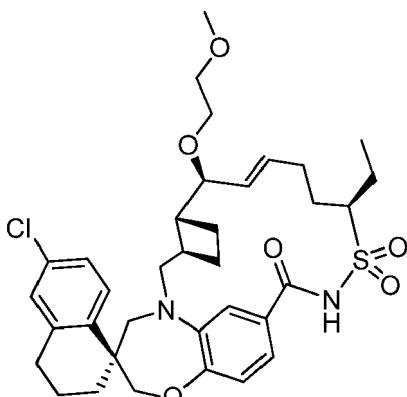
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para sintetizar un compuesto que tiene la estructura



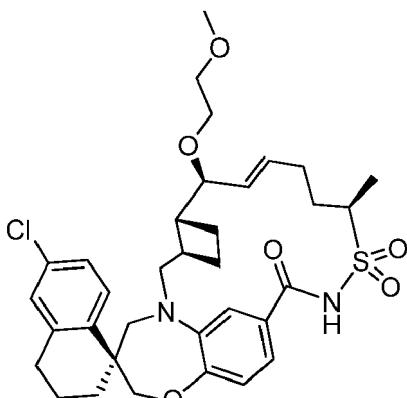
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para sintetizar un compuesto que tiene la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para sintetizar un compuesto que tiene la estructura



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido habitualmente por un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta divulgación. En el presente documento se describen procedimientos y materiales para su uso en la presente divulgación; también pueden usarse otros procedimientos y materiales adecuados conocidos en la técnica. Los materiales, procedimientos y ejemplos son sólo ilustrativos y no se pretende que sean limitativos. En caso de conflicto prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones.

10 Otras características y ventajas de la divulgación resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y
15 figuras, y a partir de las reivindicaciones.

Descripción detallada

20 El símbolo “-” representa un enlace covalente y también puede usarse en un grupo radical para indicar el punto de unión a otro grupo. En estructuras químicas, el símbolo – se usa habitualmente para representar un grupo metilo en una molécula.

25 Tal como se usan en el presente documento, se pretende que las estructuras químicas que contienen uno o más estereocentros representados con enlaces discontinuos y en negrita (es decir, --- y —) indiquen la estereoquímica absoluta del/de los estereocentro(s) presente(s) en la estructura química. Tal como se usan en el presente documento, los enlaces simbolizados mediante una línea simple no indican ninguna preferencia estereoquímica. A menos que se indique lo contrario, las estructuras químicas que incluyen uno o más estereocentros que se ilustran en el presente documento sin indicar estereoquímica absoluta o relativa abarcan todas las formas estereoisoméricas posibles del compuesto (por ejemplo, diastereómeros, enantiómeros) y mezclas de las mismas. Las estructuras con una línea en negrita o línea discontinua, y al menos una línea simple adicional, abarcan una única serie enantiomérica de todos los diastereómeros posibles.

30 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término “aproximadamente” compense variaciones debidas a error experimental. Se entiende que todas las medidas notificadas en el presente documento están modificadas por el término “aproximadamente”, tanto si se usa el término de manera explícita como si no, a menos que se indique explícitamente lo contrario. Tal como se usa en el presente documento, las formas en singular “un”, “una” y “el/la” incluyen los referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

El término "alquilo" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada. Ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, pentilo y hexilo. Grupos alquilo típicos son grupos alquilo que tienen desde 1 hasta 8 átomos de carbono, grupos que se representan habitualmente como alquilo C₁₋₈.

- 5 Se pretende que el término "compuesto", tal como se usa en el presente documento, incluya todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. Se pretende que los compuestos en el presente documento identificados mediante nombre o estructura como una forma tautomérica particular incluyan otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario.
- 10 Todos los compuestos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden encontrarse junto con otras sustancias tales como agua y disolventes (por ejemplo, hidratos y solvatos).
- 15 El término "cicloalquilo" significa un hidrocarburo cíclico no aromático. Ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Un grupo cicloalquilo puede contener uno o más dobles enlaces. Ejemplos representativos de grupos cicloalquilo que contienen dobles enlaces incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y ciclobutadienilo. Grupos cicloalquilo habituales son grupos cicloalquilo C₃₋₈.
- 20 El término "excipiente", tal como se usa en el presente documento, significa cualquier aditivo, portador, diluyente, adyuvante u otro componente farmacéuticamente aceptable, distinto del principio activo farmacéutico (API), que se incluye normalmente para la formulación y/o administración a un paciente. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5^a edición, R.C. Rowe, P.J. Sheskey, and S.C. Owen, editores, Pharmaceutical Press, 2005, Hardback, 928, 0853696187.
- 25 Para los términos "por ejemplo" y "tal como" y equivalencias gramaticales de los mismos, se entiende que sigue la frase "y sin limitación" a menos que se indique explícitamente lo contrario.
- 30 El término "halógeno" o "halo" significa F, Cl, Br o I.
- 35 El término "paciente" significa sujetos incluyendo animales, tales como perros, gatos, vacas, caballos, ovejas y humanos. Pacientes particulares son mamíferos. El término paciente incluye machos y hembras.
- 40 El término "paciente que lo necesita" significa un paciente que tiene, o corre el riesgo de tener, una o más enfermedades o estados en los que está implicada la proteína Mcl-1, tales como cánceres. La identificación de un paciente que lo necesita puede depender del criterio de un sujeto o un profesional sanitario y puede ser subjetiva (por ejemplo, opinión) u objetiva (por ejemplo, medible mediante un procedimiento de prueba o de diagnóstico).
- 45 Las frases "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral" tal como se usan en el presente documento significan modos de administración distintos de administración enteral y tópica, habitualmente mediante inyección, e incluyen, sin limitación, infusión e inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intrarráquídea e intraesternal.
- 50 Composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas, estériles, fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para reconstitución para dar disoluciones o dispersiones inyectables estériles. Ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Puede mantenerse una fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.
- 55 El término "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para hacer referencia a los ligandos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico razonable, son adecuados para su administración a un paciente, de manera proporcional con una razón beneficio/riesgo razonable.
- 60 La frase "portador farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación líquido o sólido. Tal como se usa en el presente documento la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" incluye tampón, agua estéril para inyección, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardantes de la absorción e isotónicos y similares, compatibles con la administración farmacéutica. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás componentes de la formulación y no perjudiciales para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata y β-ciclodextrina sustituida o no

sustituida; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) goma tragacanto en polvo; (5) maltosa; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de semilla de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) disoluciones de tampón fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento no son pirogénicas, es decir, no inducen aumentos de temperatura significativos cuando se administran a un paciente.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos, relativamente no tóxicas, de un compuesto proporcionado en el presente documento. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de un compuesto proporcionado en el presente documento, o haciendo reaccionar por separado el compuesto en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada. Sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, laurilsulfonato y sales de aminoácidos y similares. (Véase, por ejemplo, Berge *et al.* (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19.)

Las frases "administración sistémica", "administrado de manera sistémica", "administración periférica" y "administrado de manera periférica" tal como se usan en el presente documento significan la administración de un ligando, fármaco u otro material mediante una ruta distinta de directamente en el sistema nervioso central, de tal manera que entra en el sistema del paciente y, por tanto, se somete a metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que mejora, atenúa o elimina uno o más síntomas de una enfermedad o estado particular, o previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de una enfermedad o estado particular.

Los términos "que trata", "tratar" o "tratamiento" y similares incluyen el tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo.

Los procedimientos proporcionados en el presente documento incluyen la fabricación de composiciones farmacéuticas, que incluyen uno o más de los compuestos de fórmula (I) sintetizados usando los productos intermedios y procedimientos proporcionados en el presente documento.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) obtenido a partir de los productos intermedios sintéticos divulgados en el presente documento puede contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por tanto, es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales de adición de bases orgánicas e inorgánicas, relativamente no tóxicas, de un compuesto proporcionado en el presente documento. Estas sales pueden prepararse igualmente *in situ* durante el aislamiento final y la purificación del compuesto de fórmula (I) objetivo, o haciendo reaccionar por separado el compuesto de fórmula (I) objetivo purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de metal farmacéuticamente aceptable, con amoniaco, o con una amina primaria, secundaria o terciaria, orgánica, farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares (véase, por ejemplo, Berge *et al.*, citado anteriormente).

Agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamina-tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

Una composición farmacéutica también puede contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede garantizarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol,

ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes de ajuste de la tonicidad, tales como azúcares y similares, en las composiciones. Además, puede provocarse la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

5 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de uno o más compuestos de fórmula (I) obtenidos usando los productos intermedios sintéticos proporcionados en el presente documento, es deseable ralentizar la absorción del compuesto a partir de una inyección subcutánea o intramuscular. Por ejemplo, puede lograrse la absorción retrasada de un compuesto administrado por vía parenteral disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo de aceite.

10 Los compuestos de fórmula (I) obtenidos a partir de los productos intermedios sintéticos de la presente invención se administran a un paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Los compuestos pueden administrarse solos o como parte de una composición o formulación farmacéuticamente aceptable. Además, los compuestos o las composiciones pueden administrarse de una vez, tal como, por ejemplo, mediante una inyección en bolo, múltiples veces, tal como mediante una serie de comprimidos, o administrarse de manera sustancialmente uniforme a lo largo de un periodo de tiempo, tal como, por ejemplo, usando una administración transdérmica. La dosis del compuesto o la composición puede variarse a lo largo del tiempo. Se contemplan todas las combinaciones, procedimientos de administración y secuencias de administración.

15 20 Los compuestos de fórmula (I) obtenidos a partir de los productos intermedios sintéticos de la presente invención y, en algunas realizaciones, otros compuestos farmacéuticamente activos adicionales, pueden administrarse a un paciente por vía oral, rectal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (por ejemplo, polvos, pomadas o colirios) o como pulverización bucal o nasal. Se contemplan todos los procedimientos que usan los expertos en la técnica para administrar un agente farmacéuticamente activo.

25 30 35 Las composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) que se prepara tal como se describe en el presente documento pueden administrarse de diversas formas, dependiendo del trastorno que va a tratarse y la edad, estado y peso corporal del paciente, tal como se conoce bien en la técnica. Por ejemplo, cuando las composiciones van a administrarse por vía oral, pueden formularse como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes; o para administración parenteral, pueden formularse como inyecciones (intravenosas, intramusculares o subcutáneas), preparaciones de infusión por goteo o supositorios. Para aplicación mediante la vía de membrana mucosa oftálmica, pueden formularse como colirios o pomadas para los ojos. Estas formulaciones pueden prepararse mediante medios convencionales junto con los procedimientos descritos en el presente documento, y, si se desea, puede mezclarse el principio activo con cualquier aditivo o excipiente convencional, tal como un aglutinante, un agente disgregante, un lubricante, un corrector, un agente solubilizante, un adyuvante de suspensión, un agente emulsionante o un agente de recubrimiento.

40 45 50 Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina), cachets, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (usando una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), polvos, trociscos, gránulos o como disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o como elixir o jarabe, o como pastillas (usando una matriz inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga) y/o como colutorios y similares, contenido cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula (I) preparado tal como se proporciona en el presente documento como principio activo. También puede administrarse una composición como bolo, electuario o pasta. Las composiciones orales incluyen generalmente un diluyente inerte o un portador comestible.

55 60 65 Pueden incluirse agentes aglutinantes y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles como parte de una composición oral. En formas de dosificación sólidas para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el principio activo puede mezclarse con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o extensores, tales como almidones, ciclodextrinas, lactosa, sacarosa, sacarina, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, goma tragacanto, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata, maíz o tapioca, ácido algínico, Primogel, determinados silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, Sterotes, polietilenenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; (10) un deslizante, tal como dióxido de silicio coloidal; (11) agentes colorantes; y (12) un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aromatizante de naranja. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina llenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como

polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

- 5 Puede prepararse un comprimido mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes auxiliares. Pueden prepararse comprimidos preparados por compresión usando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmelcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato sódico de almidón o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), agente tensioactivo o dispersante. Pueden prepararse comprimidos moldeados moldeando en una máquina adecuada una mezcla de un compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.
- 10 Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden opcionalmente ranurarse o prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo en los mismos usando, por ejemplo, hidroxipropilmelcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas, microesferas y/o nanopartículas. Pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición que liberan el/los principio(s) activo(s) únicamente, o preferiblemente, en una determinada parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente descritos.
- 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65
- Formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos.
- Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.
- Las suspensiones, además del/de los compuesto(s) activo(s), pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbitano y polioxietilensorbitol, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.
- Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral pueden incluir uno o más compuestos de fórmula (I) obtenidos usando los productos intermedios proporcionados en el presente documento en combinación con una o más disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas, estériles, farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse para dar disoluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto o agentes de suspensión o espesantes.
- En una realización, la formulación i.v. consiste en una composición que contiene hidroxipropil-beta-ciclodextrina dentro de un intervalo de pH entre 8 - 10 como disolución tamponada o sin tamponar. La formulación i.v. puede formularse como una disolución estéril lista para inyección, una disolución estéril lista para dilución para dar una mezcla i.v. o un sólido estéril para reconstitución. El API en la formulación i.v. puede existir como ácido/base libre o una sal *in situ*.
- Ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento incluyen agua para inyección (por ejemplo, agua estéril para inyección), agua bacteriostática, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol tal como polietilenglicol líquido y similares), tampón estéril (tal como tampón citrato) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo y Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto en que existe una fácil jeringabilidad. Puede mantenerse una fluididad apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.
- La composición debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. La prevención de la acción de

- microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, y cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede provocarse incluyendo en la composición un agente que retarda la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.
- Pueden prepararse disoluciones inyectables incorporando el compuesto activo de fórmula (I) obtenido a partir de los productos intermedios sintéticos de la presente invención en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de componentes indicados anteriormente, según se requiera, seguido por esterilización por filtración. Generalmente, se preparan dispersiones incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril, que contiene un medio de dispersión básico y los demás componentes requeridos de los indicados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los procedimientos de preparación son el secado por congelación (liofilización), que proporciona un polvo del principio activo más cualquier componente deseado adicional a partir de una disolución previamente esterilizada por filtración del mismo.
- Pueden prepararse formas de depósito inyectables formando matrices microencapsuladas o nanoencapsuladas de un compuesto proporcionado en el presente documento en polímeros biodegradables tales como polilactidopoliglicolida. Dependiendo de la razón de fármaco con respecto a polímero, y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la tasa de liberación de fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poliortoésteres y polianhídridos. También se preparan formulaciones inyectables de depósito atrapando el fármaco en liposomas, microemulsiones o nanoemulsiones, que son compatibles con el tejido corporal.
- Para la administración mediante inhalación, los compuestos de fórmula (I) obtenidos a partir de los productos intermedios sintéticos de la invención pueden administrarse en forma de una pulverización de aerosol a partir de un dispensador o recipiente a presión que contiene un propelente adecuado (por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono) o un nebulizador. Tales procedimientos incluyen los descritos en la patente estadounidense n.º 6.468.798. Adicionalmente, puede lograrse administración intranasal, tal como se describe, entre otros, en Hamajima *et al.*, Clin. Immunol. Immunopathol., 88(2), 205-10 (1998). También pueden usarse liposomas (por ejemplo, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 6.472.375), microencapsulación y nanoencapsulación. También pueden usarse sistemas de administración de micropartículas direccionables biodegradables o sistemas de administración de nanopartículas direccionables biodegradables (por ejemplo, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 6.471.996).
- La administración sistémica de un compuesto terapéutico de fórmula (I) obtenido a partir de los productos intermedios sintéticos de la presente invención tal como se describe en el presente documento también puede realizarse por medios transmucosos o transdérmicos. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto proporcionado en el presente documento incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, disoluciones, parches e inhalantes. El componente activo de fórmula (I) obtenido a partir de los productos intermedios de la presente invención puede mezclarse en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propelente que pueda requerirse. Para la administración transmucosa o transdérmica, se usan en la formulación agentes de penetración apropiados para la barrera que va a penetrarse. Tales agentes de penetración se conocen generalmente en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosa puede lograrse mediante el uso de pulverizaciones nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos activos se formulan para dar pomadas, ungüentos, geles o cremas tal como se conoce generalmente en la técnica.
- Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de uno o más compuestos de fórmula (I) obtenidos usando los productos intermedios proporcionados en el presente documento, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.
- Los polvos y las pulverizaciones pueden contener, además de un compuesto de fórmula (I) obtenido usando los productos intermedios sintéticos proporcionados en el presente documento, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos no sustituidos volátiles, tales como butano y propano.
- Un compuesto de fórmula (I) obtenido a partir de los productos intermedios sintéticos proporcionados en el presente documento puede administrarse mediante aerosol. Esto se logra preparando un aerosol acuoso, preparación liposomal o partículas sólidas que contienen un compuesto de fórmula (I) obtenido usando los productos intermedios sintéticos proporcionados en el presente documento. Puede usarse una suspensión no acuosa (por ejemplo, propelente de fluorocarbono). En algunas realizaciones, se usan nebulizantes sónicos porque minimizan la exposición del agente a cizalladura, que puede dar como resultado la degradación del compuesto de fórmula (I) obtenido usando los productos intermedios sintéticos.

- De manera habitual, puede realizarse un aerosol acuoso formulando una disolución o suspensión acuosa del agente junto con portadores y estabilizantes farmacéuticamente aceptables convencionales. Los portadores y estabilizantes varían con los requisitos de la composición particular, pero normalmente incluyen tensioactivos no iónicos (TWEEN® (polisorbatos), PLURONIC® (poloxámeros), ésteres de sorbitano, lecitina, CREMOPHOR® (polietoxilatos)), codisolventes farmacéuticamente aceptables tales como polietilenglicol, proteínas inocuas tales como albúmina sérica, ésteres de sorbitano, ácido oleico, lecitina, aminoácidos tales como glicina, tampones, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Generalmente se preparan aerosoles a partir de disoluciones isotónicas.
- 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65
- Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar una administración controlada de un compuesto de fórmula (I) obtenido a partir de los productos intermedios sintéticos de la presente invención proporcionado en el presente documento al organismo. Tales formas de dosificación pueden realizarse disolviendo o dispersando el agente en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa de tal flujo puede controlarse o bien proporcionando una membrana de control de tasa o bien dispersando el compuesto en una matriz de polímero o gel.
- Las composiciones farmacéuticas también pueden prepararse en forma de supositorios o enemas de retención para administración rectal y/o vaginal. Pueden prepararse formulaciones presentadas como supositorio mezclando uno o más compuestos de fórmula (I) obtenidos a partir de los productos intermedios sintéticos de la presente invención proporcionados en el presente documento con uno o más excipientes o portadores no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, glicéridos, polietilenglicol, una cera para supositorios o un salicilato, que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura corporal y, por tanto, se fundirá en el recto o la cavidad vaginal y liberará el agente activo. Las formulaciones que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen portadores tal como se conoce en la técnica que son apropiados.
- En una realización, los compuestos terapéuticos de fórmula (I) obtenidos a partir de los productos intermedios sintéticos de la presente invención se preparan con portadores que protegerán los compuestos terapéuticos frente a una rápida eliminación del organismo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de administración microencapsulados. Pueden usarse polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como etileno-acetato de vinilo, polianhídridos, poli(ácido glicólico), colágeno, poliortoésteres y poli(ácido láctico). Tales formulaciones pueden prepararse usando técnicas convencionales u obtenerse comercialmente (por ejemplo, de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc). También pueden usarse suspensiones liposomales (incluyendo liposomas dirigidos a células seleccionadas con anticuerpos monoclonales frente a antígenos celulares) como portadores farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse según procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 4.522.811.
- Los compuestos de fórmula (I) obtenidos a partir de los productos intermedios sintéticos de la presente invención se usan en el tratamiento de enfermedades, trastornos o síntomas mediados mediante inhibición de Mcl-1. Ejemplos de enfermedades, trastornos o síntomas mediados mediante inhibición de Mcl-1 incluyen, pero no se limitan a, cánceres. Ejemplos no limitativos de cánceres incluyen cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de piel, melanoma, cáncer de ovarios, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfoma, linfoma no Hodgkin, mieloma, mieloma múltiple, leucemia y leucemia mielógena aguda.
- Los cánceres pueden incluir carcinomas (que se originan en la capa exterior de células de la piel y membranas internas, por ejemplo, mama, riñones, pulmones, piel); sarcomas (que surgen de tejido conjuntivo tal como hueso, músculo, cartílago y vasos sanguíneos) y neoplasias hematológicas malignas (por ejemplo, linfomas y leucemias, que surgen en la sangre u órganos formadores de sangre tales como el bazo, ganglios linfáticos y médula ósea). Las células cancerosas pueden incluir, por ejemplo, células tumorales, células neoplásicas, células malignas, células metastásicas y células hiperplásicas.
- En una realización, la enfermedad, trastorno o síntoma es un trastorno hiperproliferativo, por ejemplo, un linfoma, leucemia, carcinoma (por ejemplo, renal, de mama, de pulmón, de piel), mieloma múltiple o un sarcoma. En una realización, la leucemia es leucemia mieloide aguda. En una realización, el trastorno hiperproliferativo es un cáncer con recidiva o que no responde al tratamiento.
- Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (I) obtenido a partir de los productos intermedios sintéticos proporcionados en el presente documento pueden variarse para obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin ser tóxica para el paciente.
- La dosificación específica y el intervalo de dosificación dependen de varios factores, incluyendo los requisitos del paciente, la gravedad del estado o enfermedad que está tratándose, las características farmacocinéticas del/de los compuesto(s) empleado(s) y la vía de administración. En algunas realizaciones, las composiciones que contienen un compuesto de fórmula (I) obtenido a partir de los productos intermedios sintéticos de la presente invención

- proporcionadas en el presente documento pueden proporcionarse en una disolución acuosa que contiene aproximadamente el 0,1-10% p/v de un compuesto divulgado en el presente documento, entre otras sustancias, para administración parenteral. Los intervalos de dosificación típicos pueden incluir desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día, administrados en 1-4 dosis divididas. Cada dosis dividida puede 5 contener los mismos o diferentes compuestos. La dosificación será una cantidad terapéuticamente eficaz dependiendo de varios factores incluyendo la salud general de un paciente y la formulación y vía de administración del/de los compuesto(s) seleccionado(s).
- 10 Pueden prepararse formas de dosificación o composiciones que contienen un compuesto tal como se describe en el presente documento en el intervalo del 0,005% al 100%, estando el resto compuesto por portador no tóxico. Los expertos en la técnica conocen procedimientos para la preparación de estas composiciones. Las composiciones contempladas pueden contener aproximadamente el 0,001%-100% de principio activo que contiene un compuesto de fórmula (I) obtenido a partir de los productos intermedios sintéticos de la presente invención, en una realización desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 95%, en otra realización desde aproximadamente el 75 hasta aproximadamente el 85%. Aunque la dosificación variará dependiendo de los síntomas, edad y peso corporal 15 del paciente, la naturaleza y gravedad del trastorno que va a tratarse o prevenirse, la vía de administración y la forma del fármaco, en general, se recomienda una dosificación diaria de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 3.000 mg del compuesto para un paciente humano adulto, y esto puede administrarse en una dosis individual o en dosis divididas. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material portador 20 para producir una forma de dosificación individual será generalmente la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico.
- 25 La composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) obtenido a partir de los productos intermedios sintéticos de la presente invención puede administrarse en una vez, o puede dividirse en varias dosis más pequeñas que van a administrarse a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y duración de tratamiento dependen de la enfermedad que está tratándose y pueden determinarse empíricamente usando protocolos de pruebas conocidos o mediante extrapolación a partir de datos de pruebas *in vivo* o *in vitro*. Debe observarse que las concentraciones y valores de dosificación también pueden variar con la gravedad del estado que 30 va a aliviarse. Debe entenderse además que para cualquier paciente particular, deben ajustarse regímenes de dosificación específicos a lo largo del tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración expuestos en el presente documento son únicamente a modo de ejemplo y no se pretende que limiten el alcance o la práctica.
- 35 El momento de administración y/o la cantidad de la composición precisos que proporcionarán los resultados más eficaces en cuanto a eficacia de tratamiento en un paciente dado dependerán de la actividad, farmacocinética y biodisponibilidad de un compuesto de fórmula (I) particular, estado fisiológico del paciente (incluyendo edad, sexo, tipo y estadio de enfermedad, estado físico general, respuesta a una dosificación dada, y tipo de medicamento), vía de administración, etc. Sin embargo, las directrices anteriores pueden usarse como base para el ajuste fino del tratamiento, por ejemplo, determinar el momento y/o la cantidad de administración óptimos, lo cual sólo requerirá 40 experimentación de rutina que consiste en monitorizar al paciente y ajustar la dosificación y/o el momento.
- 45 Los compuestos de fórmula (I) obtenidos a partir de los productos intermedios sintéticos de la presente invención pueden administrarse solos, en combinación con otros compuestos de fórmula (I) obtenidos a partir de los productos intermedios sintéticos de la presente invención, o con otros compuestos o agentes farmacéuticamente activos. Los otros compuestos/agentes farmacéuticamente activos pueden estar destinados a tratar la misma enfermedad o estado o una enfermedad o estado diferente. Si el paciente va a recibir o está recibiendo múltiples compuestos o agentes farmacéuticamente activos, los compuestos pueden administrarse simultánea o secuencialmente.
- 50 Los compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse en combinación con uno o más compuestos/agentes farmacéuticamente activos adicionales.
- 55 Pueden administrarse uno o más compuestos o agentes farmacéuticamente activos adicionales por separado, como parte de un régimen de múltiples dosis, del compuesto de fórmula I (por ejemplo, secuencialmente, por ejemplo, con calendarios solapantes diferentes con la administración de uno o más compuestos de fórmula I (incluyendo cualquier 60 subgrupo o compuestos específicos de los mismos)). En otras realizaciones, los uno o más compuestos/agentes adicionales pueden formar parte de una forma de dosificación individual, mezclados junto con el compuesto de fórmula I en una composición individual. En todavía otra realización, los uno o más compuestos/agentes adicionales pueden administrarse como una dosis independiente que se administra aproximadamente al mismo tiempo que se administran uno o más compuestos de fórmula I (por ejemplo, simultáneamente con la administración de uno o más compuestos de fórmula I (incluyendo cualquier subgrupo o compuestos específicos de los mismos)). Tanto el compuesto de fórmula I como los uno o más compuestos/agentes adicionales pueden estar presentes a niveles de dosificación de entre aproximadamente el 1 y el 100%, y más preferiblemente entre aproximadamente el 5 y el 95% de la dosificación administrada normalmente en un régimen de monoterapia.
- 65 En una realización particular, el compuesto/agente farmacéuticamente activo adicional es un compuesto o agente que puede usarse para tratar un cáncer. Por ejemplo, el compuesto/agente farmacéuticamente activo adicional

puede seleccionarse de agentes antineoplásicos, agentes antiangiogénicos, agentes quimioterápicos y agentes peptídicos de terapia contra el cáncer. En otra realización, los agentes antineoplásicos se seleccionan de agentes de tipo antibióticos, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de cinasa, inhibidores de proteasoma y combinaciones de los mismos. Se indica que el compuesto/AGENTE farmacéuticamente activo adicional puede ser una molécula química orgánica pequeña tradicional o puede ser una macromolécula tal como una proteína, anticuerpo, pepticuerpo, ADN, ARN o un fragmento de tales macromoléculas.

Ejemplos de compuestos/agentes farmacéuticamente activos adicionales que pueden usarse en el tratamiento de cánceres y que pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la presente invención incluyen: acemanano; aclarubicina; aldesleukina; altretinoína; amifostina; amrubicina; amsacrina; anagrelida; arglabina; trióxido de arsénico; BAM 002 (Novelos); bicalutamida; broxuridina; celmoleukina; cetrorelix; cladribina; clotrimazol; DA 3030 (Dong-A); daclizumab; denileukina diftitox; deslorelin; dilazep; docosanol; doxercalciferol; doxifluridina; bromocriptina; citarabina; HIT diclofenaco; interferón alfa; tretinoína; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; emitefur; epirubicina; epoetina beta; fosfato de etopósido; exisulind; fadrozol; finasterida; fosfato de fludarabina; formestano; fotemustina; nitrato de galio; gentuzumab ozogamicina; combinación de gimeracilo/oteracilo/tegaruf; glicopina; goserelina; heptaplatino; gonadotropina coriónica humana; alfa-fetoproteína fetal humana; ácido ibandrónico; interferón alfa; interferón alfa natural; interferón alfa-2; interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-N1; interferón alfa-n3; interferón alfacon-1; interferón alfa natural; interferón beta; interferón beta-1a; interferón beta-1b; interferón gamma natural; interferón gamma-1a; interferón gamma-1b; interleucina-1 beta; iobenguano; irsogladiна; lanreotide; LC 9018 (Yakult); leflunomida; lenograstim; sulfato de lentinano; letrozol; interferón alfa de leucocitos; leuprorelina; levamisol+fluorouracilo; liarozol; lobaplatin; Iomidamina; lovastatina; masoprolol; melarsoprol; metoclopramida; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario de apareamiento erróneo; mitoguazona; mitolactol; mitoxantrona; molgramostim; nafarelina; naloxona+pentazocina; nartograstim; nedaplatino; nilutamida; noscapina; proteína estimulante de la eritropoyesis novedosa; NSC 631570 octreotida; oprelvecina; osaterona; paclitaxel; ácido pamidrónico; PEG-interferón alfa-2b; pentosan-polisulfato de sodio; pentostatina; picibanil; pirarubicina; anticuerpo polyclonal de conejo antitimocitos; polietilenglicol-interferón alfa-2a; porfímero sódico; raltitrexed; rasburicasa; etidronato de renio Re 186; RII retinamida; romurtida; lexidronam de samario (153 Sm); sargramostim; sizofurano; sobuzoxano; sonermina; cloruro de estroncio 89; suramina; tasonermina; tazaroteno; tegafur; temoporfin; tenipósido; tetraclorodecaóxido; timalfasina; tirotropina alfa; toremifeno; yoduro 131 de tosimumab; treosulfano; tretinoína; trilostano; trimetrexato; triptorelin; factor de necrosis tumoral alfa natural; ubenimex; vacuna contra cáncer de vejiga; vacuna de Maruyama; vacuna de lisado de melanoma; valrubicina; verteporfina; virulizina; zinostatina estimalámero; abarelix; AE 941 (Aeterna); ambamustina; oligonucleótido antisentido; bcl-2 (Genta); APC 8015 (Dendreon); dexamínoglutetimida; diazicuona; EL 532 (Elan); EM 800 (Endorecherche); eniluracilo; etanidazol; fenretinida; galocitabina; inmunógeno de gastrina 17; terapia génica con HLA-B7 (Vical); factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; diclorhidrato de histamina; ibritumomab tiuxetan; ilomastat; IM 862 (Cytran); interleucina-2; iproxifeno; LDI 200 (Milkhaus); leridistim; lintuzumab; anticuerpo monoclonal (AcM) CA 125 (Biomira); AcM contra el cáncer (Japan Pharmaceutical Development); AcM contra HER-2 y Fc (Medarex); AcM 105AD7 idiotípico (CRC Technology); AcM CEA idiotípico (Trilex); AcM LYM-1-yodo 131 (Technicclone); AcM contra mucina epitelial polimórfica-itrío 90 (Antisoma); marimastat; menogarilo; mitumomab; motexafina de gadolinio; MX 6 (Galderma); nolatrexed; proteína P 30; pegvisomant; porfiromicina; prinomastat; RL 0903 (Shire); rubitecán; satraplatino; fenilacetato de sodio; ácido esparfósico; SRL 172 (SR Pharma); SU 5416 (SUGEN); TA 077 (Tanabe); tetratiomolibdato; taliblastina; trombopoyetina; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; vacuna contra el cáncer (Biomira); vacuna contra el melanoma; vacuna de oncolisado de melanoma; vacuna de lisados celulares de melanoma viral; valsopdal; fluorouracilo; 5-fluorouracilo; pacitaxel; imatinib; altretamina; cladibrina; ciclofosfamina; decarazina; irinotecán; mitosmicina; mitoxano; topotecán; vinorelbina; Adriamicina; mitram; imiquimod; alemtuzmab; exemestano; bevacizumab; cetuximab; azacitidina; clofarabina; decitabina; desatinib; dexrazoxano; docetaxel; epirubicina; oxaliplatin; erlotinib; raloxifeno; fulvestrant; letrozol; gefitinib; gentuzumab; trastuzumab; gefitinib; ixabepilona; lapatinib; lenalidomida; ácido aminolevulínico; temozolomida; nelarabina; sorafenib; nilotinib; pegaspargasa; pemetrexed; rituximab; dasatinib; talidomida; bexaroteno; temsirolimus; bortezomib; carfilozmib; oprozomib; vorinostat; capecitabina; ácido zoledrónico; anastrozol; sunitinib; aprepitant y nelarabina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Compuestos/agentes farmacéuticamente activos adicionales que pueden usarse en el tratamiento de cánceres y que pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la presente invención incluyen: epoetina alfa; darbepoetina alfa; panitumumab; pegfilgrastim; palifermina; filgrastim; denosumab; anestim; AMG 102; AMG 386; AMG 479; AMG 655; AMG 745; AMG 951; y AMG 706, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En determinadas realizaciones, una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) obtenido usando los productos intermedios sintéticos proporcionados en el presente documento se administra conjuntamente con un agente quimioterápico. Los agentes quimioterápicos adecuados pueden incluir productos naturales tales como alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina y vinorelbina), paclitaxel, epidipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido y tenipósido), antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (actinomicina D), daunorubicina, doxorubicina e idarubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina), mitomicina, enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa que metaboliza de manera sistémica L-asparagina y priva a las células que no tienen capacidad de sintetizar su propia asparagina), agentes antiplaquetarios, agentes alquilantes

antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán y clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina y tiotepa), inhibidores de CDK (por ejemplo, selicidib, UCN-01, P1446A-05, PD-0332991, dinaciclib, P27-00, AT-7519, RGB286638, y SCH727965), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfano), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU) y análogos, y estreptozocina), trazenos-dacarbazinina (DTIC), antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, flouxuridina y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clordesoxiadenosina), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, exemestano y letrozol), y complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino y carboplatino), procarbazina, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) (por ejemplo, tricostatina, butirato de sodio, apicidano, ácido suberoililida-hidroámico, vorinostat, LBH 589, romidepsina, ACY-1215 y panobinostat), inhibidores de mTor (por ejemplo, temsirolimus, everolimus, ridaforolimus y sirolimus), inhibidores de KSP(Eg5) (por ejemplo, Array 520), agentes de unión a ADN (por ejemplo, Zalyspsis), inhibidor de PI3K delta (por ejemplo, GS-1101 y TGR-1202), inhibidor de PI3K delta y gamma (por ejemplo, CAL-130), inhibidor de cinasas múltiples (por ejemplo, TG02 y sorafenib), hormonas (por ejemplo, estrógeno) y agonistas hormonales tales como agonistas de la hormona liberadora de hormona leutinizante (LHRH) (por ejemplo, goserelina, leuprolida y triptorelina), anticuerpo neutralizante de BAFF (por ejemplo, LY2127399), inhibidores de IKK, inhibidores de p38MAPK, anticuerpo anti-IL-6 (por ejemplo, CNTO328), inhibidores de telomerasa (por ejemplo, GRN 163L), inhibidores de aurora cinasa (por ejemplo, MLN8237), anticuerpos monoclonales de superficie celular (por ejemplo, anticuerpo anti-CD38 (HUMAX-CD38), anticuerpo anti-CS1 (por ejemplo, elotuzumab), inhibidores de HSP90 (por ejemplo, 17 AAG y KOS 953), inhibidores de P13K/Akt (por ejemplo, perifosina), inhibidor de Akt (por ejemplo, GSK-2141795), inhibidores de PKC (por ejemplo, enzastaurina), FTI (por ejemplo, Zarnestra™), anticuerpo anti-CD138 (por ejemplo, BT062), inhibidor de cinasa específico de Torc1/2 (por ejemplo, INK128), inhibidor de cinasa (por ejemplo, GS-1101), agente de direccionamiento a ER/UPR (por ejemplo, MKC-3946), inhibidor de cFMS (por ejemplo, ARRY-382), inhibidor de JAK1/2 (por ejemplo, CYT387), inhibidor de PARP (por ejemplo, olaparib y veliparib (ABT-888)), antagonista de BCL-2. Otros agentes quimioterápicos pueden incluir mecloretamina, camptotecina, ifosfamida, tamoxifeno, raloxifeno, gemcitabina, navelbina, sorafenib o cualquier variante análoga o derivada de los anteriores.

Los compuestos de fórmula (I) obtenidos usando los productos intermedios sintéticos de la presente invención también pueden usarse en combinación con radioterapia, terapia con hormonas, cirugía e inmunoterapia, terapias que conocen bien los expertos en la técnica.

En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) obtenido usando los productos intermedios sintéticos proporcionados en el presente documento se administra conjuntamente con un esteroide. Los esteroides adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, 21-acetoxipregnolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, cocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difuprednato, enoxolona, fluazacort, flucoronida, flumetasona, flunisolida, flucinolona acetonida, fluocinonida, fluocortina-butilo, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednideno, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisolona, 25-dietilaminoacetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, triamcinolona acetonida, triamcinolona benetonida, triamcinolona hexacetonida, y sales y/o derivados de los mismos. En una realización particular, los compuestos de la presente invención también pueden usarse en combinación con agentes farmacéuticamente activos adicionales que tratan las náuseas. Ejemplos de agentes que pueden usarse para tratar náuseas incluyen: dronabinol; granisetrón; metoclopramida; ondansetrón; y proclorperazina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Como un aspecto de la presente invención que contempla el tratamiento de la enfermedad/estados con una combinación de compuestos farmacéuticamente activos que pueden administrarse por separado, la invención se refiere además a combinar composiciones farmacéuticas independientes en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas independientes: un compuesto de fórmula (I) obtenido usando los productos intermedios sintéticos de la presente invención y un segundo compuesto farmacéutico. El kit comprende un recipiente para contener las composiciones independientes tales como una botella dividida o un paquete de aluminio dividido. Ejemplos adicionales de recipientes incluyen jeringas, cajas y bolsas. En algunas realizaciones, el kit comprende instrucciones de uso de los componentes independientes. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes independientes se administran preferiblemente en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran a intervalos de dosificación diferentes, o cuando el profesional sanitario encargado desea el ajuste de la dosis de los componentes individuales de la combinación.

Los compuestos de fórmula (I) obtenidos usando los productos intermedios sintéticos de la presente invención pueden administrarse como sales, ésteres, amidas o profármacos farmacéuticamente aceptables. El término "sales" se refiere a sales inorgánicas y orgánicas. Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de un compuesto, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma de base o ácido libre con una base o ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada. Las sales

representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato y similares. Las sales pueden incluir cationes basados en metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos incluyendo, pero sin limitarse a, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Véase, por ejemplo, S. M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J Pharm Sci, 66: 1-19 (1977).

El término "profármaco" significa compuestos que se transforman *in vivo* para proporcionar un compuesto de fórmula (I). La transformación puede producirse mediante diversos mecanismos, tales como mediante hidrólisis en la sangre. Se proporciona una discusión del uso de profármacos en T. Higuchi y W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Para ilustrar, si el compuesto de fórmula (I) obtenido usando los productos intermedios sintéticos de la invención contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo tal como (alquilo C₁-C₈, (alcanoil C₂-C₁₂)-oximetilo, 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene desde 4 hasta 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo que tiene desde 5 hasta 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene desde 4 hasta 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene desde 5 hasta 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene desde 3 hasta 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene desde 4 hasta 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butilolacton-4-ilo, di-N,N-(alquil C₁-C₂)aminoalquilo (C₂-C₃) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C₁-C₂), N,N-di(alquil C₁-C₂)carbamoil-alquilo (C₁-C₂) y piperidino, pirrolidino o morfolinalquilo (C₂-3).

De manera similar, si un compuesto de fórmula (I) obtenido usando los productos intermedios sintéticos de la presente invención comprende un grupo funcional alcohol, puede formarse un profármaco mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo tal como (alcanoil C₁-C₆)-oximetilo, 1-(alcanoiloxi (C₁-C₆))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C₁-C₆))etilo, (alcoxi C₁-C₆)-carboniloximetilo, N-(alcoxi C₁-C₆)-carbonilaminometilo, succinoílo, alcanoílo (C₁-C₆), α-aminoalcanoílo (C₁-C₄), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, en los que cada grupo α-aminoacilo se selecciona independientemente de los L-aminoácidos que se producen de manera natural, -P(O)(OH)₂, -P(O)(O(alquil C₁-C₆))₂ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un hidrato de carbono).

Los compuestos de fórmula (I) obtenidos usando los productos intermedios sintéticos de la presente invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se contempla que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos así como mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. La mezcla de estereoisómeros, tales como mezclas diastereoméricas, puede separarse para dar sus componentes estereoquímicos individuales basándose en sus diferencias químicas físicas mediante procedimientos conocidos tales como cromatografía y/o cristalización fraccionada. También pueden separarse enantiómeros convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes.

Los compuestos de fórmula (I) obtenidos usando los productos intermedios sintéticos de la presente invención pueden existir en formas no solvatada así como solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua (hidrato), etanol y similares. La presente invención contempla y abarca las formas tanto solvatadas como no solvatadas.

También es posible que los compuestos de fórmula (I) obtenidos usando los productos intermedios sintéticos de la presente invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas. Los expertos en la técnica reconocerán que los nombres y estructuras de compuestos contenidos en el presente documento pueden basarse en un tautómero particular de un compuesto. Aunque puede usarse el nombre o la estructura para un único tautómero particular, se pretende que todos los tautómeros queden abarcados por la presente invención, a menos que se indique lo contrario.

Los compuestos de fórmula (I) obtenidos usando los productos intermedios sintéticos de la presente invención pueden existir en diversos estados sólidos incluyendo estados cristalinos y como estado amorfo.

Ejemplos

Los ejemplos presentados a continuación ilustran realizaciones específicas de la presente invención. Se pretende que estos ejemplos sean representativos y no se pretende que limiten el alcance de las reivindicaciones de ninguna manera.

Las siguientes abreviaturas pueden usarse en el presente documento:

	~	aproximadamente
5	Ac ₂ O	anhídrido acético
	AcOH	ácido acético
10	Al ₂ O ₃	óxido de aluminio
	Calc.	calculado
	CO ₂	dióxido de carbono
15	CSA	ácido 10-canforsulfónico
	DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
20	DCE	dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DEA	dietilamina
25	Peryodinano de Dess-Martin	1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona
	DIEA o DIPEA	diisopropiletilamina
30	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
35	EDC	N-etyl-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	ee o e.e.	exceso enantiomérico
40	eq.	equivalente
	ESI o ES	ionización por electropulverización
	Et	etilo
45	Et ₂ O	dietil éter
	EtOAc	acetato de etilo
50	Et ₃ N	triethylamina
	EtOH	alcohol etílico
	g	gramo(s)
55	CG	cromatografía de gases
	h	hora(s)
60	¹ H-RMN	espectroscopia de resonancia magnética nuclear del protón
	H ₂	gas hidrógeno
	H ₂ O	agua
65	H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico

	HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)métile]-1H-1,2,3-
5	HCl	ácido clorhídrico
	Hex	hexano(s)
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
10	i.p.	intraperitoneal
	IPA	alcohol isopropílico
15	IPAc	acetato de isopropilo
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	K ₃ PO ₄	fosfato de potasio
20	KF	valoración de Karl Fischer
	KHMDS	hexametildisilazida de potasio
25	KOAc	acetato de potasio
	KOH	hidróxido de potasio
	l	litro(s)
30	LAH	hidruro de aluminio y litio
	CLEM, CL-EM o CL/EM	cromatografía de líquidos con espectrometría de masas
35	LiHMDS	hexametildisilazida de litio
	LiOH	hidróxido de litio
	M	molar (mol·l ⁻¹)
40	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
45	MeI	yodometano
	MeOH	alcohol metílico
	MeTHF	metiltetrahidrofurano
50	mg	miligramo(s)
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
55	min	minuto(s)
	ml	mililitro(s)
	EM	espectrometría de masas
60	MSA	ácido metanosulfónico
	MsCl	cloruro de metanosulfonilo
65	MTBE	metil terc-butil éter
	m/z	razón de masa con respecto a carga

	N	normalidad (eq./l)
5	N ₂	gas nitrógeno
	NaCl	cloruro de sodio
	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
10	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	NaH ₂ PO ₄	dihidrogenofosfato de sodio
15	NaNO ₂	nitrito de sodio
	NaOH	hidróxido de sodio
	NaOtBu	terc-butóxido de sodio
20	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	Na ₂ S ₂ O ₃	tiosulfato de sodio
25	NH ₃	amoniaco, azano
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
	NH ₄ OH	hidróxido de amonio
30	NMP	1-metil-2-pirrolidinona
	RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
35	v.o.	vía oral
	POCl ₃	cloruro de fosforilo
	PhMe	tolueno
40	ppm	partes por millón
	QD	una vez al día
45	qRMN	RMN cuantitativa
	RBF	matraz de fondo redondo
	TA o ta o t.a.	temperatura ambiente
50	sat. o sat o satd	saturado
	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
55	SiO ₂	dióxido de silicio, sílice
	SOCl ₂	cloruro de tionilo
	TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxidanilo
60	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
65	CCF	cromatografía en capa fina
	TsOH	ácido toluenosulfónico

v/v volumen por volumen

5 Se indica que cuando se usa un porcentaje (%) con respecto a un líquido, es un porcentaje en volumen con respecto a la disolución. Cuando se usa con un sólido, es el porcentaje con respecto a la composición sólida.

Ensayos biológicos

Ensayo de afinidad de Mcl-1:Bim libre de células (HTRF de Mcl-1)

10 Se midió la inhibición de la interacción Mcl-1/Bim usando un ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). Se generó la Mcl-1 humana recombinante (Mcl-1 etiquetada con 6xHis en el extremo C-terminal que contenía los residuos 171-327) en Amgen Inc (Thousand Oaks, CA). Se adquirió un péptido biotinilado derivado de Bim humana (residuos 51-76) de CPC Scientific (San José, CA). Se realizó el ensayo de TR-FRET en una placa OptiPlate™ blanca de 384 pocillos (PerkinElmer, Waltham, MA) en un volumen total de 40 µl. La mezcla de reacción contenía Mcl-1 (171-327) 0,1 nM, biotina-Bim (51-76) 0,05 nM, LANCE® Eu-W1024 Anti-6xHis (PerkinElmer) 0,05 nM, estreptavidina-XLent (Cisbio, Bedford, MA) 0,072 nM y compuestos de prueba diluidos en serie en el tampón de unión de Hepes 20 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, Brij®35 0,016 mM y ditiotreitol 1 mM. Se incubaron previamente compuestos de prueba con Mcl-1 (171-327) y biotina-Bim (51-76) durante 60 min antes de la adición de la mezcla de detección (LANCE®Eu-W1024 Anti-6xHis y estreptavidina-XLent). Se incubaron adicionalmente las placas de reacción durante la noche y luego se leyeron en un lector multimodo Envision® (PerkinElmer). Se midieron señales de fluorescencia a 620 nm (ancho de banda de 40 nm) y 665 nm (ancho de banda de 7,5 nm) con un retardo de 60 µs tras la excitación a 320 nm (ancho de banda de 75 nm). La razón de señal a 665/620 nm se correspondía con la interacción Mcl-1/Bim y se usó en todos los análisis de datos.

15 20 25

Se determinaron los valores de IC_{50} de compuestos de prueba a partir de datos por duplicado analizando curvas de competencia usando un modelo sigmoideo de cuatro parámetros en GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) o en Genedata Screener® (Genedata, Basilea, Suiza).

Ensayo basado en células (luciferasa fraccionada)

30 Se desarrolló un ensayo de complementación de luciferasa fraccionada para determinar la inhibición de interacciones proteína-proteína de Mcl-1/Bak en células. Un vector de expresión pcDNA-Luc(1-298)-BAK que codificaba para los aminoácidos (1-298) de luciferasa de luciérnaga fusionada con Bak humana se generó junto con un vector de expresión pcDNA-Luc(395-550)-Mcl-1 que codificaba para los aminoácidos (395-550) de luciferasa de luciérnaga fusionada con el gen de Mcl-1 humano. Se transfecaron de manera transitoria células de riñón embrionario humanas (HEK) 293 M con pcDNA-Luc(1-298)-BAK y pcDNA-Luc(395-550)-Mcl-1 en una razón de mezcla de ADN de 3:1. La transfección transitoria se realizó usando reactivo Lipofectamine® LTX/Plus™ (Life Technologies, Grand Island, NY). 24 h tras la transfección, se recogieron las células usando tampón de dissociación de células no basado en enzimas StemPro® Accutase® (Life Technologies), y se resuspendieron en Opti-MEM® libre de suero (Life Technologies). Luego se sembraron las células en placas de ensayo con compuestos de prueba diluidos en serie en DMSO al 0,3% a una densidad de 5000 células/pocillo. Luego se incubaron las células durante 4 h a 37°C en un incubador de cultivo celular suplementado con CO₂ al 5%. Se equilibraron las placas de prueba hasta temperatura ambiente durante 30 min antes de la adición de 30 µl de reactivo de ensayo de luciferasa Steady-Glo® (Promega, Madison, WI) en el interior de cada pocillo de prueba. Se determinó la luminiscencia usando un lector de placas multietiqueta EnVision® 25 min tras la adición de reactivo de detección. Luego se calcularon los valores de IC_{50} con Xlfit usando un modelo de ajuste de 4 parámetros logístico en GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) o en Genedata Screener® (Genedata, Basilea, Suiza).

35 40 45

Ensayo de viabilidad celular (OPM-2 en FBS 10)

50 Se cultivó la línea celular de mieloma múltiple humano, OPM-2, en medio de crecimiento completo que contenía RPMI 1640 y suero bovino fetal (FBS) al 10%. Se sembraron las células en placas de 384 pocillos a una densidad de 3000 células/pocillo en medio de crecimiento completo que contenía FBS al 10% y se incubaron durante 16 h con compuestos de prueba diluidos en serie en un incubador a 37°C con CO₂ al 5%. Se sometió a prueba la viabilidad celular usando un ensayo CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) según las recomendaciones del fabricante. Se determinó la luminiscencia usando un lector de placas multietiqueta EnVision® 25 min tras la adición de reactivo de detección. Luego se calcularon los valores de IC_{50} con Xlfit usando un modelo de ajuste de 4 parámetros logístico en GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) o en Genedata Screener® (Genedata, Basilea, Suiza).

55

60 Los resultados para los compuestos sometidos a prueba en estos ensayos biológicos se exponen a continuación.

Compuesto de fórmula (I) obtenido en el ejemplo n.º	HTRF de Mcl-1 (nM)	Luciferasa fraccionada (µM)	OPM-2 en FBS al 10% (µM)
---	--------------------	-----------------------------	--------------------------

ES 2 777 478 T3

1	0,85225	0,16327	1,88
2	0,21889	0,016948	0,10469
3	0,18143	0,032275	0,4845
4	0,36286	0,030808	0,23574
5	0,5115	0,0645	1,135
6	0,4465	0,05745	0,3945
7	1,175	0,147	1,06
8	0,977	0,211	1,68
9	1,2445	0,12655	1,1975
10	1,1846	0,2322	9,41
11	0,27715	0,042346	0,3225
12	9,48	1,0163	22,2
13	0,44069	0,034118	0,353
14	0,7012	0,090865	2,0977
15	64,42	0,951	12,6
16	2,08	0,107	4,335
17	0,24701	0,031189	0,25999
18	0,37167	0,042467	0,69433
19	2,875	0,529	3,99
20	0,64711	0,050429	0,3905
21	2,78	0,1925	4,17
22	0,70423	0,11712	1,254
23	3,68	0,3715	-
24	0,153	0,020067	0,1246
25	0,5425	0,0779	0,4045
26	2,6433	0,40167	3,46
27	19,85	1,14	-
28	0,8955	0,14387	1,54
29	9,435	0,458	5,575
30	0,38025	0,02645	0,16075
31	5,8	0,543	3,56
32	0,8105	0,0495	0,24167
33	7,02	0,872	14,9
34	0,437	0,037675	0,253
35	0,9545	0,08435	0,723
36	44,45	1,5	-
37	0,6,08	0,667	5,74
38	0,3,3	1,04	-
39	10,678	-	-
40	7,68	0,297	7,295
41	4,415	0,1285	4,75
42	7,55	0,8495	-
43	1,75	0,1295	0,9015
44	0,297	0,0215	0,2075
45	5,505	0,455	20
46	0,728	0,0783	0,334
47	0,2485	0,06005	0,2835
48	3,89	0,477	5,58
49	0,3165	0,0462	0,1845
50	1,014	0,2325	1,3245
51	24,3	0,792	14,4
52	0,882	0,14	1,114
53	1,39	0,05145	0,3285
54	0,15275	0,02915	0,13115
55	15,25	0,863	8,69
56	0,2895	0,03195	0,2075
57	2,155	0,3745	2,395
58	0,9175	0,0482	0,496
59	0,492	0,06155	0,247
60	0,51367	0,023433	0,15798
61	2,675	0,06865	1,32
62	10,265	0,166	6,7
63	0,42325	0,030684	0,18329

64	13,65	0,318	8,63
65	5,305	0,376	3,28
66	2,115	0,224	2,33
67	1,0845	0,08485	0,6
68	0,501	0,0164	0,17885
69	8,66	0,425	2,71
70	0,6385	0,034675	0,23825
71	5,415	0,354	2,22
72	2,705	0,16905	1,555
73	0,367	0,0344	0,174
74	2,225	0,273	1,74
75	2,835	0,159	2,56
76	1,1245	0,07735	0,6685
77	6,125	0,26	3,16
78	2,665	0,42	2,74

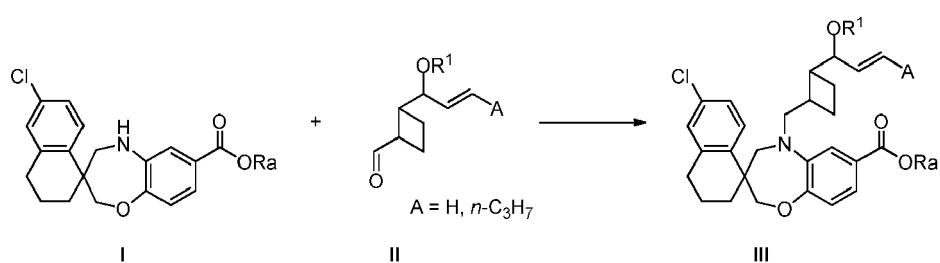
Modelo de xenoinjerto de mieloma múltiple de OPM2

Se inocularon ratones desnudos atípicos hembra (Harlan, Inc., Indianápolis, IN) por vía subcutánea con 5 millones de células OPM-2. Las figuras 1, 2 y 3 ilustran los resultados del tratamiento con compuestos de prueba en diversas concentraciones, en comparación con el vehículo, definido como el/los excipiente(s) sin un compuesto activo, y en la figura 2 de manera adicional en comparación con bortezomib™, un compuesto comercialmente disponible de Millennium Pharmaceuticals, Inc. (Cambridge, MA). El tratamiento se inició 14 días después cuando los tumores habían alcanzado un volumen promedio de 100-200 mm³ y se continuó durante 10 días adicionales. Se registraron los volúmenes tumorales y pesos corporales usando calibres electrónicos y una balanza analítica, respectivamente, dos veces por semana. Se realizó el análisis estadístico usando ANOVA de mediciones repetidas (RMANOVA) seguido por análisis de comparaciones múltiples a posteriori de Dunnett.

15 Los siguientes esquemas de síntesis muestran generalmente cómo preparar productos intermedios y compuestos de la presente invención.

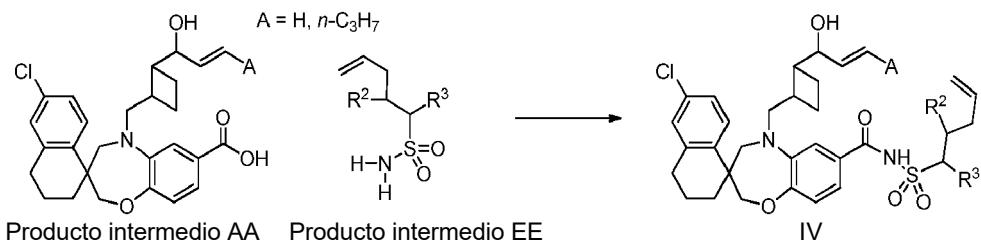
Esquemas de síntesis generales

Procedimiento general 1



Pueden prepararse productos intermedios III usando técnicas químicas habituales. Por ejemplo, se combinó ciclobutanocarbaldehído II con oxazepina I en un disolvente apropiado a una temperatura por debajo de TA, preferiblemente a aproximadamente 0°C. Se añadió cianoborohidruro de sodio, y se añadió la mezcla a una disolución de NaOH, para proporcionar el compuesto III.

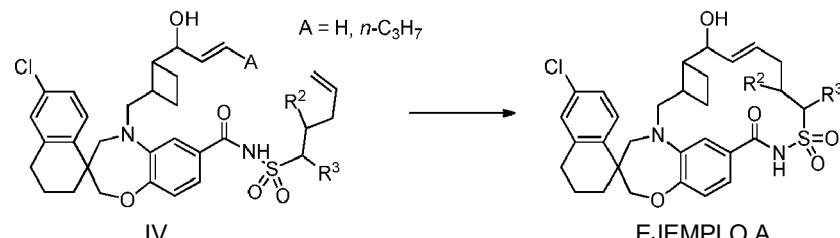
Procedimiento general 2



35 Pueden prepararse productos intermedios IV usando una química de tipo peptídico habitual. Por ejemplo, se añadió DMAP a producto intermedio AA de ácido carboxílico y producto intermedio EE en un disolvente apropiado a una temperatura por debajo de TA, preferiblemente a aproximadamente 0°C, seguido por la adición de clorhidrato de

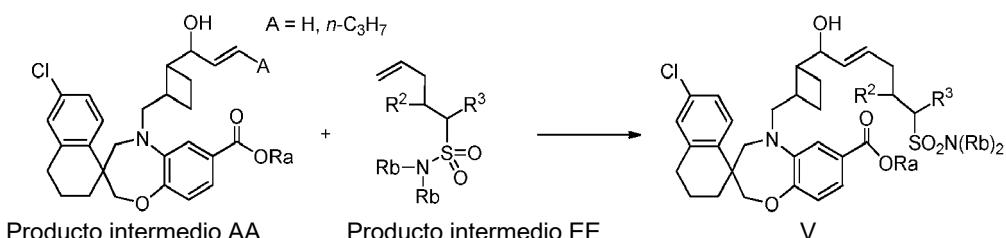
EDC: Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente, para proporcionar carboxamida IV.

Procedimiento general 3



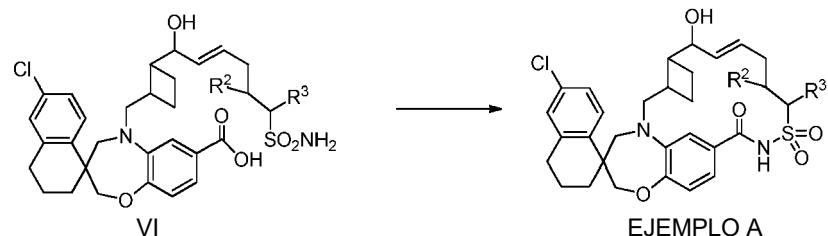
Pueden prepararse productos intermedios del ejemplo A usando técnicas químicas habituales. Por ejemplo, se combinó carboxamida IV con DCM seguido por la adición de Hoveyda-Grubbs II. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente para proporcionar el ejemplo A.

Procedimiento general 4



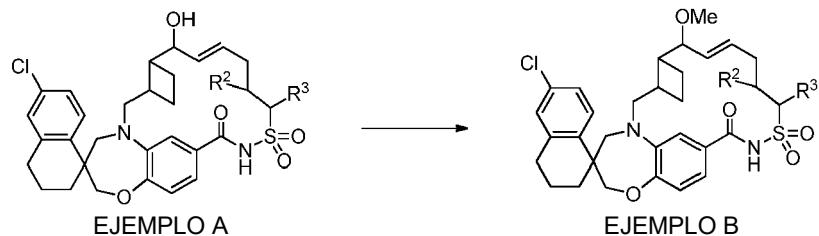
Pueden prepararse productos intermedios V usando técnicas químicas habituales. Por ejemplo, se combinó el producto intermedio AA con el producto intermedio EE en un disolvente apropiado seguido por la adición de Hoveyda-Grubbs II para proporcionar el compuesto V.

Procedimiento general 5



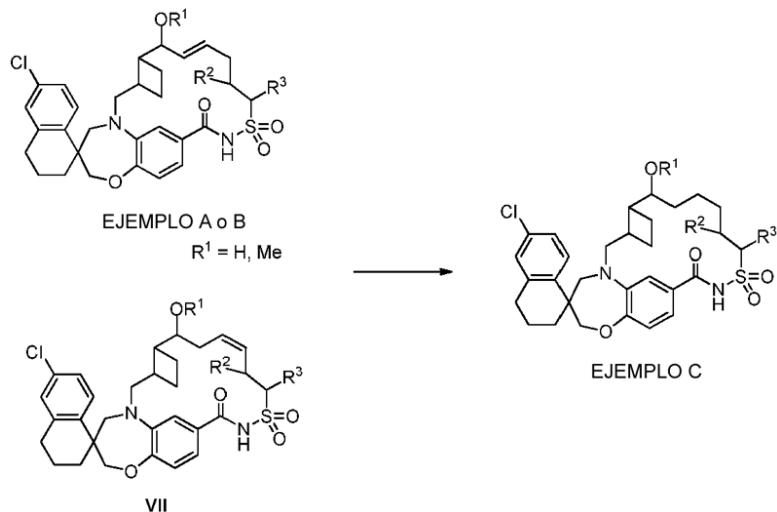
Pueden prepararse productos intermedios del ejemplo A usando técnicas químicas habituales. Por ejemplo, se combinó N,N-dimetilpiridin-4-amina con compuesto VI en un disolvente apropiado a una temperatura por debajo de TA, preferiblemente a aproximadamente 0°C, seguido por la adición de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida. Se calentó la mezcla resultante hasta temperatura ambiente para proporcionar el ejemplo A.

Procedimiento general 6



Pueden prepararse productos intermedios del ejemplo B usando técnicas químicas habituales. Por ejemplo, se añadió hidruro de sodio a una disolución de ejemplo A una temperatura por debajo de TA, preferiblemente a aproximadamente 0°C, seguido por la adición de Mel. Se calentó la mezcla resultante hasta temperatura ambiente para proporcionar el ejemplo B.

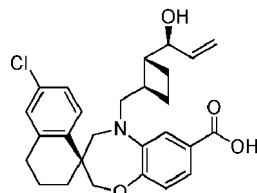
Procedimiento general 7



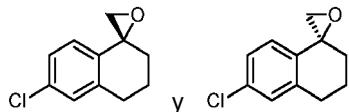
- 5 Pueden prepararse productos intermedios tales como el ejemplo C usando técnicas químicas habituales. Por ejemplo, se combinaron el ejemplo A y/o B y/o VII y óxido de platino (IV) en un disolvente apropiado a temperatura ambiente para proporcionar el ejemplo C.
- 10 Las síntesis de estos productos intermedios se explican resumidamente a continuación y se encuentra exemplificación adicional en los ejemplos específicos proporcionados.

Producto intermedio AA11A

- 15 ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIALIL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO

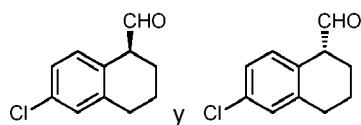


- 20 ETAPA 1: (R)-6-CLORO-3,4-DIHIDRO-2H-ESPIRO[NAFTALENO-1,2'-OXIRANO] Y (R)-6-CLORO-3,4-DIHIDRO-2H-ESPIRO[NAFTALENO-1,2'-OXIRANO]



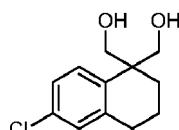
- 25 Se cargó un RBF de 4 bocas de 2 l con 6-cloro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona (123 g, 681 mmol), yoduro de trimetilsulfonio (143 g, 701 mmol) y DMSO (1100 ml). Se añadió KOH (76 g, 1362 mmol) (gránulos). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 2 días, tras lo cual la ¹H-RMN en bruto no mostró material de partida restante. Se vertió la disolución en 800 g de hielo picado, se enjuagó con MTBE (200 ml) y se añadió una porción adicional de MTBE (700 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 5 min y, tras el reparto, se extrajo la fase acuosa inferior con MTBE dos veces (500 ml, 300 ml), y se combinó con el extracto de MTBE principal. Se lavó la corriente orgánica combinada con salmuera (2X600 ml) y se añadieron 330 g de Al₂O₃ (neutro). Se agitó la suspensión resultante durante 5 min a 22°C, se filtró y se lavó con MTBE (400 ml). Se concentró el filtrado para dar el producto como un aceite viscoso rojo (125 g, 94%).
- 30 ETAPA 2: (S)-6-CLORO-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALENO-1-CARBALDEHÍDO Y (R)-6-CLORO-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALENO-1-CARBALDEHÍDO

- 35 ETAPA 2: (S)-6-CLORO-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALENO-1-CARBALDEHÍDO Y (R)-6-CLORO-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALENO-1-CARBALDEHÍDO



Se cargó un RBF de 3 bocas de 3 l con 6-cloro-3,4-dihidro-2H-espiro[naftaleno-1,2'-oxirano] racémico (160 g, 822 mmol) y THF (1760 ml). Tras enfriar el lote hasta -8°C con un baño de hielo seco/IPA, se añadió dietileterato de trifluoruro de boro (5,07 ml, 41,1 mmol) a lo largo de 3 min. Una reacción exotérmica elevó la temperatura del lote hasta 10°C de manera instantánea. Se agitó el lote a de -5 a 0°C durante 5 min, y el análisis de CL/EM de una muestra (extinguida en disolución de NaHCO₃ fría) mostró conversión completa. Se extinguíó la reacción por la adición de NaHCO₃ sat. (300 ml) a -5°C seguido por MTBE (400 ml) y se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se enjuagó con MTBE (240 ml). Tras el reparto, se descartó la fase acuosa junto con algo de sólido blanco (probablemente ácido bórico o bórax). Se lavó la fase orgánica con salmuera (350 ml) y se concentró a presión reducida para dar un aceite rojo. Se usó el material bruto directamente en la etapa 4.

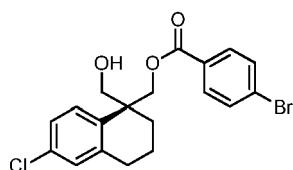
ETAPA 3: (6-CLORO-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALENO-1,1-DIIL)DIMETANOL



15 Se cargó 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenocarbaldehído racémico en un RBF de 3 bocas de 3 l y se enjuagó con dietilenglicol (1000 ml). Se añadió formaldehído (disolución al 37% en H₂O; 652 ml, 8757 mmol) y se enfrió la emulsión bifásica resultante hasta 5°C con un baño de hielo seco/IPA. Se añadió KOH (disolución acuosa al 45%, 652 ml, 11,9 mol) a lo largo de ~30 min, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Tras completarse la adición, se calentó lentamente el lote (20°C) hasta 45°C (precaución: reacción exotérmica) y se envejeció durante 1 h. La HPLC mostró conversión completa. Se formó algo de alquitrán insoluble viscoso, que se retiró antes del tratamiento final acuoso. Se añadió al lote salmuera (500 ml) y se extrajo la mezcla con DCM hasta que el contenido de producto en la fase acuosa era menor del 5%. Se concentró el extracto de DCM combinado hasta 750 ml como un aceite rojo, se lavó con H₂O (500 ml) y el producto empezó a separarse por cristalización. Tras la separación, se descartó la fase acuosa superior transparente y se agitó la fase inferior en baño de hielo/H₂O durante 30 min, se filtró y se lavó con DCM (~100 ml) y H₂O (100 ml). Se secó el producto en aire seco/vacío para dar una primera recogida (113 g, 498 mmol, rendimiento del 57%). Se separó la fase de DCM a partir de las aguas madre resultantes y se concentraron hasta 200-300 g (KF = 0,5%), se sembraron y se agitaron en baño de hielo/H₂O durante 30 min. 20 Se filtró el producto, se lavó con DCM (50 ml) y se secó en aire seco/vacío para dar una segunda recogida (14,3 g, 63,1 mmol, rendimiento del 7%) para un rendimiento total combinado de 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,1-diil)dimetanol de 127 g (64%).

25 30

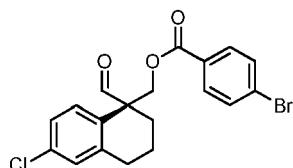
ETAPA 4: 4-BROMOBENZOATO DE (S)-(6-CLORO-1-(HIDROXIMETIL)-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALEN-1-IL)METILO



40 A una disolución de 2,6-bis((R)-5,5-dibutil-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il)piridina (catalizador de R,R-Kang) (1,57 g, 2,64 mmol) en DCM seco (450 ml), se le añadió cloruro de cobre (II) (0,355 g, 2,64 mmol) y se agitó la disolución de color verde resultante a t a durante 1 h. Se añadió esta disolución a través de una cánula a una disolución de (6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,1-diil)dimetanol (30 g, 132,73 mmol) en DCM seco (800 ml). Se enfrió la mezcla resultante hasta -78°C y se observó una precipitación de color verde claro. Luego se añadió lentamente una disolución de cloruro de 4-bromobenzoilo (34,77 g, 158,79 mmol) en DCM (500 ml), seguido por la adición gota a gota de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (20 g, 154 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a -78°C durante 3 h, luego se extinguíó con tampón fosfato a pH 3 (1 l) y se calentó hasta temperatura ambiente con agitación vigorosa. Luego se diluyó la mezcla con DCM (2 l) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con tampón a pH 3 (1 l), NaHCO₃ sat. (1 l) y salmuera (2 l), luego se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de SiO₂ (100-200 de malla, el 80% de DCM en Hex) para proporcionar 4-bromobenzoato de (S)-(6-chloro-1-(hidroximetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metilo puro (45 g, 84%; e.r. = 91,4:8,6). ChiralCel® OD-H (250 mm x 4,6 mm); fase móvil: n-hexano:IPA: 90:10; tiempo de ejecución: 20 min; velocidad de flujo: 1 ml/min; preparación de muestra: IPA. Tiempo de retención (pico principal)-9,32 min; tiempo de retención (pico secundario)-11,46 min.

45 50

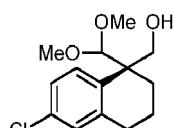
ETAPA 5: 4-BROMOBENZOATO DE (R)-(6-CLORO-1-FORMIL-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALEN-1-IL)METILO



- 5 A una disolución con agitación de 4-bromobenzoato de (S)-(6-cloro-1-(hidroximetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metilo (100 g, 244,5 mmol) en DCM (2,5 l), se le añadió peryodinano de Dess-Martin (121,4 g, 293,3 mmol) a 10°C. Se retiró el baño de enfriamiento tras la adición y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió H₂O (9 ml) y se agitó la mezcla bifásica resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se extinguió con 2 l de una mezcla 1:1 de disolución de Na₂S₂O₃ al 10%/NaHCO₃ sat. Se agitó adicionalmente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 min, luego se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 1,5 l). Se lavó la fase orgánica combinada con 1 l de disolución de Na₂S₂O₃ al 10%/NaHCO₃ sat. y 1 l de salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de SiO₂ (100-200 de malla, el 5% de EtOAc/Hex) proporcionó 4-bromobenzoato de (R)-(6-cloro-1-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metilo (80 g, 81%).

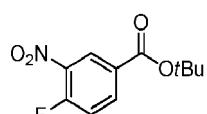
La pureza enantiomérica del compuesto del título pudo mejorarse mediante el siguiente procedimiento: se añadió 4-bromobenzoato de (R)-(6-cloro-1-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metilo (190 g) en tolueno (950 ml) y se calentó hasta 50°C hasta disolverse completamente. Se enfrió la disolución homogénea hasta temperatura ambiente y se sembró con compuesto racémico. Se enfrió la disolución hasta -25°C y se envejeció durante la noche. Luego se decantaron las aguas madre y se concentraron para proporcionar 160 g de 4-bromobenzoato de (R)-(6-cloro-1-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metilo enantioméricamente enriquecido (ee del 94% tal como se determinó mediante HPLC quiral). Condiciones de HPLC quiral: columna: ChiralCel® OD-H (250 mm x 4,6 mm); fase móvil: n-hexano:IPA: 90:10. Tiempo de ejecución: 20 min. Velocidad de flujo: 1 ml/min. Preparación de muestra: etanol. Tiempo de retención (pico principal): 8,488 min (96,97%); Tiempo de retención (pico secundario): 9,592 min (3,03%).

ETAPA 6: (R)-(6-CLORO-1-(DIMETOXIMETIL)-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALEN-1-IL)METANOL



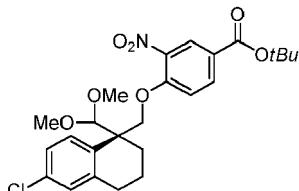
- 30 A una disolución de 4-bromobenzoato de (R)-(6-cloro-1-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metilo (75 g, 183,8 mmol) en MeOH anhídrico (1 l), se le añadieron p-TsOH (1 g, 9,2 mmol) y ortoformiato de trimetilo (58,4 ml, 551 mmol) y se sometió a refluo la mezcla de reacción hasta que el material de partida se había consumido completamente (~4 h). Se concentró la masa de reacción hasta el 50% en volumen y se diluyó con THF (1 l) y NaOH 1 N (1 l, 1 mol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 40°C durante la noche y luego se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con EtOAc (1,5 l). Se separó la fase acuosa y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaOH 1 N (1 l) y salmuera (1 l), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de SiO₂ con un tamaño de 100-200 de malla (el 10% de EtOAc/Hex) para dar (R)-(6-cloro-1-(dimetoximetyl)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol puro como un aceite espeso de color marrón claro (44 g, 89%).

ETAPA 7: 4-FLUORO-3-NITROBENZOATO DE TERC-BUTILO



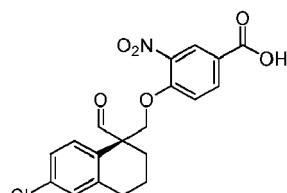
- 45 A una disolución de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (100 g, 540,2 mmol) en t-butanol (2,5 l), se le añadieron DMAP (13,18 g, 108,04 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (248 ml, 1080,4 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 40°C durante la noche. Tras completarse, se diluyó la mezcla de reacción con H₂O y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 1,5 l). Se lavó adicionalmente la fase orgánica combinada con H₂O (1x 1 l), salmuera (1x 1 l) y se secó sobre Na₂SO₄. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el material bruto así obtenido mediante cromatografía en columna (gel de SiO₂ con un tamaño de 100-200 de malla, eluyendo con un gradiente del 100% de Hex al 5% de EtOAc en Hex) proporcionando 4-fluoro-3-nitrobenzoato de terc-butilo puro (70 g, 54%) como sólido de color amarillo claro.

ETAPA 8: (R)-4-((6-CLORO-1-(DIMETOXIMETIL)-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALEN-1-IL)METOXI)-3-NITROBENZOATO DE TERCI-BUTILO



5 Se enfrió una disolución de (R)-(6-cloro-1-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol (70 g, 259,2 mmol) en THF seco (3,5 l) hasta 0°C y se añadió gota a gota LiHMDS (1 M en THF; 363 ml, 363 mmol). Tras 5 min, se añadió gota a gota una disolución de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de terc-butilo (74,9 g, 311 mmol) en THF (500 ml) a través de un embudo de goteo y se calentó la mezcla resultante hasta temperatura ambiente. Tras completarse (~1 h), se enfrió la mezcla hasta 0°C, se extinguío con disolución de NH₄Cl sat. (1 l) y se extrajo con EtOAc (3 x 1 l). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NH₄Cl (1 l) y salmuera (1 l), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material bruto así obtenido mediante cromatografía en columna usando gel de SiO₂ con un tamaño de 100-200 de malla (el 5% de EtOAc/hexano) para proporcionar (R)-4-((6-cloro-1-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metoxi)-3-nitrobenzoato de terc-butilo como aceite espeso amarillo (110 g, rendimiento del 87%).

ETAPA 9A: ÁCIDO (R)-4-((6-CLORO-1-FORMIL-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALEN-1-IL)METOXI)-3-NITROBENZOICO



20 A una disolución de (R)-4-((6-cloro-1-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metoxi)-3-nitrobenzoato de terc-butilo (35 g, 71,25 mmol) en MeCN (1 l), se le añadieron triflato de erbio (4,3 g, 7,1 mmol) y H₂O (13 ml). Se calentó la mezcla resultante hasta 80°C durante la noche. Luego se retiró el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en Et₂O (1,5 l) y se lavó con HCl 1 N (500 ml) y salmuera (500 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar ácido (R)-4-((6-cloro-1-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metoxi)-3-nitrobenzoico (30 g), que se usó sin purificación adicional.

30 Alternativamente, puede prepararse ácido (R)-4-((6-cloro-1-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metoxi)-3-nitrobenzoico a partir de (6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,1-dil)dimetanol (etapa 4) de la siguiente manera:

35 Se cargó un RBF de 3 bocas de 250 ml con cloruro de cobre (II) (0,095 g, 0,02 eq.), 2,6-bis((R)-5,5-dibutil-4-fenil-4,5-dihidroxazol-2-il)piridina (0,42 g, 0,02 eq.) y THF (28,5 g, 4V). Tras inertización con N₂, se agitó el lote a 20°C durante 0,5 h. A la disolución verde homogénea se le añadió (6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,1-dil)dimetanol (8,0 g, 1,00 eq.) seguido por THF (14,2 g, 2V) y 4-metilmorfolina (3,75 g, 1,05 eq.). Se enfrió la mezcla de reacción hasta -20°C, y se añadió una disolución de cloruro de 1-naftoilo (7,06 g, 1,05 eq.) en THF (21,3 g, 3 V) al lote a lo largo de 0,5 h manteniendo la temperatura por debajo de -15°C. Tras envejecer a -20°C durante 20 h, se tomó como muestra una alícuota de la suspensión de reacción y se sometió a ensayo mediante HPLC. Se filtró la suspensión directamente a través de un embudo filtrante con placa porosa manteniendo la temperatura a -20°C. Se lavó la torta de filtro con dos porciones de THF frío (<-10°C) (2 x 14,2 g, 2V) enjuagado a través del recipiente de reacción. Se transfirió la torta de filtro (4-metilmorfolina•HCl) a un envase etiquetado. Se concentraron los lavados y las aguas madre hasta un volumen mínimo y se intercambió el disolvente de destilación cargando tolueno hasta que el volumen del lote es de 6V y la razón tolueno/THF es de >98:2 (v/v) medido mediante qRMN. Al lote a 20°C se le añadió heptano (11 g, 2V) y se calentó la suspensión hasta 85°C (disolución observada). Se enfrió la disolución hasta 75°C y se cargó con semillas (0,27 g, 0,02 eq.). Se enfrió la suspensión hasta 20°C a lo largo de 3 h y se envejeció durante >1 h. Se filtró el lote a través de un filtro de placa porosa y se lavó la torta con tolueno/heptano (3:1 v/v) (11 g, 2V), después tolueno/heptano (1:1 v/v) (11 g, 2V). Se secó la torta bajo N₂ durante 12 h a temperatura ambiente y se sometió la torta a ensayo en seco mediante qRMN (<1% en peso de tolueno y heptano). Se obtuvo el producto como un sólido blanquecino (8,75 g, 63% tras ajuste en peso).

50 Se cargó un reactor con camisa de 60 l ventilado con un lavador de blanqueo con 1-naftoato de (S)-(6-cloro-1-(hidroximetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metilo (2,693 kg, 88,6% en peso, 6,3 mol) seguido por DCM (17,9 kg, 5 vol) y EtNiPr₂ (2,84 kg, 3,5 eq.). Tras inertización con N₂, se agitó el lote y se enfrió hasta 0°C. A la mezcla de suspensión de alcohol en el reactor se le añadió una disolución recién preparada de trióxido de azufre-piridina

(2,10 kg, 2,5 eq. de trióxido de azufre-piridina en 7,43 kg, 3 vol. de DMSO) a lo largo de 30 min manteniendo la temperatura del lote por debajo de 15°C. Tras la adición, el ensayo de HPLC mostró >99% de conversión. Se extinguió el lote por la adición de H₂O (14 l, 5 vol) a lo largo de ~20 min manteniendo la temperatura del lote por debajo de 15°C y luego se añadió tolueno (16,8 l, 6 vol). Tras el reparto, se trató la fase orgánica con H₂O (14 l, 5 vol) y tolueno (16,8 l, 6 vol). Se lavó la fase orgánica superior con HCl 2 N dos veces (14 l cada vez, 5 vol) y salmuera (14 l, 5 vol). Se drenó la fase orgánica a un envase limpio, se sometió a ensayo mediante HPLC y luego se transfirió de vuelta al reactor de 60 l limpio a través de un filtro en línea. Se concentró el lote hasta un volumen mínimo y se cambió el disolvente a MeOH hasta que el volumen del lote era de 28 l (10 vol) y la razón MeOH/tolueno era de 3:1 (v/v) medido mediante qRMN. Luego se transfirió el lote a un reactor con camisa de 30 l a través de un filtro en línea. Tras el ajuste de la temperatura del lote hasta 30°C, se sembró el lote con el aldehído (51 g, 0,02 eq.) como suspensión en MeOH (400 ml). Tras envejecer la suspensión durante 30 min a 30°C, se cambió el disolvente del lote mediante destilación con MeOH hasta que el volumen del lote es de 11 l (4 vol) y la razón MeOH/tolueno es de ≥99:1 (v/v). Luego se enfrió el lote hasta 5°C y se añadió una mezcla de MeOH/H₂O (3,70 kg de MeOH + 1,34 kg de H₂O) a lo largo de 1,5 h para llevar el volumen de disolvente total hasta aproximadamente 5,5 vol y MeOH/H₂O final hasta 90/10 (v/v). Se calentó el lote hasta 65°C a lo largo de 30 min, y se enfrió hasta 20°C a lo largo de 2 h y se envejeció durante ~2 h. Se filtró el lote a través de un filtro Aurora® con tela de filtro de ≤25 µm. Se lavó la torta con MeOH/H₂O (10:1) (1x2 vol), después con MeOH/H₂O (2:1) (1x2 vol). Se secó la torta bajo N₂ a temperatura ambiente durante ≥ 4 h hasta secarse para dar el producto como un sólido blanquecino (1,99 kg, 72% tras ajuste del % en peso).

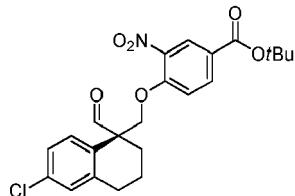
Se cargó un RBF de 3 bocas de 250 ml con 1-naftoato de (R)-(6-cloro-1-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metilo (10 g, 94,4% en peso, 95,3% de LCAP, ee > del 99%), metanol (100 ml), ortoformato de trimetilo (7 ml) y TsOH·H₂O (0,24 g). Se inertizó el RBF con N₂, y se inició la agitación. Se calentó el lote hasta 60°C y se envejeció durante 2 h. El ensayo de HPLC mostró ≥98% de conversión.

Se concentró el lote a vacío (~150-190 torr, temperatura externa ~40°C) hasta volumen mínimo usando un evaporador rotatorio. Se devolvió el lote a THF cargando THF tres veces (50 ml cada vez) y destilando a vacío (~165 torr, temperatura externa ~40°C). Tras cada una de las dos primeras cargas de THF, se concentró el lote hasta un volumen mínimo, y tras la última carga de THF y destilación, el análisis de qRMN de una muestra mostró la razón objetivo de THF/MeOH >20/1 (v/v). Se cargaron LiOH·H₂O (10,46 g, 10 eq.) y H₂O (50 ml) al RBF de 3 bocas de 250 ml. Se calentó la mezcla de reacción hasta 65°C y se envejeció durante 18 h. El ensayo de HPLC mostró >99% de conversión. Se enfrió el lote hasta 20°C y se transfirió a un embudo de decantación de 500 ml. Se cargó MTBE (106 ml) en el embudo de decantación y se agitó el embudo bien. Tras sedimentar durante 5 min, se drenó la fase acuosa inferior. Se lavó la fase orgánica superior con K₂CO₃ al 20% dos veces (32 ml y 11 ml). Se transfirió el lote a un RBF de 250 ml. El ensayo mediante HPLC mostró <2% de ácido naftanoico como subproducto. Se concentró el lote hasta un volumen mínimo a presión reducida en el evaporador rotatorio (300 mbar, temperatura externa ~40°C). Se devolvió el lote a THF usando un evaporador rotatorio (~250 mbar, temperatura externa ~40°C) añadiendo y destilando THF (~50 ml, ~50 ml). Tras cada carga de THF, se destiló el lote hasta un volumen mínimo. Se cargó THF (50 ml) en el RBF de 250 ml. El KF de una muestra mostró el 0% de H₂O (aceptable ≤0,1%). Se filtró por pulimento el lote (embudo filtrante con placa porosa media de 60 ml) en un RBF de 3 bocas de 250 ml limpio y seco usando THF (50 ml) para enjuagar y ajustar el volumen. Se añadió al lote ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (4,61 g, 1,0 eq.), se enfrió la mezcla hasta -20°C, y se añadió disolución de terc-butóxido de potasio al 20% en THF (40 ml) a lo largo de 1,5 h, manteniendo la temperatura del lote a -20 ± 10°C (exotérmico). Tras completarse la adición, se envejeció el lote a -20°C y una aliquota sometida a ensayo mediante HPLC tras 1,5 h mostró el 98% de conversión. Al lote en el matraz se le añadió disolución de NH₄Cl sat. (10 ml), manteniendo la temperatura a -20 ± 10°C, seguido por adición de H₂O (20 ml) y MeTHF (34 ml) a -20 ± 20°C. Se calentó la mezcla hasta 20°C y se agitó durante 13 h. Se transfirió el lote a un embudo de decantación, se dejó sedimentar durante ~5 min, y se retiró la fase acuosa inferior manteniendo el residuo con la corriente orgánica. Se lavó la corriente orgánica superior con disolución de NH₄Cl sat. (10 ml) y H₂O (20 ml) a 20°C. Tras ~5 min de sedimentación, se separó la fase acuosa. A la corriente orgánica bruta total (KF=14%) se le añadió MSA (4 ml) en un RBF de 3 bocas de 250 ml. Se calentó el lote a refluo (65°C) durante 25 h y el ensayo de CL mostró conversión completa (≥97%).

Se enfrió el lote hasta <20°C y se añadieron K₃PO₄·H₂O (4,5 g) y H₂O (7 ml). Se transfirió el lote a un embudo de decantación y se drenó la fase acuosa inferior para dar la disolución bruta de producto de aldehído. Se concentró la corriente bruta orgánica combinada hasta volumen mínimo usando un evaporador rotatorio. En el lote en un RBF de 500 ml se cargó AcOH (~50 ml, ~50 ml) y se destiló usando un evaporador rotatorio a presión reducida (30 mbar, temperatura externa ~40°C). Se midió el nivel de THF mediante qRMN y no se observó nada. Se transfirió la mezcla a un RBF de 3 cuellos de 250 ml y se añadió AcOH para ajustar el volumen total hasta ~40 ml, cuando se produjo cristalización. Se añadió al lote H₂O (12 ml) a lo largo de ~1 h. Tras envejecer durante >1 h, el ensayo de CL de la concentración de sobrenadante era de 9 mg/ml. Si la concentración es >10 mg/ml entonces puede añadirse una pequeña porción de H₂O (0,2 vol); tras comprobar mediante CL, repetir si es necesario. Se filtró el lote, se lavó con el 20% de H₂O/AcOH (23 ml) y se secó bajo N₂/vacío durante 3,25 h para dar el compuesto del título (8,22 g) como un sólido blanquecino (rendimiento del 82% corregido para pureza).

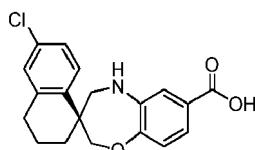
ETAPA 9B: (R)-4-((6-CLORO-1-FORMIL-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALEN-1-IL)METOXI)-3-NITROBENZOATO DE

TERC-BUTILO



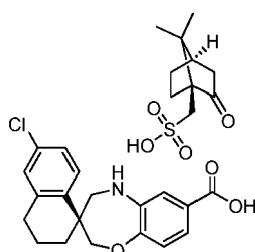
- 5 A una disolución de (R)-4-((6-cloro-1-(dimetoximetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metoxi)-3-nitrobenzoato de terc-butilo (1 g, 2,033 mmol) en acetona anhidra (41 ml) se le añadió Amberlyst®-15 (1 g, 2,033 mmol; previamente lavado con 2 x 10 ml de acetona seca). Se calentó la mezcla hasta 50°C durante 3,5 h, luego se filtró y se enjuagó con DCM. Se concentró el filtrado y se secó a alto vacío durante la noche (se volvió de color rojo oscuro). Los análisis de CL/EM y RMN sugirieron que estaba presente ~10% del ácido carboxílico correspondiente así como 0,5 eq. de óxido de mesitilo. Se avanzó la mezcla a la etapa 11 sin purificación adicional.
- 10

ETAPA 10: ÁCIDO (S)-6'-CLORO-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO



- 15
- Se calentó una disolución de ácido (R)-4-((6-cloro-1-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metoxi)-3-nitrobenzoico bruto (30 g, 77,10 mmol) en AcOH (1 l) hasta 70°C y se añadió polvo de hierro (28 g, 500 mmol). Se calentó la mezcla resultante durante ~4 h a 70°C. Luego se retiró AcOH a presión reducida y se disolvió el residuo en DCE (1 l). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (46,5 g, 740 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se extinguió la reacción con H₂O seguido por ácido cítrico acuoso al 10% (500 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 1 l) y se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna usando gel de SiO₂ con un tamaño de 100-200 de malla (el 40% de EtOAc/Hex) para proporcionar ácido (S)-6'-cloro-3',4,4',5-tetrahydro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico puro como sólido blanco (24 g, 99% tras dos etapas).

Alternativamente, puede prepararse ácido (S)-6'-cloro-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico con ácido ((1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metanosulfónico (1:1) de la siguiente manera:



- 35 Se cargó un reactor de presión con ácido (R)-4-((6-cloro-1-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metoxi)-3-nitrobenzoico (20 g, 94% en peso), Pt al 5%/S/C húmedo (2,2 g), THF (400 ml) e isopropóxido de titanio (0,5 ml). Se cerró el reactor, se purgó con gas inerte (3 ciclos, al menos uno con agitación), y luego se purgó con H₂ (1 ciclo). Se presurizó el reactor con H₂ hasta 70 psig, se inició la agitación (950 rpm) y se aumentó la temperatura hasta 90°C manteniendo la presión de H₂ en el reactor (70 psig a 22-30°C, 80 psig a 50-60°C y 90 psig a 88-91°C). Tras 16 h, se enfrió el reactor hasta temperatura ambiente y se purgó con gas inerte (3 ciclos). El análisis de HPLC de la reacción confirmó > 98% de conversión.

40 Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite® (2 pulgadas) usando THF adicional para los enjuagados, y se concentró el filtrado a presión reducida a 40°C. Se añadieron al residuo IPA (60 ml) y MeOH acuoso al 2-4% (10 ml). Se agitó la mezcla durante 10 min y luego se filtró a través de un lecho de Celite® (2 pulgadas). Se evaporó el MeOH a presión reducida a 40°C y a la disolución de IPA concentrada enfriada hasta temperatura ambiente se le añadió una disolución de +CSA (56,0 g) en IPA (200 ml) gota a gota a lo largo de 2 h. Tras haber añadido el 10% de disolución de CSA, se sembró la mezcla con cristales del compuesto del título (10 -

15 mg) seguido por la adición de la disolución de CSA restante. Tras agitar a temperatura ambiente durante la noche, se filtró la mezcla, y se lavó la torta de filtro con 100 ml de IPA y se secó a vacío/N₂ a temperatura ambiente. Se aíslo el producto como un sólido blanco: ácido (S)-6'-cloro-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico con ácido ((1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metanosulfónico (1:1) (rendimiento del 85 - 88%, ee > 99,5%).

5 ETAPA 11A: (S)-6'-CLORO-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE METILO

10

15 A una disolución de ácido (S)-6'-cloro-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (130 g, 379 mmol) en metanol (6 l) se le añadió Amberlyst®-15 (130 g, previamente lavado con metanol anhidro) y se calentó a reflujo durante 10 h. Luego se retiró Amberlyst® mediante filtración y se enjuagó con metanol (3 x 300 ml). Se concentró el filtrado combinado y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para dar (S)-6'-cloro-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de metilo puro como un sólido blanco (105 g, 77%). Condiciones de HPLC quiral: columna: ChiralCel® OD-H (250 mm x 4,6 mm, 5 µm); fase móvil: n-hexano:EtOH: 95:05. Tiempo de ejecución: 25 min. Velocidad de flujo: 1 ml/min. Tiempo de retención (pico secundario): 10,162 min (1,98%); tiempo de retención (pico principal): 12,292 min (98,02%).

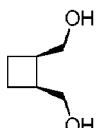
20 ETAPA 11B: (S)-6'-CLORO-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO

25

30 A una disolución de (R)-4-((6-cloro-1-formil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metoxi)-3-nitrobenzoato de terc-butilo (0,9 g, 2,018 mmol) en AcOH (20,22 ml, 353 mmol) a 70°C se le añadió hierro (0,676 g, 12,11 mmol). Se agitó la mezcla vigorosamente durante 4 h, luego se concentró, y se diluyó el residuo con 20 ml de 1,2-DCE. Se añadió triacetoxihidroborato de sodio (1,711 g, 8,07 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min.

35 Tras extinguir mediante adición de 20 ml de H₂O, se formó una suspensión espesa. Se añadieron 20 ml de disolución de ácido cítrico al 10% y la mezcla se volvió de un color más claro. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con 2 x 20 ml de DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con 10 ml de ácido cítrico al 10% y 10 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se depositó el residuo sobre 3 g de gel de SiO₂ y se purificó usando el 5-10% de EtOAc en Hex para dar (S)-6'-cloro-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de terc-butilo (557 mg, 1,393 mmol, rendimiento del 69,0%). La elución adicional con el 30% de EtOAc en Hex proporcionó ácido (S)-6'-cloro-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (132 mg, 0,384 mmol, rendimiento del 19,02%).

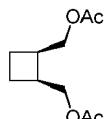
40 ETAPA 12: (1R,2S)-1,2-CICLOBUTANODIILDIMETANOL



45 A una disolución con agitación rápida de LAH (disolución 1,0 M en THF, 1000 ml, 1000 mmol) a temperatura ambiente en un RBF de 3 cuellos de 3000 ml bajo una corriente de argón, se le añadió de manera gradual (1R,5S)-3-oxabiciclo[3.2.0]heptano-2,4-diona sólida (40 g, 317 mmol) a lo largo de 2 h, manteniendo la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de 50°C. Se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente en argón. Tras 16 h, se enfrió la mezcla de reacción mediante un baño de hielo hasta 10°C, y, bajo una corriente rápida de argón, se añadió gota a gota una disolución de 36 ml de H₂O mediante embudo de adición a una velocidad que mantenía la temperatura a entre 12 - 15°C, aproximadamente 1 ml/min, con agitación vigorosa (500 rpm). Luego se agitó vigorosamente la mezcla (500 rpm) en el baño de hielo durante 1 h, luego se retiró del baño y se agitó a tasa durante 1 h antes de enfriarse de nuevo con un baño de hielo hasta 5-10°C. Se añadieron a la mezcla 36 ml de una disolución acuosa de NaOH al 15% a lo largo de un periodo de 45 min, manteniendo la temperatura a entre 10 - 20°C. Se añadieron gota a gota a la mezcla 108 ml de H₂O mediante embudo de adición, manteniendo la

temperatura a entre 10 - 20°C, a lo largo de ~1 h. Tras completarse la adición del H₂O, se retiró el matraz del baño de hielo, se equilibró hasta ta y se dejó agitar vigorosamente bajo argón durante la noche. Tras agitar durante 16 h, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar un aceite ligeramente opaco, incoloro. Se llevó el aceite a Et₂O y se agitó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró a través de un lecho de Celite®. Se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar 32,8 g de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (rendimiento del 89%).

ETAPA 13: DIACETATO DE CIS-CICLOBUTANO-1,2-DIILBIS(METILENO)

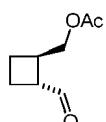


Se añadió Ac₂O (2,59 ml; 3,0 eq.) al cis-1,2-ciclobutanolodimetanol (1,06 g, 9,15 mmol) y se calentó la disolución resultante hasta 50°C. Tras agitar durante la noche, se sometió a ensayo la mezcla mediante CG y mostró conversión completa. Luego se diluyó la mezcla con 15 ml de heptano y se concentró a vacío para dar un aceite transparente. Se disolvió el aceite en 15 ml de heptano y se concentró de nuevo para dar un aceite (retirada azeotrópica de Ac₂O) para dar el compuesto del título como un aceite (1,827 g, rendimiento del 88%, pureza del 88,3% mediante qRMN usando benzoato de bencilo como patrón interno).

ETAPA 14: ACETATO DE ((1R,2S)-2-(HIDROXIMETIL)CICLOBUTIL)METILO

Se cargó un RBF de 3 cuellos de 12 l equipado con agitador mecánico con una disolución de citrato de sodio 1 M (preparada mezclando citrato de sodio tribásico dihidratado; 682 g, 2320 mmol, y H₂O para alcanzar un volumen total de ~2,3 l) y 3,48 l de H₂O (~25°C). Se enfrió la mezcla usando un baño de hielo/H₂O hasta ~20,2°C. pH~8,46 (medido con sonda de pH). Luego se añadió amano lipasa de *Pseudomonas fluorescens* (41,8 g, 1547 mmol) en una carga (pH ~8,12) y se agitó vigorosamente la mezcla a temperatura ambiente durante ~5 min. Se añadió diacetato de (1R,2S)-ciclobutano-1,2-diilbis(metileno) (348 g, 1547 mmol) en una carga y se agitó la mezcla resultante vigorosamente a temperatura ambiente monitorizando la temperatura interna y el pH. Tras agitar la mezcla durante la noche (~20,9°C y pH~5,45) se recogió una alícuota, se extrajo con IPAc, se diluyó con MeCN y se analizó mediante CG y se consideró completada la reacción (el 1,21% de SM restante, el 0,17% de enantiómero, el 1,8% de diol). Se añadió Celite® (70 g) a la mezcla de reacción y se filtró la suspensión a través de un lecho de Celite® sobre un filtro de vidrio de porosidad media (filtración rápida, 15-20 min), enjuagando con 2,5 l de IPA. Se transfirió la mezcla bifásica a un extractor de 12 l y se agitó durante 1 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con IPAc (1x 4 l), y se concentró el extracto orgánico combinado a vacío obteniendo 337,28 g (ee del 99,6%; ~50-60% en moles de IPA residual mediante ¹H-RMN; qRMN: 37,63 mg + benzoato de bencilo (n.^o de catálogo de Aldrich B6630, lote n.^o MKBG9990V, 61,27 mg; resultado: ~65% en peso; rendimiento corregido del 89%). Se usó el producto bruto tal cual para la siguiente etapa.

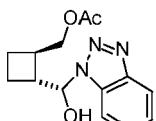
ETAPA 15: ACETATO DE ((1R,2R)-2-FORMILCICLOBUTIL)METILO



Se cargó un reactor Atlas de 2 l con acetato de ((1R,2S)-2-(hidroximetil)ciclobutil)metilo (126,39 g, el 79,6% en peso mediante qRMN; 636 mmol) y 1 l de DCM y se fijó la temperatura de la camisa a 20°C. Se añadió diacetato de yodobenceno (225 g, 700 mmol) como un sólido (adición endotérmica: la temperatura disminuyó hasta 15°C). Se añadió TEMPO (3,97 g, 25,4 mmol) como un sólido en una porción dando como resultado una disolución turbia naranja, que se volvió transparente en el transcurso de 20 min. Tras agitar a 20°C durante la noche, se recogió una alícuota, se diluyó con MeOH y se analizó mediante CG. Puede usarse una carga de activador adicional de diacetato de yodobenceno y TEMPO para forzar la reacción hasta completarse si es necesario. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta 1,8°C (temperatura interna, baño de hielo/hielo seco/H₂O) y se añadió gota a gota DIPEA (194 ml, 1113 mol) a través de un embudo de adición a lo largo de 65 min, manteniendo la temperatura interna <5°C. Se retiró el baño de enfriamiento y se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente con agitación. Tras 48 h se recogió una alícuota, se diluyó con metanol y se analizó mediante CG mostrando una razón 12:1 de isómeros trans:cis. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta <5°C (baño de hielo/H₂O) y se añadió H₂O (230 ml) a lo largo

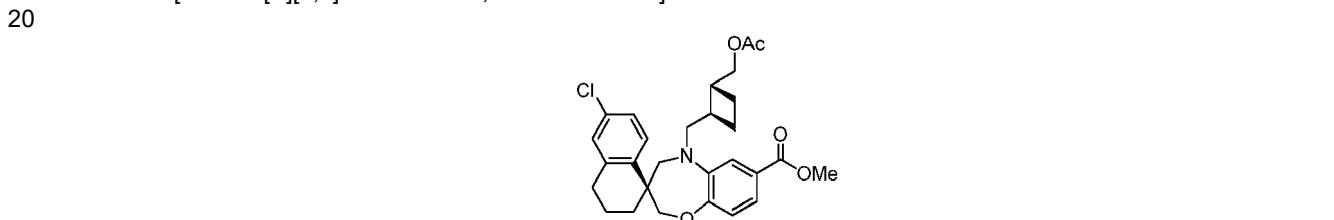
de ~10 min (la temperatura interna alcanzó 14°C). Se separó la fase orgánica, se lavó con H₂O (125 ml) y NaH₂PO₄ acuoso 1 M (90 ml) y se concentró a vacío para proporcionar 273,4 g de acetato de ((1R,2R)-2-formilciclobutil)metilo (qRMN: 68,85 mg + benzoato de bencilo (n.º de catálogo de Aldrich B6630, lote n.º MKBG9990V, 72,36 mg). Se usó el producto bruto tal cual para la siguiente etapa.

5 ETAPA 16: ACETATO DE ((1R,2R)-2-((R)-(1H-BENZO[D][1,2,3]TRIAZOL-1-IL)(HIDROXI)METIL)CICLOBUTIL)METILO



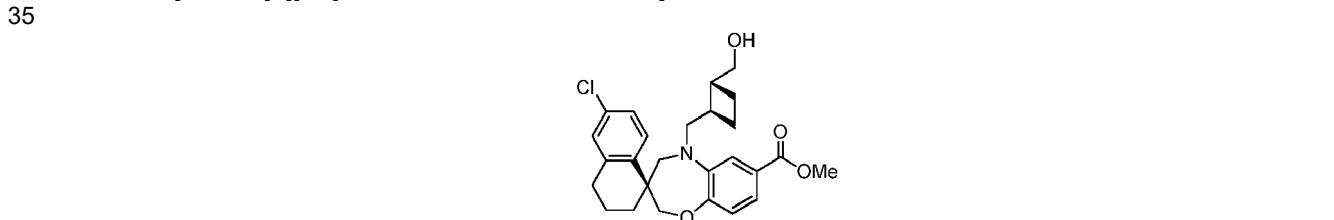
10 A una disolución de acetato de ((1R,2R)-2-formilciclobutil)metilo bruto (5 g, 10,27 mmol) en 8 ml de MTBE se le añadió benzotriazol (1,296 g, 10,00 mmol) como un sólido (ligeramente exotérmico). La disolución transparente se volvió cada vez más turbia y se formó un precipitado. Se dejó equilibrar la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, luego se añadió heptano (6 ml). Tras envejecer durante 6 h, se filtró la mezcla a temperatura ambiente y se lavó con 10 ml de MTBE/heptano 1:1. Se secó al aire el sólido blanco sobre la frita a vacío obteniendo 2,48 g de acetato de ((1R,2R)-2-((R)-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)(hidroxi)methyl)ciclobutyl)metilo.

15 ETAPA 17: (S)-5-(((1S,2R)-2-ACETOXYCICLOBUTIL)METIL)-6'-CLORO-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE METILO



20 Se añadió acetato de ((1R,2R)-2-formilciclobutil)metilo (de la etapa 16; 4,36 g, 27,9 mmol) a una disolución de (S)-6'-cloro-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benz[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de metilo (5,0 g, 13,97 mmol) (etapa 12) en DCM (78 ml) y AcOH (38,8 ml). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 10 min, luego se enfrió hasta 0°C y se añadió lentamente cianoborohidruro de sodio (1,463 ml, 27,9 mmol) a lo largo de 1 h. Se agitó la mezcla a 0°C durante 10 min, luego se vertió lentamente en una disolución de NaOH fría y se extrajo con EtOAc (120 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró. Se cargó el residuo a una columna gold de ISCO de 220 g y se eluyó con del 0% al 10% de EtOAc/Hex para proporcionar el compuesto del título, 6,0 g del compuesto del título como un sólido blanco. m/z (ESI, ión positivo) 498,1 (M+H)⁺.

25 ETAPA 18A: (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-(HIDROXIMETIL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE METILO



30 Se añadió KOH (0,278 ml, 10,14 mmol) a una disolución de (S)-5-(((1R,2S)-2-(acetoximetil)ciclobutil)metil)-6'-cloro-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benz[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de metilo (de la etapa 18; 1,530 g, 3,07 mmol) en MeOH (99 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h, luego se neutralizó con HCl 1 N hasta pH = 7 y se concentró a presión reducida. Se extrajo el residuo acuoso con EtOAc (400 ml) y se lavó el extracto orgánico con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró a través de un tapón corto de gel de SiO₂ para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (se obtuvieron 1,354 g. m/z (ESI, ión positivo) 456,2 (M+H)⁺).

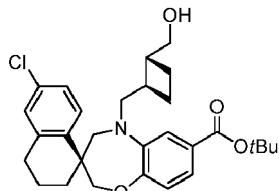
35 Alternativamente, puede prepararse (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benz[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de metilo de la siguiente manera:

40 A una suspensión de ácido (S)-6'-cloro-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benz[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico con ácido ((1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metanosulfónico (1:1) (32,22 g,

52,5 mmol) y acetato de ((1R,2R)-2-((R)-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)(hidroxi)metil)ciclobutil)metilo (etapa 17) (15,89 g, 57,7 mmol) en DCM (226 ml, 7 ml/g) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (13,90 g, 65,6 mmol) en 4 porciones a lo largo de 30 min. Se añadieron acetato de ((1R,2R)-2-((R)-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)(hidroxi)metil)ciclobutil)metilo (2,89 g, 10,50 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (2,78 g, 13,12 mmol) adicionales para impulsar la reacción hasta completarse (determinado mediante ensayo de HPLC). Luego se añadieron 80 ml de H₂O y se agitó la mezcla resultante durante 5 min. Se separaron las fases, se lavó la fase orgánica con 60 ml de H₂O y 20 ml de salmuera, y luego se concentró para dar un aceite a presión reducida. Se disolvió el residuo en 50 ml de MeOH y luego se añadieron 40 ml de NaOH 5 N a temperatura ambiente (exotérmico). Tras completarse la reacción (determinado mediante ensayo de HPLC), se repartió la mezcla de reacción entre 133 ml de MTBE y 35 ml de ácido cítrico 1,5 M. Se transfirió la fase orgánica a un RBF y se cambió el disolvente a MeCN mediante destilación atmosférica. Se sembró esta disolución a 62°C (se desarrolló una suspensión), se dejó alcanzar temperatura ambiente y luego se envejeció durante la noche. Se filtró la suspensión a 20,5°C a través de un embudo sinterizado de frita de vidrio grueso y se lavó la torta de filtro usando 60 ml de MeCN, luego se secó en un horno de vacío a 40°C hasta obtener un peso constante. Masa final: 21,87 g (96,4% en peso mediante HPLC).

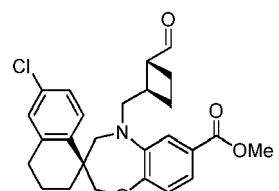
20 Se cargó un RBF de 3 bocas de 100 ml con ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (4,53 g, 1,0 eq.), MeOH (45 ml, 10 vol) y después una disolución preparada de SOCl₂ (11,28 ml, 1,0 M en MeCN, 1,1 eq.). Bajo una atmósfera de N₂, se calentó el lote hasta 55°C y se agitó durante 18 h (o hasta > 99% de conversión tal como se determinó mediante HPLC). Luego se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta 20°C a lo largo de 2 h. A la suspensión blanca resultante se le añadió base de Hunig (3,94 ml, 2,2 eq.) y tras envejecer durante 0,5 h, se añadió H₂O (9,0 ml, 2 V) como antidisolvente a lo largo de 1 h. Se envejeció la suspensión blanca durante >2 h y se filtró el lote a través de un filtro de frita de vidrio y se lavó la torta con MeOH/H₂O (5:1 v/v) (9,0 ml, 2V), después MeOH/H₂O (2:1 v/v) (9,0 ml, 2V). Se secó la torta bajo N₂ con vacío durante 12 h a temperatura ambiente. Se obtuvo el producto como un sólido blanco (4,36 g, rendimiento del 92%).

25 ETAPA 18B: (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-(HIDROXIMETIL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO



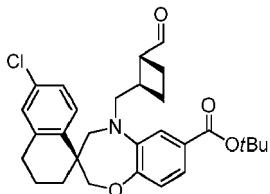
30 Se sintetizó el compuesto del título a partir de (S)-6'-cloro-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de terc-butilo (producto intermedio AA11A, etapa 12B) siguiendo los procedimientos descritos para el producto intermedio AA11A, etapas 18-19A).

35 ETAPA 19A: (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-FORMILCICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE METILO



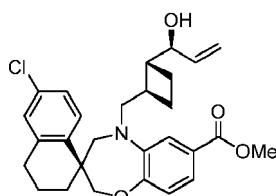
40 A una disolución enfriada (-70°C) de DMSO (7,12 ml, 2,5 eq.) y DCM (183 ml, 10 vol) en un RBF de 3 bocas de 1 l inertizado con N₂ se le añadió cloruro de oxalilo (26,1 ml, 1,0 M en DCM, 1,3 eq.) a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de -70°C. Se envejeció el lote por debajo de -70°C durante 30 min y luego se añadió una disolución preparada de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de metilo (de la etapa 19A; 18,3 g, 1,0 eq.) en DCM (183 ml, 10 vol) a una velocidad para mantener la temperatura de reacción <-70°C. Se envejeció el lote durante 1,5 h y luego se añadió Et₃N (22,4 ml, 4,0 eq.) a una velocidad para mantener la temperatura del lote <-70°C. Tras envejecer durante 1 h, se dejó calentar el lote hasta -20°C y se añadió H₂O (366 ml, 20 vol). Se agitó el lote a 20°C y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con 2 x HCl 1 N (183 ml, 10 vol) y salmuera (183 ml, 10 vol). Se filtró por pulimento la fase orgánica y se concentró a vacío para proporcionar (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-formilmethyl)ciclobutyl)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de metilo (19,91 g, rendimiento del 94% corregido para el % en peso) como una espuma de color tostado.

ETAPA 19B: (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-FORMILCICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO



5 Se sintetizó el compuesto del título a partir de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benz[b][1,4]oxazepin-3,1'-náftaleno]-7-carboxilato de terc-butilo (producto intermedio AA11A, etapa 19B) siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio AA11A, etapa 20A.

10 ETAPA 20: (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIALIL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE METILO



15 Un RBF de 3 bocas secado en horno equipado con un embudo de adición de presión compensada, termopar y barra de agitación magnética se enfrió hasta temperatura ambiente bajo una purga de gas argón. Se cargó el matraz con (1R,2S)-2-morfolin-1-fenilpropan-1-ol (40,2 g, 182 mmol; preparado según el procedimiento de la bibliografía de Brubaker, J.D.; Myers, A.G. Org. Lett. 2007, 9, 3523-3525) contra una presión positiva de argón. Se cargó el embudo de adición con tolueno (450 ml), el cual se vertió a gotas en el interior del reactor. Se enfrió la disolución en un baño de etilenglicol-CO₂ (~12°C) y se trató con disolución de butil-litio (2,5 M en Hex, 72,6 ml, 182 mmol), provocando la precipitación de un sólido blanco que se disolvió de manera gradual a medida que se agitó a lo largo de 30 min. Se añadió una disolución de divinil-cinc (605 ml, 182 mmol; preparada según Brubaker, J.D.; Myers, A.G. Org. Lett. 2007, 9, 3523-3525). La concentración de la disolución de divinil-cinc se determinó mediante valoración con yodo (Krasovskiy, A.; Knochel, P. Synthesis 2006, 890-891; la concentración era generalmente de ~0,25 M) y se envejeció la disolución con agitación en el baño frío durante 1 h; la temperatura interna era de -15°C. Se añadió (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-formilciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benz[b][1,4]oxazepin-3,1'-náftaleno]-7-carboxilato de metilo (de la etapa 20A; 48,5 g, 107 mmol) (sometido tres veces a destilación azeotrópica con tolueno) como una disolución en tolueno (200 ml, 150 ml + 2 x 25 ml de cánula/vial de enjuague) a través de una cánula (16 G), a lo largo de ~20 min. La temperatura interna aumentó hasta -10°C. Se agitó la mezcla durante 90 min mientras se mantenía la temperatura de reacción interna por debajo de -5°C. Se cargó el embudo de adición con ácido cítrico acuoso al 30% p/p (450 ml), luego se extinguió la reacción añadiendo la disolución a la mezcla de reacción. Se retiró el reactor del baño y se dejó agitar a temperatura ambiente. Se transfirió la disolución a un embudo de decantación y se enjuagó el matraz con tolueno y ácido cítrico acuoso al 30% (50 ml cada vez). Se mezclaron las fases y luego se separaron. Se lavó la fase orgánica con H₂O (250 ml), después salmuera (250 ml), y finalmente se secó con MgSO₄. Se filtró la disolución y se concentró hasta producir un aceite amarillo, ~90 g tras vacío durante la noche, dr 20:1. Esto se dividió en 3 lotes y se purificó mediante cromatografía en columna con del 10% al 20% de EtOAc/Hex con 1,5 kg de SiO₂, para proporcionar (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benz[b][1,4]oxazepin-3,1'-náftaleno]-7-carboxilato de metilo (43,3 g, 84%). Se colocaron la fase acuosa y los lavados en un baño de hielo/H₂O y se basificaron hasta pH > 13 mediante adición de NaOH acuoso 8 N. Luego se extrajo esta disolución con tolueno (3 x 250 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O (250 ml) y salmuera (250 ml), luego se secaron con MgSO₄. Se filtró la disolución y se concentró hasta recuperar el ligando con un rendimiento > 95%.

45 ETAPA 21: ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIALIL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO

A una disolución de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benz[b][1,4]oxazepin-3,1'-náftaleno]-7-carboxilato de metilo (de la etapa 21; 4,59 g, 9,52 mmol) en una mezcla de THF (18 ml), MeOH (6,00 ml) y H₂O (6,00 ml), se le añadió LiOH·H₂O (0,799 g, 19,05 mmol) y se agitó la reacción a 50°C durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción hasta ~15 ml, se enfrió hasta 0°C y se acidificó con HCl 2 N hasta pH = 3. Se diluyó el aceite viscoso resultante con 20 ml de H₂O y 50 ml de EtOAc y se obtuvo una mezcla de dos fases transparente. Se añadió más EtOAc (aproximadamente 200 ml) y se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se cargó el material bruto en

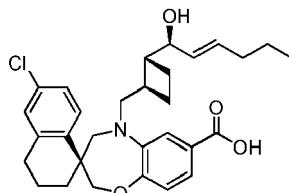
una columna (220 g), y se purificó con EtOAc en Hex usando el siguiente gradiente: 0-2,5 min el 0% de EtOAc, 2,5 m-6 m el 0-20% de EtOAc, 6 m-35 m el 20-60% de EtOAc, 35 m-40 m el 70% de EtOAc para dar ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (4,22 g, 9,02 mmol, rendimiento del 95%) como un sólido blanco.

5

Producto intermedio AA12A (producto intermedio de referencia, compuesto no reivindicado)

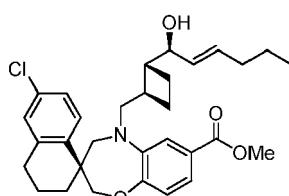
ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-HIDROXIHEX-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO

10



15

ETAPA 1A: (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-HIDROXIHEX-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE METILO

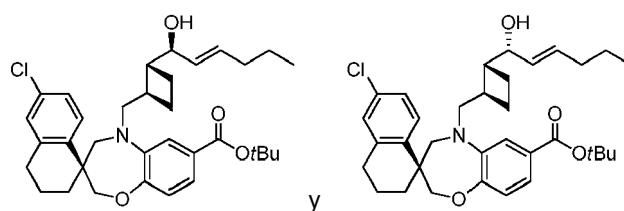


20

Bajo atmósfera de argón, se enfrió un RBF de 3 bocas seco cargado con Hex seco (27 ml) hasta 0°C. A esta disolución se le añadieron complejo borano-sulfuro de metilo (3,29 ml, 34,6 mmol) y ciclohexeno (7,01 ml, 69,3 mmol) y se agitó la mezcla a 0°C durante 2 h. A la suspensión blanca resultante se le añadió 1-pentino (3,41 ml, 34,6 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h. Luego se enfrió la mezcla hasta -78°C y se añadió dietil-cinc, disolución 1,0 M en Hex (32,3 ml, 32,3 mmol). Tras la adición se calentó la mezcla hasta 0°C, se agitó durante 3 min luego volvió a enfriarse hasta -78°C. Esta disolución se denominó disolución A. Se cargó un matraz separado con una mezcla de ((S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-formilciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de metilo (producto intermedio AA11A, etapa 20A, 5,24 g, 11,54 mmol) y (2s)-3-exo-(morfolino)isoborneal (0,486 g, 2,032 mmol) en Hex (50,9 ml) y tolueno (16,97 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que se disolvieron todos los sólidos, luego se enfrió hasta 0°C. Bajo atmósfera de argón se añadieron lentamente 54 ml de disolución A mediante jeringa durante 1,6 h. Tras agitar durante 5 min at 0°C, se extinguío la mezcla con disolución de NH₄Cl sat. (70 ml), se diluyó con H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 270 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. Se cargó el residuo a una columna gold de ISCO de 330 g y se eluyó con del 0% al 5% de EtOAc/Hex, para proporcionar 3,8 g del compuesto del título como un sólido blanco. m/z (ESI, ión positivo) 524,1 (M+H)⁺.

35

ETAPA 1B: (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-HIDROXIHEX-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO Y (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((R,E)-1-HIDROXIHEX-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO



40

Se sintetizó el compuesto del título a partir de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-formilciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de terc-butilo (3,19 g, producto intermedio AA11A, etapa 20B) siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio AA12A, etapa 1A. Se absorbió el material bruto en un tapón de SiO₂ y se purificó en una columna gold de ISCO de 330 g eluyendo con del 0 al 15% de EtOAc en heptanos a lo largo de 45 min para proporcionar (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de terc-butilo (2,36 g). La elución adicional proporcionó (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((R,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-

3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de terc-butilo (0,45 g).

ETAPA 2: ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-HIDROXIHEX-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO

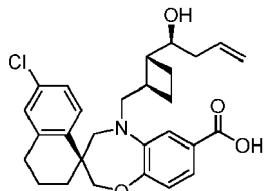
5 Se agitó una mezcla de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de metilo (a partir del producto intermedio AA12A, etapa A; 4,6 g, 8,78 mmol) y LiOH·H₂O (3,68 g, 88 mmol) en MeOH (98 ml) y THF (98 ml) (con unas pocas gotas de H₂O) a 50°C durante la noche. Se retiró el disolvente y se acidificó el residuo con HCl 1 N hasta pH 2-3. Se extrajo la mezcla con EtOAc (80 ml x 3) y se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (4,25 g, 8,34 mmol, rendimiento del 95%).

10 15 Alternativamente, el compuesto del título puede sintetizarse de la siguiente manera:

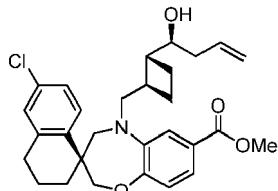
20 A una mezcla sólida de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de terc-butilo (producto intermedio AA12A, etapa 1B, primer isómero eluido, 4,50 g, 7,95 mmol) y LiOH·H₂O (1,66 g, 39,7 mmol) se le añadió disolvente 25 dioxano/MeOH (1:1) (159 ml). Se calentó la mezcla hasta 65°C y se agitó durante la noche. Luego se diluyó la mezcla con H₂O y se acidificó con HCl 1 N hasta pH~4. Se evaporaron los disolventes orgánicos a presión reducida y se añadió H₂O al residuo. Luego se extrajo la mezcla acuosa con EtOAc tres veces, y se concentró el extracto orgánico combinado. Se purificó el residuo en una columna de gel de SiO₂ de 120 g eluyendo con un gradiente del 0-70% de EtOAc en Hex para proporcionar ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (3,80 g, 7,45 mmol, rendimiento del 94%).

Producto intermedio AA13A (producto intermedio de referencia, compuesto no reivindicado)

30 ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIBUT-3-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO



35 ETAPA 1A: (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIBUT-3-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE METILO

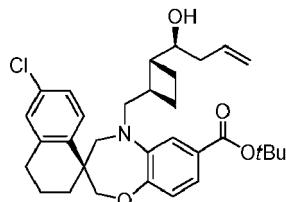


40 45 Un matraz de 200 ml secado en horno cargado con una suspensión de (1R,2R)-N-metil-1-fenil-1-((1S,5S,10R)-10-(trimetilsilil)-9-borabiciclo[3.3.2]decan-9-il)oxi)propan-2-amina (5,40 g, 14,54 mmol) en Et₂O (73 ml) bajo argón se enfrió hasta -78°C y se trató con disolución de bromuro de alilmagnesio (13,22 ml, 13,22 mmol), gota a gota. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Luego volvió a enfriarse la disolución (~0,17 M; disolución A) hasta -78°C.

50 Un matraz de 200 ml separado cargado con ((S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-formilciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de metilo (producto intermedio AA11A, etapa 20A, 2,0 g, 4,41 mmol) en Et₂O (22,03 ml) bajo argón se enfrió hasta -78°C. A esta disolución se le añadieron 40 ml de la disolución A anteriormente mencionada y se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 40 min. Luego se añadió 4-óxido de 4-metilmorfolina (3,10 g, 26,4 mmol) y se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió metanol (10 ml) y se evaporaron los compuestos orgánicos volátiles a presión reducida a temperatura ambiente. Se añadió metanol adicional (100 ml) y tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h se concentró la mezcla. Se diluyó el residuo con EtOAc (450 ml), se lavó con HCl 1 N (15 ml), disolución de Na₂CO₃

(10 ml) y salmuera (6 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. Se cargó el residuo a una columna gold de ISCO de 220 g y se eluyó con del 0% al 5% de EtOAc/Hex, para proporcionar 1,88 g del compuesto del título como un sólido blanco. m/z (ESI, ión positivo) 496,0 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺.

5 ETAPA 1B: (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIBUT-3-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO



10 Se sintetizó el compuesto del título a partir de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-formilciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benz[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphthaleno]-7-carboxilato de terc-butilo (producto intermedio AA11A, etapa 20B; 3,0 g) siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio AA13A, etapa 1A. Se purificó el material bruto en una columna de gel de SiO_2 de 220 g eluyendo con el 5% de EtOAc en Hex a lo largo de 60 min para proporcionar (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benz[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphthaleno]-7-carboxilato de terc-butilo (2,19 g).

ETAPA 2: ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIBUT-3-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO

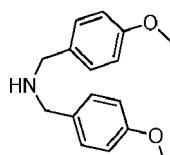
20 Se agitó una mezcla de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benz[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphthaleno]-7-carboxilato de metilo (a partir del producto intermedio AA13A, etapa 1A; 1,88 g, 3,79 mmol) y disolución de LiOH (1 M) (34,1 ml, 34,1 mmol) en MeOH (34 ml) y THF (50 ml) a 65°C durante 50 min. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se acidificó la mezcla con HCl 1 N hasta pH de 2 a 3, se extrajo con EtOAc (350 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar 1,82 g del compuesto del título como un sólido blanco. m/z (ESI, ión positivo) 482,0 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺.

Alternativamente, el compuesto del título puede sintetizarse de la siguiente manera:

30 A una disolución de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benz[b][1,4]oxazepin-3,1'-naphthaleno]-7-carboxilato de terc-butilo (producto intermedio AA13A, etapa 1B; 250 mg, 0,465 mmol) en DCM (3,717 ml) a temperatura ambiente, se le añadió TFA (0,929 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 4 h. Luego se concentró la mezcla de reacción bruta, se llevó el residuo a EtOAc, se lavó una vez con NaHCO_3 sat., se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar una espuma blanca. Se usó el material bruto tal cual, sin purificación adicional.

35 Producto intermedio EE11 (producto intermedio de referencia, compuesto no reivindicado)

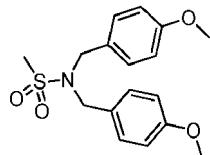
N,N-BIS(4-METOXBENCIL)AMINA



40 Se sometió una disolución de 4-metoxibenzaldehído (Spectrochem; 100 g, 734,5 mmol) y 4-metoxibencilamina (G.I.R.; 100 g, 734,5 mmol) en tolueno (0,8 l) a refluro a 130°C usando un aparato Dean-Stark durante 6 h. Se monitorizó la reacción mediante CCF y, tras completarse, se retiró el disolvente en exceso a presión reducida y se disolvió el residuo en metanol (0,8 l). Se enfrió la disolución resultante hasta 0°C y se añadió en porciones borohidruro de sodio (36,12 g, 954,8 mmol). Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Se retiró metanol, y se diluyó el residuo con H_2O (1,0 l) y EtOAc (2,0 l). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 1,0 l). Se lavó la fase orgánica combinada con H_2O , salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el material bruto obtenido mediante cromatografía en columna sobre gel de SiO_2 (tamaño de 100-200 de malla) eluyendo con un gradiente del 100% de Hex al 25% de EtOAc en Hex proporcionando el compuesto del título (160 g, 84,6%) como un líquido incoloro pero opaco.

55 Producto intermedio EE12 (producto intermedio de referencia, compuesto no reivindicado)

N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)METANOSULFONAMIDA



5 Se sometió una mezcla de metanosulfonamida (Sigma-Aldrich, 5 g, 52,6 mmol), cloruro de p-metoxibencilo (14,98 ml, 110 mmol), K_2CO_3 anhídrico (36,3 g, 263 mmol) y yoduro de potasio (0,873 g, 5,26 mmol) en 2-butanona anhidra (175 ml) a reflujo ($75^\circ C$) durante la noche. Se monitorizó la reacción mediante CCF y CL/EM y, tras completarse, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtró, se lavó con Et_2O y se concentró. Se usó el material bruto (17,54 g, 52,3 mmol, rendimiento del 99%) sin purificación adicional. EM (ESI, ión positivo) m/z: 358,1 ($M+Na$).

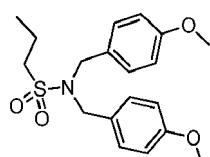
Producto intermedio EE13 (producto intermedio de referencia, compuesto no reivindicado)

N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)ETANOSULFONAMIDA

15 A una disolución de N,N-bis(4-metoxibencil)amina (producto intermedio EE11; 200 g, 775,19 mmol) en DCM (2,5 l) se le añadió Et_3N (336,17 ml, 2325,5 mmol) y se enfrió la mezcla de reacción hasta $0^\circ C$. Se añadió cloruro de etanosulfonilo (95 ml, 1007,75 mmol) gota a gota seguido por DMAP (19,0 g, 155,03 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Se monitorizó la reacción mediante CCF y, tras completarse, se diluyó la mezcla con H_2O y se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 1,5 l). Se lavó la fase orgánica combinada con H_2O , salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . Se retiró el disolvente a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de SiO_2 (100-200 de malla), eluyendo con un gradiente del 0-12% de EtOAc en Hex proporcionando el compuesto del título (145 g, 53,4%) como un sólido esponjoso blanco.

Producto intermedio EE14 (producto intermedio de referencia, compuesto no reivindicado)

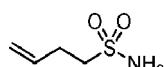
30 N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)PROPANOSULFONAMIDA



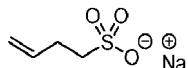
35 A una disolución de N,N-bis(4-metoxibencil)amina (producto intermedio EE11; 405 g, 1569,7 mmol) en DCM (4,0 l) se le añadió Et_3N (681,0 ml, 4709,3 mmol), y se enfrió la mezcla de reacción hasta $0^\circ C$. Se añadió cloruro de propanosulfonilo (231 ml, 2040,6 mmol) gota a gota seguido por DMAP (38,3 g, 313,9 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Se monitorizó la reacción mediante CCF y, tras completarse, se diluyó la mezcla con 2,0 l de H_2O , se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 2,0 l). Se lavó la fase orgánica combinada con H_2O , salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . Se retiró el disolvente a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de SiO_2 (100-200 de malla), eluyendo con un gradiente del 0-12% de EtOAc en Hex proporcionando el compuesto del título (300 g, 52,44%) como sólido esponjoso blanco.

Producto intermedio EE15 (producto intermedio de referencia, compuesto no reivindicado)

45 BUT-3-ENO-1-SULFONAMIDA



50 ETAPA 1: BUT-3-ENO-1-SULFONATO DE SODIO



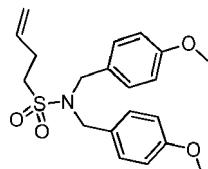
- 5 Se agitó una mezcla de 4-bromo-1-buteno (LLBChem, 3,01 ml, 29,6 mmol) y sulfito de sodio (4,11 g, 32,6 mmol) en H₂O (20 ml) a 110°C durante la noche. Se monitorizó la reacción mediante CCF y, tras completarse, se retiró H₂O a presión reducida y se trituró el residuo con acetona. Se filtró el sólido obtenido para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4,53 g) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

ETAPA 2: BUT-3-ENO-1-SULFONAMIDA

- 10 Se agitó una mezcla de but-3-eno-1-sulfonato de sodio (4,50 g, 28,5 mmol) y oxicloruro de fósforo (70 ml) a 135°C durante 7 h. Luego se retiró el oxicloruro de fósforo a presión reducida para obtener un residuo oscuro que contenía un sólido blanco. Se diluyó este residuo con MeCN (20 ml), y luego se filtró para retirar el precipitado. Se enfrió el filtrado hasta 0°C y se trató con disolución de amoniaco (acuosa al 30%) (30 ml) gota a gota. Tras completarse la adición, se agitó la reacción a 0°C durante 30 min. Se diluyó la mezcla con EtOAc (300 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante chromatografía en columna sobre gel de SiO₂ (100-200 de malla; eluyendo con EtOAc/Hex 1:1), proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (1,55 g, rendimiento: 40%). EM (ESI, ión positivo) m/z: 117,1 (M+1).

- 20 Producto intermedio EE16 (producto intermedio de referencia, compuesto no reivindicado)

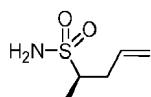
N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)BUT-3-ENO-1-SULFONAMIDA



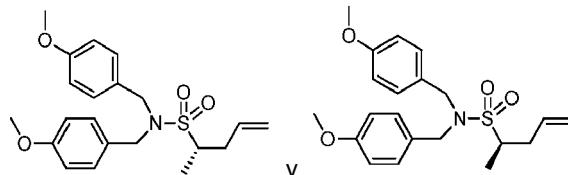
- 25 Se sometió una mezcla de but-3-eno-1-sulfonamida (producto intermedio EE15; 1,5 g, 11,10 mmol), cloruro de p-metoxibencilo (3,76 ml, 27,7 mmol), K₂CO₃ anhidro (7,67 g, 55,5 mmol) y yoduro de sodio (0,166 g, 1,110 mmol) en 2-butanona anhidra (55,5 ml) a reflamo (75°C) durante la noche. Se monitorizó la reacción mediante CCF y CL/EM y, tras completarse, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró. Se absorbió el material bruto en un tapón de gel de SiO₂ y se purificó mediante chromatografía a través de gel de SiO₂ (100-200 de malla), eluyendo con del 0 al 30% de EtOAc en Hex, para proporcionar el compuesto del título (4,10 g, 10,92 mmol, rendimiento del 98%) como un aceite incoloro. EM (ESI, ión positivo) m/z: 376,2 (M+1).

- 35 Producto intermedio EE17 (producto intermedio de referencia, compuesto no reivindicado)

(R)-PENT-4-ENO-2-SULFONAMIDA



- 40 ETAPA 1: (S)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)PENT-4-ENO-2-SULFONAMIDA Y (R)-N,N-BIS(4-METOXIBENCIL)PENT-4-ENO-2-SULFONAMIDA



- 45 Se sometió N,N-bis(4-metoxibencil)but-3-eno-1-sulfonamida (producto intermedio EE16; 50,0 g, 133,2 mmol) a destilación azeotrópica con tolueno y se secó a vacío durante 1 h. Se añadió THF (890 ml) y se enfrió la mezcla hasta -78°C. Luego se añadió butil-litio (2,5 M en Hex, 63,9 ml, 159,9 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 1h. Se añadió esta disolución aniónica lentamente a una disolución de MeI (16,8 ml, 266,5 mmol) en THF (300 ml) enfriada hasta -78°C. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante otros 15 min a -78°C. Al completarse la reacción (monitorizada mediante CCF) se extinguieron la mezcla con disolución de NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener material

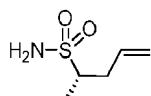
bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de SiO_2 eluyendo con el 5-10% de EtOAc en Hex para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica (22,0 g) de naturaleza semisólida. La separación de los enantiómeros mediante SFC (Columna: Chiralpak® AD-H, 50 X 250 mm, 5 μm ; fase móvil A: CO_2 ; fase móvil B: etanol; isocrático: el 40% de B con recirculación de CO_2 ; velocidad de flujo: 200 g/min; carga: 2,0 ml de muestra preparada como anteriormente (~100 mg); detección: UV a 230 nm; tiempo de ciclo: 5 min; tiempo de elución total: 10 min; instrumento: Thar 350 (Lakers)) proporcionó (S)-N,N-bis(4-metoxibencil)pent-4-eno-2-sulfonamida como el primer isómero eluido (tiempo de retención: 2,22 min) y (R)-N,N-bis(4-metoxibencil)pent-4-eno-2-sulfonamida como el segundo isómero eluido (tiempo de retención: 2,57 min).

10 ETAPA 2: (R)-PENT-4-ENO-2-SULFONAMIDA

A una disolución de (R)-N,N-bis(4-metoxibencil)pent-4-eno-2-sulfonamida (producto intermedio EE17, etapa 1, segundo isómero eluido; 221 mg, 0,567 mmol) en DCM (2,8 ml), se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1,7 ml, 22,70 mmol) (la disolución transparente cambió muy rápidamente a oscura). Tras agitar durante 7 h (CCF con el 30% de EtOAc/Hex mostró pérdida completa del material de partida) se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 sat., se sometió a reextracción con EtOAc, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía (columna gold de ISCO de 12 g; el 0-40% de EtOAc/Hex) para proporcionar (R)-pent-4-eno-2-sulfonamida (70 mg, 0,469 mmol, rendimiento del 83%)

20 Producto intermedio EE172 (producto intermedio de referencia, compuesto no reivindicado)

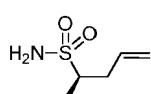
(S)-PENT-4-ENO-2-SULFONAMIDA



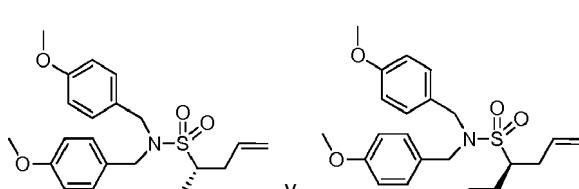
25 Se sintetizó este producto intermedio a partir de (S)-N,N-bis(4-metoxibencil)pent-4-eno-2-sulfonamida (producto intermedio EE17, etapa 1, primer isómero eluido) usando el procedimiento descrito para el producto intermedio EE17, etapa 2.

30 Producto intermedio EE18 (producto intermedio de referencia, compuesto no reivindicado)

(R)-HEX-5-ENO-3-SULFONAMIDA



35 ETAPA 1: (S)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)HEX-5-ENO-3-SULFONAMIDA Y (R)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)HEX-5-ENO-3-SULFONAMIDA



40 45 50 55 Se sometió N,N-bis(4-metoxibencil)but-3-eno-1-sulfonamida (producto intermedio EE16; 40,0 g, 106,6 mmol) a destilación azeotrópica en tolueno a vacío durante 2 h. Se añadió THF (700 ml) bajo atmósfera de argón y se enfrió la mezcla de reacción hasta -78°C. Se añadió butil-litio (2,5 M en Hex; 71,6 ml, 127,9 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 1 h. Se añadió esta disolución aniónica lentamente a una disolución de yoduro de etilo (36,44 ml, 340,1 mmol) en THF (40 ml) enfriada hasta -78°C. Luego se extingució la mezcla de reacción resultante con disolución de NH_4Cl sat., se dejó alcanzar temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de SiO_2 eluyendo con el 5-10% de EtOAc en Hex para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica (24 g) de naturaleza semisólida. EM (ESI, ión positivo) m/z; 404,03 (M+1). La separación de los enantiómeros mediante SFC (preparación de muestra: 14,4 g/200 ml (72 mg/ml) de disolución de muestra en MeOH:DCM (3:1); columna: Chiralpak® AD-H, 30 X 250 mm, 5 μm ; fase móvil A: CO_2 ; fase móvil B: MeOH (NH_3 20 mM); isocrático: el 50% de B, velocidad de flujo: 100 ml/min; presión de salida: 100 bar; carga: 1,0 ml de disolución de muestra preparada como anteriormente (72 mg); detección: UV a 227 nm; tiempo de ciclo: 8 min; tiempo de elución total: 17 min; instrumento: Thar 350 SFC) proporcionó (S)-N,N-bis(4-metoxibencil)hex-5-eno-3-sulfonamida como el primer isómero eluido y (R)-N,N-bis(4-metoxibencil)hex-5-eno-3-sulfonamida como el

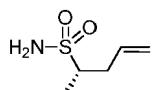
segundo isómero eluido.

ETAPA 2: (R)-HEX-5-ENO-3-SULFONAMIDA

- 5 Este producto intermedio se sintetizó a partir de (R)-N,N-bis(4-metoxibencil)hex-5-eno-3-sulfonamida (producto intermedio EE18, etapa 1, segundo isómero eluido) usando el procedimiento descrito para el producto intermedio EE17, etapa 2.

Producto intermedio EE182 (producto intermedio de referencia, compuesto no reivindicado)

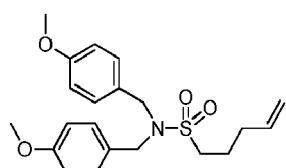
- 10 (S)-HEX-5-ENO-3-SULFONAMIDA



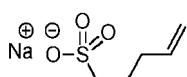
- 15 Este producto intermedio se sintetizó a partir de (S)-N,N-bis(4-metoxibencil)hex-5-eno-3-sulfonamida (producto intermedio EE18, etapa 1, primer isómero eluido) usando el procedimiento descrito para el producto intermedio EE17, etapa 2.

Producto intermedio EE19 (producto intermedio de referencia, compuesto no reivindicado)

- 20 N,N-BIS(4-METOXBENCIL)PENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA

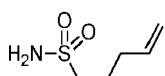


- 25 ETAPA 1: PENT-4-ENO-1-SULFONATO DE SODIO



- 30 Un RBF de 3 bocas de 3 l equipado con un agitador mecánico, una entrada de gas N₂, un condensador y una sonda de temperatura se cargó con 5-bromo-1-penteno (Sigma Aldrich, 200 g, 1342 mmol), sulfito de sodio (Strem Chemicals; 186 g, 1476 mmol) y H₂O (400 ml). Se calentó la mezcla a refluo (fijado a 100°C y sometido a refluo a 93-94°C) durante 4 h; la RMN de una alfícuota mostró >95% de conversión. Se concentró la mezcla y se sometió a destilación azeotrópica con acetona para retirar H₂O. Se lavó el sólido bruto con acetona y se filtró para proporcionar pent-4-eno-1-sulfonato de sodio (350 g, 2033 mmol).

- 35 ETAPA 2: PENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA



- 40 Un RBF de 3 bocas de 3 l equipado con un agitador mecánico, una entrada de gas N₂, un condensador y una sonda de temperatura se cargó con pent-4-eno-1-sulfonato de sodio (100 g, 581 mmol) (~150 g de material bruto de la etapa 1) y oxícloruro de fósforo (Sigma Aldrich; 532 ml, 5808 mmol). Se calentó la mezcla hasta 90°C durante 18 h tras lo cual se filtró la reacción y se lavó el sólido con MeCN. Se concentró la disolución orgánica y se sometió a destilación azeotrópica con MeCN para retirar POCl₃ para proporcionar 85 g de producto intermedio cloruro de pent-4-eno-1-sulfonilo. Se cargó este material (disolución en 300 ml de MeCN) en un RBF de 3 bocas de 1 l equipado con un agitador mecánico, una entrada de gas N₂, un condensador y una sonda de temperatura. Se enfrió la reacción hasta 0-5°C y se añadió lentamente NH₄OH (Sigma Aldrich; NH₃ al 28%; 404 ml, 2904 mmol) a lo largo de 30 min. Se agitó la reacción a 0-5°C durante 1 h, tras lo cual se añadió EtOAc (300 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc y se concentró para proporcionar pent-4-eno-1-sulfonamida (50 g, 335 mmol, rendimiento del 57,7%) como un aceite marrón.

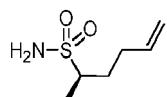
ETAPA 3: N,N-BIS(4-METOXBENCIL)PENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA

- 55 Se sintetizó el compuesto del título a partir de pent-4-eno-1-sulfonamida (4,5 g, 30,2 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio EE16. La purificación del material bruto proporcionó N,N-bis(4-

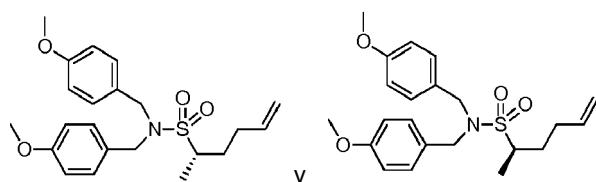
metoxibencil)pent-4-eno-1-sulfonamida (11,4 g, 29,3 mmol, rendimiento del 97%) como un aceite incoloro.

Producto intermedio EE20 (producto intermedio de referencia, compuesto no reivindicado)

5 (R)-HEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA



10 ETAPA 1: (S)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)HEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA Y (R)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)HEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA



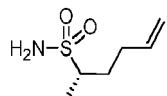
15 Se enfrió una disolución de N,N-bis(4-metoxibencil)etanosulfonamida (producto intermedio EE13; 140,0 g, 400,64 mmol) en THF (1,4 l, se purgó el THF con argón durante 15 min antes de su uso) hasta -78°C y se añadió gota a gota una disolución de butil-litio (2,6 M en Hex, 200,0 ml, 520,83 mmol). Se agitó la disolución resultante a -78°C durante 10 min, y se añadió 4-bromo-1-buteno (73,2 ml, 721,15 mmol) a lo largo de 2 min. Tras 5 min, se dejó a la reacción alcanzar temperatura ambiente y agitar durante 1 h. Se monitorizó la reacción mediante CCF y, tras completarse, se extinguió la mezcla con disolución de NH₄Cl sat. (400 ml) y se extrajo la fase acuosa resultante con EtOAc (2 x 1,0 l). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se retiró el disolvente a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de SiO₂ de 100-200 de malla) eluyendo con un gradiente del 0-4% de acetona en Hex proporcionando el compuesto del título (mezcla racémica, 80,0 g, 49,5%) como un aceite espeso incoloro. EM (ESI, ión positivo) m/z: 404,25 (M+1). La separación de los enantiómeros mediante SFC (preparación de muestra: 75 g/1,5 l (50 mg/ml) de disolución de muestra en MeOH; columna: Chiralpak® SI, 21 X 250 mm, 5 µm; fase móvil A: CO₂; fase móvil B: MeOH (el 0,2% de DEA); isocrático: el 40% de B; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión de salida: 100 bar; carga: 3,0 ml de disolución de muestra preparada como anteriormente (150 mg); detección: UV a 225 nm; tiempo de ciclo: 3,9 min; tiempo de elución total: 6 min; instrumento: Thar 80 SFC) proporcionó (S)-N,N-bis(4-metoxibencil)hex-5-eno-2-sulfonamida como el primer isómero eluido y (R)-N,N-bis(4-metoxibencil)hex-5-eno-2-sulfonamida como el segundo isómero eluido.

20 ETAPA 2: (R)-HEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA

25 Se sintetizó el compuesto del título a partir de (R)-N,N-bis(4-metoxibencil)hex-5-eno-2-sulfonamida (producto intermedio EE20, etapa 1, segundo isómero eluido) usando el procedimiento descrito para el producto intermedio EE17, etapa 2.

Producto intermedio EE202 (producto intermedio de referencia, compuesto no reivindicado)

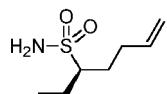
30 (S)-HEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA



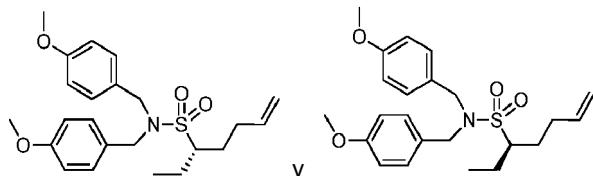
35 Se sintetizó el compuesto del título a partir de (S)-N,N-bis(4-metoxibencil)hex-5-eno-2-sulfonamida (producto intermedio EE20, etapa 1, primer isómero eluido) usando el procedimiento descrito para el producto intermedio EE17, etapa 2.

Producto intermedio EE21 (producto intermedio de referencia, compuesto no reivindicado)

40 (R)-HEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA



ETAPA 1: (S)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)HEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA Y (R)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)HEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA



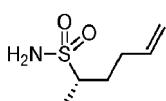
5 Se sintetizó el compuesto del título a partir de N,N-bis(4-metoxibencil)propanosulfonamida (producto intermedio EE14) usando el procedimiento descrito para el producto intermedio AA20, etapa 1. La separación de los enantiómeros mediante SFC (preparación de muestra: 40,55 g/170 ml (238,5 mg/ml) de disolución de muestra en MeOH; columna: Chiraldak® AD-H, 50 X 150 mm, 5 µm; fase móvil A: CO₂; fase móvil B: MeOH (NH₃ 20 mM); isocrático: el 50% de B; velocidad de flujo: 190 ml/min; presión de salida: 100 bar; carga: 1,5 ml de disolución de muestra preparada como anteriormente (357,8 mg); detección: UV a 227 nm; tiempo de ciclo: 17,5 min; tiempo de elución total: 21 min; instrumento: Thar 350 SFC) proporcionó (S)-N,N-bis(4-metoxibencil)hept-6-eno-3-sulfonamida como el primer isómero eluido y (R)-N,N-bis(4-metoxibencil)hept-6-eno-3-sulfonamida como el segundo isómero eluido.

10 ETAPA 2: (R)-HEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA

15 Se sintetizó el compuesto del título a partir de (R)-N,N-bis(4-metoxibencil)hept-6-eno-3-sulfonamida (producto intermedio EE21, etapa 1, segundo isómero eluido) usando el procedimiento descrito para el producto intermedio EE17, etapa 2.

Producto intermedio EE212 (producto intermedio de referencia, compuesto no reivindicado)

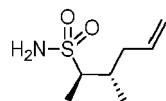
20 (S)-HEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA



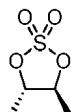
25 Se sintetizó el compuesto del título a partir de (S)-N,N-bis(4-metoxibencil)hept-6-eno-3-sulfonamida (producto intermedio EE21, etapa 1, primer isómero eluido) usando el procedimiento descrito para el producto intermedio EE17, etapa 2.

30 Producto intermedio EE22

35 (2R,3S)-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA



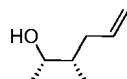
40 ETAPA 1: 2,2-DIÓXIDO DE (4S,5S)-4,5-DIMETIL-1,3,2-DIOXATIOLANO



45 A un RBF de 3 bocas de 500 ml (equipado con un condensador de refluxo enfriado con H₂O y una trampa de HCl) se le añadieron (2s,3s)-(+)-2,3-butanodiol (Aldrich; 15,00 ml, 166 mmol) y CCl₄ (120 ml). Luego se añadió gota a gota SOCl₂, Reagentplus (14,57 ml, 200 mmol) a través de una jeringa a lo largo de un periodo de 20 min y se calentó la mezcla resultante hasta 98°C durante 45 min, luego se dejó enfriar hasta ta. Luego se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo/H₂O, se añadieron MeCN (120 ml) y H₂O (150 ml) seguido por cloruro de rutenio (III) (0,035 g, 0,166 mmol). Luego se añadió lentamente peryodato de sodio (53,4 g, 250 mmol) en porciones a lo largo de 30 min. Se agitó vigorosamente la mezcla marrón bifásica resultante mientras se dejó alcanzar ta durante un periodo de 1,5 h (la temperatura interna nunca aumentó por encima de ta). La CCF (el 50% de EtOAc en heptanos) mostró conversión completa. Luego se vertió la mezcla bruta en H₂O helada y se extrajo dos veces con 300 ml de Et₂O. Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez con 200 ml de bicarbonato de sodio sat., se lavaron una vez con 200 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron mediante evaporación rotatoria para dar 2,2-

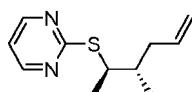
dióxido de (4S,5S)-4,5-dimetil-1,3,2-dioxatiolano (21,2 g, 139 mmol) como un aceite rojo.

ETAPA 2: (2S,3S)-3-METILHEX-5-EN-2-OL



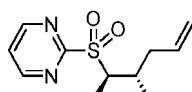
A un matraz de 500 ml se añadieron 2,2-dióxido de (4S,5S)-4,5-dimetil-1,3,2-dioxatiolano (a partir del producto intermedio EE22, etapa 1; 21,2 g, 139 mmol) y THF (220 ml) momento en el cual se enfrió la disolución hasta -78°C y se sometió a 3 ciclos de evacuación/relleno con argón. A la disolución se le añadió tetraclorocuprato (II) de dilitio, disolución 0,1 M en THF (69,7 ml, 6,97 mmol). Se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 30 min y luego se añadió lentamente bromuro de alilmagnesio, disolución 1,0 M en Et₂O (397 ml, 397 mmol) a través de una cánula a lo largo de 80 min. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 4 h. Se extinguíó la mezcla con 200 ml de H₂O y se dejó alcanzar ta, momento en el cual se retiraron los compuestos volátiles mediante evaporación rotatoria. Al residuo acuoso se le añadió luego H₂SO₄ al 50% (150 ml), se agitó la mezcla durante 5 min, luego se añadió Et₂O (400 ml) y se agitó la mezcla vigorosamente a ta durante la noche. Se separaron las fases; se extrajo la fase acuosa con 300 ml de Et₂O y se lavaron las fases orgánicas combinadas con 300 ml de NaHCO₃ sat., se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotatoria para dar (2S,3S)-3-metilhex-5-en-2-ol (6,7 g, 58,7 mmol) como un aceite transparente.

20 ETAPA 3: 2-((2R,3S)-3-METILHEX-5-EN-2-IL)TIO)PIRIMIDINA



25 A un RBF seco de 2000 ml que contenía una disolución con agitación de tributilfosfina (57,7 ml, 231 mmol) en 1000 ml de THF desgasificado (burbujeado con argón durante 30 min más 5 ciclos de bombeo/adición de argón) a 0°C se le añadió azodicarboxilato de dietilo (disolución al 40% en peso en tolueno; 103 ml, 262 mmol) gota a gota bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una disolución de (2S,3S)-3-metilhex-5-en-2-ol (a partir del producto intermedio EE22, etapa 2; 17,6 g, 154 mmol; secado sobre Na₂SO₄) como una disolución en 50 ml de THF a la disolución de complejo fosfina/azodicarboxilato de dietilo, a través de un filtro de jeringa (0,45 um). Se envejeció la mezcla resultante de ROH/azodicarboxilato de dietilo/tri-n-butilfosfina a 0°C durante 15 min (la disolución cambió a color naranja claro), momento en el cual se añadió de manera gradual pirimidin-2-tiol (49,3 g, 439 mmol) a la parte superior del recipiente de reacción (como un sólido) bajo presión de argón positiva. Se agitó la reacción a 0°C durante 1 h, luego a ta durante 15 h (reacción no completada a las 12 h mediante CL/EM). Luego se filtró la reacción bruta para retirar el pirimidin-2-tiol en exceso, se diluyó con 1000 ml de EtOAc, se extrajo dos veces con 500 ml de K₂CO₃ 1 N, y una vez con 500 ml de salmuera. Se sometió la fase acuosa a reextracción con 300 ml de EtOAc y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄. Luego se filtró la disolución orgánica, se retiró el disolvente mediante evaporación rotatoria y se filtró el producto bruto para retirar el (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de dietilo generado en la reacción. Se hizo pasar el filtrado (125 g) a través de un tapón de SiO₂ (500 g de SiO₂, eluyendo con 2 l de DCM) para dar 75 g de producto bruto tras la retirada del disolvente. Se purificó el producto bruto de nuevo en un dispositivo Combiflash® (columna de SiO₂ gold de 125 g), eluyendo con el 10% de EtOAc en heptanos para dar 2-((2R,3S)-3-metilhex-5-en-2-il)thiopyrimidina (20,37 g, 98 mmol) como un aceite de color amarillo claro.

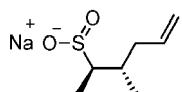
40 ETAPA 4: 2-((2R,3S)-3-METILHEX-5-EN-2-IL)SULFONIL)PIRIMIDINA



50 A un RBF de 3 bocas de 500 ml con un condensador de refluo se le añadió ácido fenilfosfónico (3,95 g, 24,96 mmol), óxido de wolframato de sodio dihidratado (8,23 g, 24,96 mmol), sulfato de tetrabutilamonio (disolución al 50% en peso en H₂O, 28,7 ml, 24,96 mmol), una cantidad catalítica de peróxido de hidrógeno (al 30% en H₂O, 12,75 ml, 125 mmol), tolueno (200 ml) y 2-((2R,3S)-3-metilhex-5-en-2-il)pirimidina (a partir del producto intermedio EE22, etapa 3; 52 g, 250 mmol). Se agitó la reacción a 45°C durante 5 min, momento en el cual se añadió en porciones peróxido de hidrógeno al 30% en H₂O (58,6 ml, 574 mmol) (10 ml cada vez). Cinco min tras añadirse la primera porción de peróxido de hidrógeno, se observó una reacción exotérmica (65°C), se sacó la reacción del baño de aceite, se paró la adición y se colocó el matraz en un baño de H₂O hasta estabilizarse la temperatura. Se sacó el matraz del baño de H₂O y se continuó la adición en porciones de peróxido de hidrógeno a una velocidad en la cual la temperatura interna permaneció a entre 45°C y 55°C (~40 min). Se utilizó un baño de hielo si la temperatura superó 60°C y se usó un baño de aceite si la temperatura disminuyó por debajo de 45°C. Luego se agitó la reacción a 45°C durante 1 h. Se diluyó la reacción con 1400 ml de EtOAc y se extrajo dos veces con 500 ml de H₂O y una vez con 500 ml de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró, se

concentró, y se purificó el producto bruto en un dispositivo Combiflash® (columna de SiO₂ gold de 330 g por cada 30 gramos de producto bruto), eluyendo con el 0% - 50% de EtOAc en heptanos para dar 2-(((2R,3S)-3-metilhex-5-en-2-il)sulfonil)pirimidina (55,7 g, 232 mmol) como un aceite de color amarillo claro.

5 ETAPA 5: (2R,3S)-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFINATO DE SODIO



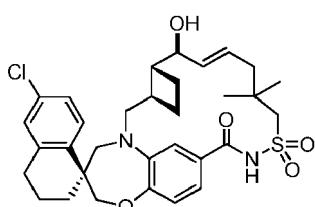
10 A una disolución de 2-(((2R,3S)-3-metilhex-5-en-2-il)sulfonil)pirimidina (a partir del producto intermedio EE22, etapa 4; 52 g, 216 mmol) en MeOH (400 ml) a ta se le añadió disolución de metóxido de sodio (51,0 ml, 223 mmol) a lo largo de 70 min. Se añadió en porciones el metóxido de sodio, se monitorizó la temperatura interna, y se ralentizó la adición o se enfrió la reacción en un baño de H₂O, no dejando nunca que la temperatura interna superara 30°C. Se concentró la mezcla mediante evaporación rotatoria y se trituró el sólido cíereo con MTBE (añadir 200 ml de MTBE, agitar durante 1 h usando una espátula para romper los grumos), se filtró (usar una corriente de N₂ sobre la torta de filtro), y se lavó con 100 ml de MTBE frío para obtener (2R,3S)-3-metilhex-5-eno-2-sulfinato de sodio (46 g, 250 mmol) como un sólido blanquecino.

ETAPA 6: (2R,3S)-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA

20 A un RBF de 3 bocas de 1000 ml se le añadieron (2R,3S)-3-metilhex-5-eno-2-sulfinato de sodio (a partir del producto intermedio EE22, etapa 5; 46 g, 225 mmol), 500 ml de H₂O y KOAc (44,1 g, 449 mmol) a ta. Se colocó el matraz en un baño de aceite a 45°C y se añadió en porciones ácido hidroxilamina-O-sulfónico (21,09 g, 187 mmol) a lo largo de 90 min. Se monitorizó la temperatura interna de la reacción y se retiró la reacción del baño de aceite (si era necesario) para controlar la reacción exotérmica (Tmáx = 55°C). Se monitorizó la reacción mediante CL/EM cada 10 min y se completó tras la adición de 0,83 eq. de ácido hidroxilamina-O-sulfónico. Luego se enfrió la mezcla hasta ta y se extrajo con 1000 ml de EtOAc. Se extrajo la fase orgánica tres veces con 500 ml de HCl 1 N, dos veces con 300 ml de bicarbonato de sodio sat., una vez con 200 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria para proporcionar (2R,3S)-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida (32 g, 181 mmol) como un sólido blanco.

30 Los siguientes ejemplos demuestran cómo los productos intermedios reivindicados, o productos intermedios adicionales derivados de los mismos, pueden usarse para la síntesis de compuestos de fórmula (I).

35 EJEMPLO 1. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11',11'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.019²⁴]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



40 ETAPA 1: 2,2-DIMETILPENT-4-EN-1-OL



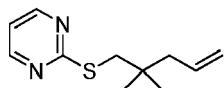
45 A un matraz de 100 ml se le añadieron 2,2-dimetylpent-4-enoato de metilo (Sigma-Aldrich; 8,40 g, 59,1 mmol), tetrahidroborato de litio (4,06 ml, 124 mmol) y luego lentamente (1 ml cada 5 min) MeOH (5,26 ml, 130 mmol). Se agitó la reacción a 22°C durante 2 h. Luego se extinguió la reacción con 300 ml de H₂O y se extrajo 2 veces con 300 ml de Et₂O. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiró el disolvente mediante evaporación rotatoria (lentamente a lo largo de 4 h con el baño de H₂O a 0°C y reduciendo lentamente la presión, sin trazas de producto en la trampa) para dar 2,2-dimetylpent-4-en-1-ol (6,75 g, 59,1 mmol, rendimiento del 100%) como un aceite transparente.

ETAPA 2: METANOSULFONATO DE 2,2-DIMETILPENT-4-EN-1-ILO



5 A una disolución de 2,2-dimetilpent-4-en-1-ol (de la etapa 1, 6,5 g, 56,9 mmol) en DCM (40 ml) enfriada hasta -78°C se le añadió MsCl (6,75 ml, 85 mmol). Tras la adición se colocó la mezcla en un baño de hielo y se agitó durante 16 h (el baño estaba a ta tras 16 h). Se filtró la reacción, se diluyó con 400 ml de DCM. Se extrajo la fase orgánica una vez con 200 ml de H₂O y de nuevo con 200 ml de HCl 1 N. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite naranja. Se purificó el producto bruto en un dispositivo CombiFlash® (columna de SiO₂ gold de 80 g), eluyendo con del 10% al 50% de EtOAc en heptanos, para dar metanosulfonato de 2,2-dimetilpent-4-en-1-ilo (6,66 g, 34,6 mmol, rendimiento del 60,8%) como un aceite transparente.

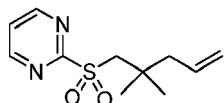
10 ETAPA 3: 2-(2,2-DIMETILPENT-4-EN-1-IL)TIOPIRIMIDINA



15 Se trató una disolución de pirimidin-2-tiol (962 mg, 8,58 mmol) y metóxido de sodio (disolución al 30% en peso en metanol, 1,825 ml, 9,83 mmol) en MeOH (8 ml) con una disolución de metanosulfonato de 2,2-dimetilpent-4-en-1-ilo (1500 mg, 7,80 mmol) en 2 ml de MeOH. Se añadieron a la disolución 20 ml de DMF y luego se desgasificó la disolución burbujeando argón a través de la mezcla de reacción durante 10 min. Se calentó la reacción hasta 130°C mientras se eliminaba MeOH por ventilación a través de dos agujas de calibre 18 durante 11 h. Se diluyó la reacción con 300 ml de EtOAc y se extrajo dos veces con 200 ml de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó el producto bruto en un dispositivo CombiFlash® (columna de SiO₂ gold de 24 g), eluyendo con del 10% al 50% de EtOAc en heptanos, para dar 2-((2,2-dimetilpent-4-en-1-il)thio)pirimidina (1250 mg, 6,00 mmol, rendimiento del 77%) como un aceite transparente.

20 ETAPA 4: 2-(2,2-DIMETILPENT-4-EN-1-IL)SULFONILPIRIMIDINA

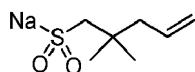
25



30 A un matraz de 25 ml se le añadieron ácido fenilfosfónico (0,056 ml, 0,504 mmol), óxido de wolframato de sodio dihidratado (0,051 ml, 0,504 mmol), sulfato de tetrabutilamonio (disolución al 50% en peso en H₂O, 0,580 ml, 0,504 mmol) y peróxido de hidrógeno (al 30% en H₂O, 1,287 ml, 12,60 mmol). Se agitó la reacción a 22°C durante 5 min, momento en el cual se añadió 2-((2,2-dimetilpent-4-en-1-il)thio)pirimidina (de la etapa 3, 1050 mg, 5,04 mmol) como una disolución en 5 ml de tolueno. Se agitó la reacción a 22°C durante 30 min luego a 50°C durante 1 h. Se diluyó la reacción con 300 ml de EtOAc y se extrajo una vez con 100 ml de H₂O y luego una vez con 100 ml de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó el producto bruto en un dispositivo CombiFlash® (columna de SiO₂ gold de 12 g), eluyendo con del 10% al 50% de EtOAc en heptanos, para dar 2-((2,2-dimetilpent-4-en-1-il)sulfonyl)pirimidina (910 mg, 3,79 mmol, rendimiento del 75%) como un aceite transparente.

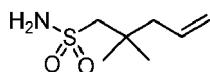
35 ETAPA 5: 2,2-DIMETILPENT-4-ENO-1-SULFINATO DE SODIO

40



45 A un matraz de 100 ml se le añadieron 2-((2,2-dimetilpent-4-en-1-il)sulfonyl)pirimidina (de la etapa 4, 910 mg, 3,79 mmol) y MeOH (20 ml), momento en el cual se añadió disolución de metóxido de sodio (disolución al 30% en peso en metanol, 0,710 ml, 3,79 mmol) a 22°C y se agitó la mezcla durante 45 min. Luego se concentró la mezcla de reacción mediante evaporación rotatoria y se trituró el residuo con Et₂O. Se recogió el sólido y se secó para dar 2,2-dimetilpent-4-eno-1-sulfonato de sodio (465 mg, 2,52 mmol, rendimiento del 66,7%) como un sólido de color naranja brillante.

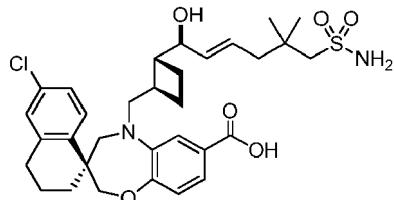
50 ETAPA 6: 2,2-DIMETILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA



55 A una disolución de 2,2-dimetilpent-4-eno-1-sulfonato de sodio (de la etapa 5, 465 mg, 2,52 mmol) y acetato de sodio (414 mg, 5,05 mmol) en H₂O (20 ml) a ta se le añadió ácido hidroxilamina-O-sulfónico (571 mg, 5,05 mmol). Se calentó la mezcla hasta 50°C y se agitó durante 1 h, luego se agitó a ta durante 4 h. Se extrajo la mezcla con EtOAc, se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto en un dispositivo CombiFlash® (columna de SiO₂ gold de 12 g), eluyendo con del 10% al 50% de EtOAc en heptanos, para

proporcionar 2,2-dimetilpent-4-eno-1-sulfonamida (246 mg, 1,388 mmol, rendimiento del 55,0%) como un sólido blanco.

5 ETAPA 7: ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-HIDROXI-5,5-DIMETIL-6-SULFAMOILHEX-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO



10 A un matraz de 100 ml se le añadieron ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (producto intermedio AA12A; 100 mg, 0,196 mmol), 2,2-dimetilpent-4-eno-1-sulfonamida (de la etapa 6, 104 mg, 0,588 mmol) y DCE (2 ml). Se burbujeó la disolución con argón durante 15 min, momento en el cual se añadió cloruro de (1,3-dimesitilimidazolidin-2-ilideno)(2-isopropoxibencildieno)rutenio (VI) (12,29 mg, 0,020 mmol) como una disolución de 0,2 ml en DCE a t.

15 Se agitó la mezcla a t a durante 16 h. Luego se burbujeó la mezcla de reacción con aire durante 5 min y se filtró. Se retiró el disolvente del filtrado y se purificó directamente el producto bruto en un dispositivo CombiFlash® (columna de SiO₂ gold de 12 g), eluyendo con el 50% - 90% de EtOAc en heptanos + el 0,2% de AcOH, para dar ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxi-5,5-dimetyl-6-sulfamoylhex-2-en-1-il)ciclobutyl)methyl)-3',4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (98 mg, 0,159 mmol, rendimiento del 81%) como un sólido blanco.

20 ETAPA 8: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11',11'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

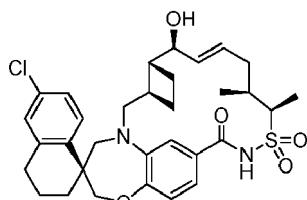
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0~3,6~0~19,24~]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

25 A un matraz de 250 ml que contenía ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxi-5,5-dimetyl-6-sulfamoylhex-2-en-1-il)ciclobutyl)methyl)-3',4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (de la etapa 7, 98 mg, 0,159 mmol) el cual se secó previamente mediante destilación azeotrópica dos veces con 5 ml de tolueno, se le añadieron N,N-dimetilpiridin-4-amina (33,0 mg, 0,270 mmol) y 100 ml de DCM. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C a la que se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (60,9 mg, 0,318 mmol). Se agitó la reacción a t a durante 12 h. Luego se extinguió la mezcla con 100 ml de HCl 1 N y se extrajo con 300 ml de DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria. En primer lugar se purificó el producto bruto en un dispositivo CombiFlash® (columna de SiO₂ gold de 12 g), eluyendo con el 30% - 70% de EtOAc en heptanos + el 0,2% de AcOH, seguido por HPLC de fase inversa preparativa (columna Gemini™ Prep C₁₈ 5 µm; Phenomenex, Torrance, CA; elución en gradiente del 10% al 90% de MeCN en H₂O, en el que ambos disolventes contenían el 0,1% de TFA, procedimiento de 45 min), para dar 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-cloro-7'-hidroxi-11',11'-dimetyl-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-

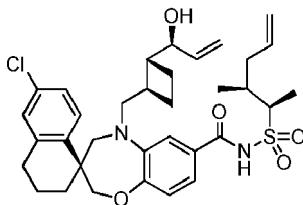
30 [20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (2,5 mg, 4,17 µmol, rendimiento del 2,63%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (s. a., 1H), 7,70 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=2,2, 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,85 - 6,79 (m, 1H), 5,98 - 5,82 (m, 1H), 5,69 (dd, J=8,1, 15,4 Hz, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 4,14 - 4,01 (m, 2H), 4,15 - 3,94 (m, 1H), 3,79 - 3,60 (m, 2H), 3,25 (d, J=13,3 Hz, 2H), 3,14 - 2,95 (m, 1H), 2,86 - 2,62 (m, 2H), 2,49 - 2,21 (m, 3H), 2,14 - 1,89 (m, 4H), 1,86 - 1,80 (m, 3H), 1,69 - 1,61 (m, 1H), 1,48 - 1,36 (m, 1H), 1,26 (s, 6H). m/z (ESI, ión positivo) 599,0 (M+H)⁺.

35 45 EJEMPLO 2. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

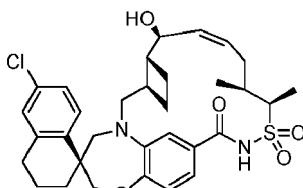
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



50 ETAPA 1: (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIALIL)CICLOBUTIL)METIL)-N-(((2R,3S)-3-METILHEX-5-EN-2-IL)SULFONIL)-3',4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA



- 5 Se añadió DMAP (3,42 g, 28,0 mmol) a una disolución de ácido (S)-6'-cloro-5-((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxialil)ciclobutil)methyl)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (producto intermedio AA11A; 7,7 g, 16,45 mmol) y (2R,3S)-3-metilhex-5-en-2-sulfonamida (producto intermedio EE22; 5,83 g, 32,9 mmol) en DCM (411 ml) enfriada hasta 0°C. Luego se añadió lentamente en porciones clorhidrato de EDC (6,31 g, 32,9 mmol). Se agitó la mezcla mientras se permitió alcanzar temperatura ambiente durante la noche. Se lavó la mezcla con HCl 1 N y salmuera y se sometió a reextracción la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se cargó el residuo aceitoso amarillo en una columna gold de ISCO de 220 g y se purificó eluyendo con del 0% al 20% de EtOAc (que contenía el 0,3% de AcOH)/heptanos, para proporcionar (S)-6'-cloro-5-((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxialil)ciclobutyl)methyl)-N-((2R,3S)-3-metilhex-5-en-2-il)sulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (7,89 g, 12,58 mmol, rendimiento del 76%).
- 10
- 15 ETAPA 2: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA
- 20 En un reactor de 20 l cubierto con argón se cargaron 14 l de 1,2-DCE. Se añadió (S)-6'-cloro-5-((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxiloalil)ciclobutyl)methyl)-N-((2R,3S)-3-metilhex-5-en-2-il)sulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (18,75 g, 29,9 mmol) como una disolución en 400 ml de 1,2-DCE seguido por un enjuague de 400 ml. Se selló el reactor y se purgó con argón. Se añadió Hoveyda-Grubbs II (1,873 g, 2,99 mmol) como una disolución en 150 ml de 1,2-DCE seguido por un enjuague de 50 ml. Se calentó el reactor hasta 60°C a lo largo de 1 h con un barrido de argón del espacio de cabeza y se mantuvo a la temperatura durante 9 h. Se extinguío la reacción por la adición de 2-(2-(viniloxi)etoxi)etanol (1,501 g, 11,36 mmol), se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta un volumen de ~200 ml mediante evaporación rotatoria. Se transfirió la reacción a un RBF de 1 l se diluyó hasta un volumen de 500 ml con 1,2-DCE. Se trató la reacción con 52 g de Si-tiol Silicycle (Silicycle Inc., Quebec City, Quebec, Canadá, n.º de cat. R51030B) con agitación durante 9 h a 40°C, se filtró y se enjuagó con 2 x 65 ml de DCM. Se hizo pasar la disolución a través de un embudo de filtro Whatman GF/F (GE Healthcare Bio-Sciences Pittsburgh, PA, EE.UU.) para proporcionar una disolución de color amarillo transparente. Se concentró la reacción para proporcionar una masa de producto bruto de 27,4 g. Se suspendió el residuo en 250 ml de IPAc y se evaporó hasta sequedad tres veces. Se suspendió la reacción en 270 ml de IPAc, se calentó hasta disolverse, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18. Se filtraron los sólidos y se lavaron con 65 ml de IPAc. Se secó el sólido al aire durante 30 min, luego se colocó a alto vacío durante 3 h para proporcionar 12,56 g de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2h,15'h-spiro[naftaleno-1,22'-
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona que era al 91,7% en peso.
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45 ¹H-RMN (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,06 (s, 1 H), 7,71 (d, J=8,56 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J=8,44, 2,32 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 6,91 (s, 3 H), 5,81 (ddd, J=14,92, 7,82, 4,16 Hz, 1 H), 5,71 (dd, J=15,41, 8,31 Hz, 1 H), 4,16 - 4,26 (m, 2 H), 3,83 (d, J=14,43 Hz, 1 H), 3,69 (d, J=14,43 Hz, 1 H), 3,25 (d, J=14,43 Hz, 1 H), 3,04 (dd, J=15,28, 9,66 Hz, 1 H), 2,68 - 2,84 (m, 2 H), 2,41 (cd ap., J=9,80, 3,70 Hz, 1 H), 2,25 - 2,34 (m, 1 H), 1,93 - 2,00 (m, 5 H), 1,74 - 2,11 (m, 9 H), 1,62 - 1,73 (m, 1 H), 1,43 (d, J=7,09 Hz, 3 H) 1,35 - 1,42 (m, 1 H) 1,03 (d, J=6,60 Hz, 3 H). EM (ESI, ión positivo) m/z 599,2 (M+H)⁺.
- EJEMPLO 3. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



50 Se cargó un RBF de 1000 ml con (S)-6'-cloro-5-((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxialil)ciclobutyl)methyl)-N-((2R,3S)-3-metilhex-5-en-2-il)sulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (ejemplo 2,

etapa 1, 710 mg, 1,132 mmol) y DCM (569,00 ml). Se burbujeó la disolución con argón durante 15 min, luego se añadió Hoveyda-Grubbs II (70,9 mg, 0,113 mmol). Se agitó la mezcla a 45°C durante 15 h. Se burbujeó la mezcla de reacción con aire durante 20 min mientras se enfriaba hasta temperatura ambiente, luego se concentró a presión reducida. Se absorbió el aceite crudo en un tapón de gel de SiO₂ y se purificó a través de una columna gold de ISCO

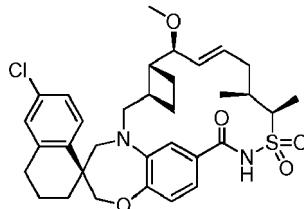
5 de 220 g, eluyendo con el 10-20 (15 min)-50% de EtOAc (que contenía el 0,3% de AcOH) en heptanos a lo largo de 36 min para proporcionar 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2h,15'h-espiro[naftaleno-1,22']-

10 [20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 3) como el primer isómero secundario eluido seguido por 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2h,15'h-espiro[naftaleno-1,22']-

15 [20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 2) como el segundo isómero principal eluido. Se cargó el material semipuro así obtenido en una columna de gel de SiO₂ y se purificó eluyendo con el 5% de acetona en DCM para proporcionar el compuesto del título. ¹H-RMN (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,83 (s, a., 1H), 7,71 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=1,6, 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,93 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,82 - 5,75 (m, 1H), 5,67 (dd, J=6,5, 11,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 2H), 3,85 - 3,76 (m, 2H), 3,67 (d, J=14,4 Hz, 1H), 3,25 (d, J=14,4 Hz, 1H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 2,83 - 2,65 (m, 3H), 2,38 - 2,23 (m, 2H), 2,19 - 2,11 (m, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 3H), 1,97 - 1,87 (m, 2H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,70 (m, 2H), 1,47 (d, J=7,3 Hz, 3H), 1,47 - 1,40 (m, 1H), 1,06 (d, J=6,6 Hz, 3H). EM (ESI, ión positivo) m/z 599,1 (M+H)⁺.

20 EJEMPLO 4. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-METOXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona

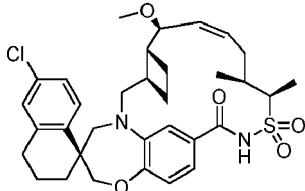


25 A una suspensión de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2h,15'h-espiro[naftaleno-1,22']-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 2; 32,6 g, 49,1 mmol) (que contenía el 9,8% de tolueno, el material de partida no era completamente soluble en Me-THF) y Mel (15,2 ml, 245 mmol) en Me-THF (820 ml) se le añadió gota a gota KHMDS (1,0 M en THF, 167 ml, 167 mmol) durante 30 min manteniendo la temperatura de reacción a entre -44°C y -38°C bajo N₂. Después de agitar la mezcla a -44°C durante 30 min, se dejó calentar la reacción hasta ta y se agitó durante 1,5 h (CL/EM confirmó que la reacción era completa). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 5°C, se extinguirió (170 ml de NH₄Cl acuoso sat. y 170 ml de H₂O) manteniendo la temperatura a entre 5°C y 14°C, y se acidificó (340 ml de ácido cítrico acuoso al 10%). Se separó la fase orgánica y se sometió la fase acuosa a reextracción con EtOAc (500 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (3 x 500 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar un compuesto objetivo bruto (30,1 g, 49,1 mmol, cuantitativamente) (pureza >98% con no más del 1% de impureza principal a partir de HPLC) como un sólido de color amarillo brillante. Después de repetirse la misma reacción a escala cuatro veces, se disolvieron todos los productos brutos (4 × 49,1 mmol = 196 mmol) en EtOAc, se combinaron y se concentraron a presión reducida. Luego se recristalizó el producto bruto combinado de la siguiente manera: se añadió etanol (800 ml) al producto bruto y se agitó la disolución en suspensión resultante mientras se calentaba la disolución durante 20 min. Se añadió gota a gota H₂O (250 ml) durante 30 min a ta y se enfrió la suspensión hasta 0°C. Tras mantener la suspensión en un baño de hielo durante 4 h, se filtró el producto sólido a través de papel de filtro. Se enjuagó la torta de filtro con el 30% de H₂O helada en EtOH (300 ml) y se secó al aire durante 2 días. Se secó adicionalmente el producto a alto vacío a 40°C durante 4 días para proporcionar el compuesto objetivo puro (115 g, 188 mmol, rendimiento del 96%) como un sólido blanco.

30 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1 H), 7,65 (d, J= 8,6 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 5,71 (ddd, J = 15,1, 9,7, 3,5 Hz, 1 H), 5,50 (ddd, J = 15,2, 9,2, 1,1 Hz, 1 H), 4,08 (cd, J = 7,2, 7,2, 7,2, 1,5 Hz, 1 H), 4,04 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 3,73 (d, J = 14,9 Hz, 1 H), 3,56 (d, J = 14,1 Hz, 1 H), 3,53 (dd, J = 9,1, 3,3 Hz, 1 H), 3,19 (d, J = 14,1 Hz, 1 H), 3,09 (s, 3 H), 3,03 (dd, J = 15,4, 10,4 Hz, 1 H), 2,79 (dt, J = 17,0, 3,5, 3,5 Hz, 1 H), 2,69 (ddd, J = 17,0, 10,7, 6,3 Hz, 1 H), 2,44-2,36 (m, 1 H), 2,24-2,12 (m, 2 H), 2,09 (ddd, J= 15,5, 9,6, 2,3 Hz, 1 H), 1,97 (dt, J = 13,6, 3,6, 3,6 Hz, 1 H), 1,91-1,80 (m, 4 H), 1,80-1,66 (m, 3 H), 1,38 (td, J = 12,3, 12,3, 3,5 Hz, 1 H), 1,33 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,95 (d, J= 6,8 Hz, 3 H); [α]_D (24°C, c = 0,0103 g/ml, DCM) = - 86,07°; p.f. 222,6 - 226,0°C; FT-IR (KBr): 3230 (b), 2931 (b), 1688 (s), 1598 (s), 1570 (s), 1505 (s), 1435 (s), 1384 (s), 1335 (s), 1307 (s), 1259 (s), 1155 (s), 1113 (s), 877 (s), 736 (s) cm⁻¹; Anál. calc. para C₃₃H₄₁CIN₂O₅S: C, 64,64; H, 6,74; N, 4,57; Cl, 5,78; S, 5,23. Hallado: C, 64,71; H, 6,81; N, 4,65; Cl, 5,81; S, 5,11; HRMS (ESI) m/z 613,2493 [M + H]⁺ (C₃₃H₄₁CIN₂O₅S requiere 613,2503).

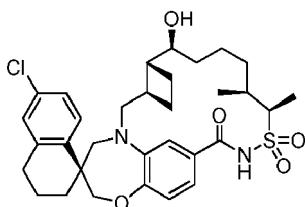
Se concentraron las aguas madre a presión reducida y la purificación adicional del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (200 g de SiO₂, el 10% y del 10% al 45% y el 45% de EtOA/Hex con el 0,3% de AcOH, elución en gradiente) proporcionó producto puro adicional (3,1 g, 5,1 mmol, 2,6%) como un sólido blanquecino.

- 5 EJEMPLO 5. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-METOXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



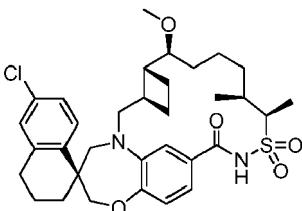
- 10 A una disolución de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2h,15'h-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraacyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 3; 34 mg; 0,057 mmol) en THF enfriada hasta 0°C se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral; 22,70 mg, 0,567 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 20 min y luego se añadió MeI (0,018 ml, 0,284 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, luego se extinguío con NH₄Cl acuoso y se diluyó con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación del material bruto mediante cromatografía en columna eluyendo con el 10-40% de EtOAc (que contenía el 0,3% de AcOH)/heptanos proporcionó 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-6-cloro-7'-metoxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2h,15'h-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraacyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (34 mg, 0,054 mmol, rendimiento del 95%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,29 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,2, 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,01 (dd, J=1,6, 7,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,90 - 5,80 (m, 1H), 5,54 (t, J=10,2 Hz, 1H), 4,14 - 4,04 (m, 3H), 3,87 - 3,79 (m, 2H), 3,73 (d, J=14,7 Hz, 1H), 3,32 (d, J=14,5 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 2H), 2,62 (t, J=10,6 Hz, 1H), 2,55 - 2,44 (m, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,10 - 1,97 (m, 4H), 1,97 - 1,80 (m, 4H), 1,75 (dd, J=8,9, 18,7 Hz, 1H), 1,48 (d, J=7,4 Hz, 3H), 1,43 (s. a., 1H), 1,08 (d, J=6,5 Hz, 3H). EM (ESI, ión positivo) m/z 613,3 (M+H)⁺.
- 15
- 20
- 25

- EJEMPLO 6. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA



- 30 Se agitó una mezcla de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2h,15'h-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraacyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 2, 7,5 mg, 0,013 mmol) y óxido de platino (IV) (2,84 mg, 0,013 mmol) en EtOAc (1,536 ml) bajo una atmósfera de H₂ (globo) a temperatura ambiente durante 45 min. Luego se filtró la mezcla de reacción a través de un filtro de jeringa. Se purificó el material bruto mediante cromatografía a través de una columna de gel de SiO₂ preempaquetada Redi-Sep® (4 g), eluyendo con del 15% al 50% de EtOAc (que contenía el 0,3% de AcOH)/heptanos, para proporcionar el producto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,24 (s. a., 1H), 7,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=2,0, 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,05 (ddd, J=1,2, 7,2, 14,3 Hz, 1H), 3,82 (d, J=15,3 Hz, 1H), 3,74-3,69 (s. a., 1H), 3,68 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,23 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,06 (dd, J=7,3, 15,4 Hz, 1H), 2,84 - 2,68 (m, 2H), 2,38 (d, J=3,5 Hz, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 3H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,74 - 1,56 (m, 4H), 1,47 (d, J=12,1 Hz, 2H), 1,40 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,32 - 1,26 (m, 2H), 1,23 - 1,15 (m, 2H), 1,00 (d, J=6,8 Hz, 3H). EM (ESI, ión positivo) m/z 601,2 (M+H)⁺.
- 35
- 40
- 45

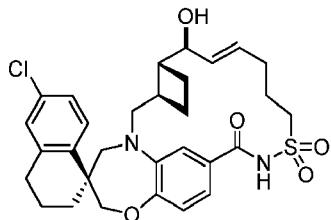
- EJEMPLO 7. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-METOXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA



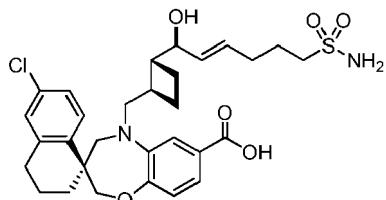
Se sintetizó el compuesto del título a partir de una mezcla de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-chloro-7'-metoxi-11',12'-dimethyl-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-

5 [20]oxa[13]tia[1,14]diazatetracyclo[14.7.2.0^3,6.0^19,24]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 4) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 6. ¹H-RMN (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,14 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J=1,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, J=2,0, 8,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,07 (ddd, J=1,2, 7,1, 14,2 Hz, 1H), 3,81 (dd, J=2,0, 15,2 Hz, 1H), 3,68 (d, J=14,2 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,22 (dd, J=9,0, 14,4 Hz, 1H), 3,03 (dd, J=8,6, 15,4 Hz, 1H), 2,83 - 2,69 (m, 2H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,41 - 2,32 (m, 1H), 2,07 - 2,01 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 2H), 1,88 - 1,77 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,68 - 1,58 (m, 2H), 1,53 - 1,46 (m, 2H), 1,45 - 1,42 (m, 1H), 1,40 (d, J=7,1 Hz, 3H), 1,29 (s. a., 1H), 1,25 - 1,21 (m, 2H), 1,20 - 1,10 (m, 2H), 0,99 (d, J=6,8 Hz, 3H). EM (ESI, ión positivo) m/z 615,1 (M+H)⁺.

10 EJEMPLO 8. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-CLORO-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-
15 SPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACYCLO[14.7.2.0^3,6.0^19,24]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



20 ETAPA 1: ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-HIDROXI-6-SULFAMOILHEX-2-EN-1-IL)(CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO



25 A un matraz de 100 ml se le añadieron ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (producto intermedio AA12A; 500 mg, 0,980 mmol), pent-4-eno-1-sulfonamida (producto intermedio EE19; 878 mg, 5,88 mmol) y DCE (14 ml). Se burbujeó la disolución con argón durante 15 min, momento en el cual se añadió Hoveyda-Grubbs II (61,4 mg, 0,098 mmol) como una disolución de 0,2 ml en DCE a ta. Se agitó la mezcla a ta y se burbujeó con argón (se ventiló el vial) durante 2 h. Luego se burbujeó la mezcla de reacción con aire durante 5 min y se filtró para separar el homodímero de sulfonamida insoluble. Se purificó el producto bruto en un dispositivo CombiFlash® (columna de SiO₂ gold de 24 g), eluyendo con el 50% - 90% de EtOAc en heptanos + el 0,2% de AcOH, para dar ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxi-6-sulfamoilhex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-
30 espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (439 mg, 0,745 mmol, rendimiento del 76%) como un sólido blanco.

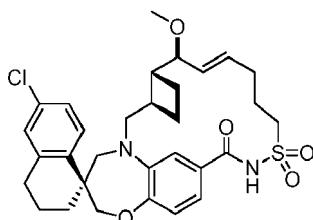
ETAPA 2: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-CLORO-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-
40 SPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACYCLO[14.7.2.0^3,6.0^19,24]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

45 A un matraz de 1 l que contenía ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxi-6-sulfamoilhex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (de la etapa 1, 439 mg, 0,745 mmol), el cual se secó previamente mediante destilación azeotrópica dos veces con 10 ml de tolueno, se le añadieron N,N-dimetilpiridin-4-amina (155 mg, 1,267 mmol) y 400 ml de DCM. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C, momento en el cual se añadió lentamente clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

(286 mg, 1,490 mmol). Luego se agitó la reacción a ta durante 18 h. Se extinguío la mezcla con 200 ml de HCl 1 N y se extrajo con 600 ml de EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria. Se purificó el producto bruto en un dispositivo Combiflash® (columna de SiO₂ gold de 24 g), eluyendo con el 30% - 70% de EtOAc en heptanos, para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,75 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=2,9, 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,00 (dd, J=1,7, 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J=2,2 Hz, 1H), 5,95 - 5,86 (m, 1H), 5,70 (dd, J=8,8, 15,9 Hz, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 4,22 (dd, J=4,4, 8,6 Hz, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 3H), 4,14 - 4,05 (m, 3H), 3,84 (d, J=15,2 Hz, 1H), 3,68 (d, J=15,2 Hz, 1H), 3,09 (dd, J=8,3, 15,9 Hz, 1H), 2,87 - 2,74 (m, 2H), 2,45 - 2,30 (m, 3H), 2,14 - 1,88 (m, 5H), 1,86 - 1,69 (m, 4H). m/z (ESI, ión positivo) 571,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 9. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-CLORO-7'-METOXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

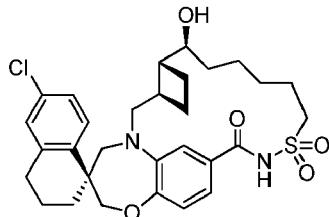


A un matraz de 100 ml se le añadieron 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-cloro-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetracyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 8, 138 mg, 0,242 mmol), THF (10 ml) e hidruro de sodio (29,0 mg, 1,208 mmol). Se agitó la reacción a ta durante 15 min, momento en el cual se añadió Mel (0,092 ml, 1,480 mmol). Se agitó la reacción a ta durante 2 h, momento en el cual se añadieron hidruro de sodio (58,0 mg, 2,42 mmol) y Mel (0,092 ml, 1,480 mmol) adicionales y se agitó la reacción a ta durante 16 h adicionales. Se extinguió la reacción con 100 ml de NH₄Cl sat. y se extrajo con 400 ml de EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiró el disolvente mediante evaporación rotatoria. Se purificó el producto bruto en un dispositivo Combiflash® (columna de SiO₂ gold de 24 g), eluyendo con

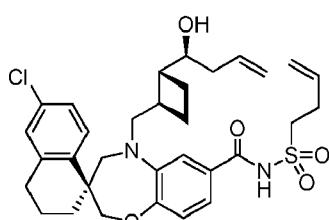
del 10% al 50% de EtOAc en heptanos, para dar 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-cloro-7'-metoxi-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetracyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (120 mg, 0,205 mmol, rendimiento del 85%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=2,2, 8,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 2H), 6,84 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,88 (ddd, J=5,2, 8,1, 15,1 Hz, 1H), 5,53 (dd, J=8,7, 15,4 Hz, 1H), 4,30 (ddd, J=4,8, 9,8, 15,0 Hz, 1H), 4,15 - 3,98 (m, 2H), 3,84 - 3,69 (m, 2H), 3,67 (dd, J=3,8, 8,7 Hz, 1H), 3,36 - 3,21 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,01 (dd, J=10,3, 15,2 Hz, 1H), 2,87 - 2,64 (m, 2H), 2,52 - 2,29 (m, 3H), 2,25 - 1,91 (m, 5H), 1,88 - 1,75 (m, 3H), 1,71 - 1,60 (m, 2H), 1,41 (t, J=12,4 Hz, 1H). m/z (ESI, ión positivo) 585,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 10. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA

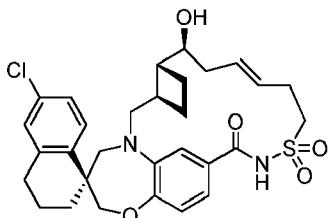


Etapa 1: (1'S)-N-(BUT-3-EN-1-ILSULFONIL)-6'-CLORO-5(((1R,2R)-2-(1-HIDROXIBUT-3-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA



Se añadió DMAP (0,830 g, 6,80 mmol) a una disolución de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (producto intermedio AA13A; 1,82 g, 3,78 mmol) y but-3-eno-1-sulfonamida (EE15; 1,873 g, 13,86 mmol) en DCM (140 ml), la cual se enfrió hasta 0°C. Se añadió EDC (1,303 g, 6,80 mmol) en porciones y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (400 ml), se lavó con disolución de HCl 1 N (2x5 ml), salmuera (3 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentró. Se cargó el residuo a una columna gold de ISCO de 80 g y se eluyó con del 0% al 15% de EtOAc (que contenía el 0,3% de AcOH)/Hex (que contenía el 0,3% de AcOH) para proporcionar el compuesto del título (2,09 g) como un sólido blanco. m/z (ESI, ión positivo) 599,0 (M+H)⁺.

ETAPA 2: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'E)-6-CLORO-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



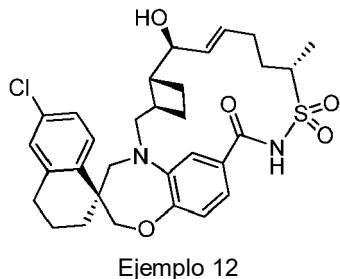
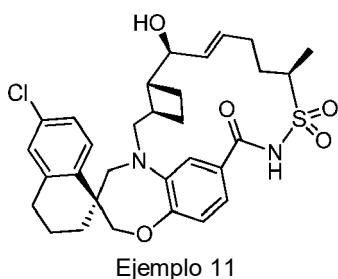
Se cargó un RBF de 1 l con (1'S)-N-(but-3-en-1-il-sulfonil)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-(1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (de la etapa 1, 1,02 g, 1,70 mmol) en tolueno (587 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min para disolver el material de partida sólido y luego se sometió a tres ciclos de evacuación/relleno con N₂. A la disolución homogénea se le añadió una disolución de Hoveyda-Grubbs II (0,213 g, 0,340 mmol) en tolueno (20 ml). Después de agitar la mezcla a 106°C bajo N₂ durante 75 min, se sopló aire durante 10 min para desactivar el catalizador y luego se concentró. Se cargó el residuo a una columna gold de ISCO de 330 g y se eluyó con del 0% al 25% de EtOAc (que contenía el 0,3% de AcOH)/Hex (que contenía el 0,3% de AcOH). El segundo pico era el compuesto del título (0,27 g) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 9,96 (s. a., 1H), 7,78-7,65 (m, 1H), 7,37 (dd, J=1,96, 8,22 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=2,35, 8,61 Hz, 1H), 7,10 (d, J=2,15 Hz, 1H), 7,04 (s. a., 1H), 6,98 (m, 1H), 5,66-5,47 (m, 2H), 4,23-4,09 (m, 2H), 3,98 (ddd, J=5,18, 10,56, 15,55 Hz, 1H), 3,86 (dd, J=3,81, 9,49 Hz, 1H), 3,64-3,49 (m, 2H), 3,38 (td, J=4,74, 15,36 Hz, 2H), 2,92 (s. a., 1H), 2,81 (s. a., 1H), 2,79-2,73 (m, 2H), 2,73-2,63 (m, 1H), 2,52 (d, J=12,72 Hz, 1H), 2,40-2,25 (m, 2H), 2,18 (d, J=8,22 Hz, 1H), 2,01-1,52 (m, 8H). m/z (ESI, ión positivo) 571,0 (M+H)⁺.

ETAPA 3: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA

Se agitó una mezcla de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'E)-6-cloro-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-ona (de la etapa 2, 0,112 g, 0,196 mmol) y óxido de platino (IV) (0,045 g, 0,196 mmol) en EtOAc (33 ml) bajo H₂ a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtró la mezcla a través de un filtro de jeringa para retirar el catalizador sólido y se concentró la disolución para proporcionar el compuesto del título (112 mg) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,93 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,09 (d, J=2,35 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,78-3,62 (m, 4H), 3,46-3,34 (m, 1H), 3,26 (d, J=14,28 Hz, 1H), 3,16 (dd, J=9,00, 15,26 Hz, 1H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,08-1,16 (m, 17H). m/z (ESI, ión positivo) 573,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 11. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA Y

EJEMPLO 12. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

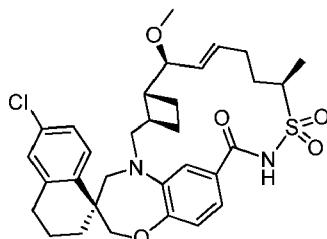


Se preparó el compuesto del título de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 2 usando una mezcla de (R)-hex-5-eno-sulfonamida (producto intermedio EE20) y de (S)-hex-5-eno-sulfonamida (producto intermedio EE202), y se aislaron los productos deseados, 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^3,6,0^19,24]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (el primer epímero que sale de la HPLC de fase inversa preparativa, ejemplo 11) y 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)-6-cloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^3,6,0^19,24]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (el segundo epímero que sale de la HPLC de fase inversa preparativa, ejemplo 12). La estructura de cocrystal del ejemplo 11 confirma que el grupo metilo en la posición 12 tiene una estereoquímica R.

13',13'-Dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^3,6,0^19,24]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,74 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=3,5, 11,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,89 - 5,81 (m, 1H), 5,73 (dd, J=7,4, 14,5 Hz, 1H), 4,22 (dd, J=3,5, 7,6 Hz, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 4,09 (d, J=2,0 Hz, 2H), 3,85 (d, J=15,1 Hz, 1H), 3,85 (d, J=15,3 Hz, 1H), 3,68 (d, J=14,1 Hz, 1H), 3,08 (dd, J=10,2, 15,1 Hz, 1H), 2,87 - 2,73 (m, 2H), 2,48 - 2,18 (m, 4H), 2,11 (d, J=13,7 Hz, 1H), 2,05 - 1,65 (m, 8H), 1,52 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,47 - 1,41 (m, 1H). m/z (ESI, ión positivo) 585,2 (M+H)⁺;

13',13'-Dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)-6-cloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^3,6,0^19,24]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,73 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=2,5, 8,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,12 - 7,10 (m, 1H), 7,05 (dd, J=1,8, 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,6 Hz, 1H), 5,93 - 5,83 (m, 1H), 5,65 (dd, J=5,5, 15,5 Hz, 1H), 4,12 (d, J=6,8 Hz, 2H), 4,06 (dd, J=4,1, 10,2 Hz, 1H), 3,91 (dd, J=6,3, 12,5 Hz, 1H), 3,67 - 3,55 (m, 2H), 3,53 - 3,46 (m, 1H), 3,29 - 3,08 (m, 1H), 2,88 - 2,70 (m, 2H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 2,49 - 2,31 (m, 2H), 1,98 - 1,91 (m, 3H), 1,99 - 1,89 (m, 4H), 1,86 - 1,73 (m, 4H), 1,49 (d, J=7,4 Hz, 3H). m/z (ESI, ión positivo) 585,2 (M+H)⁺.

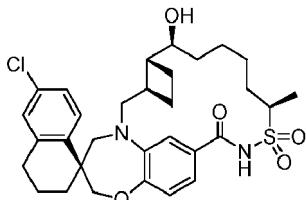
EJEMPLO 13. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-CLORO-7'-METOXI-12'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^3,6,0^19,24]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



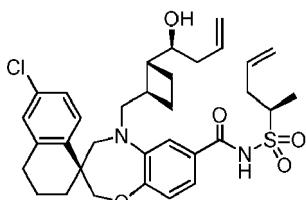
Se preparó el compuesto del título de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 4 usando 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^3,6,0^19,24]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 11), y se aisló el producto deseado, 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-7'-metoxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^3,6,0^19,24]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona, como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,75 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=1,8, 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, J=2,2, 7,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,92 - 5,84 (m, 1H), 5,58 (dd, J=9,0, 15,1 Hz, 1H), 4,85 - 4,85 (m, 1H), 4,20 (ddd, J=3,0, 6,7, 9,8 Hz, 1H), 4,08 (d, J=2,2 Hz, 2H), 3,86 (d, J=15,3 Hz, 1H), 3,73 (dd, J=2,9, 8,6 Hz, 1H), 3,67 (d, J=14,1 Hz, 1H), 3,26 - 3,23 (m, 3H), 3,08 (dd, J=10,3, 15,2 Hz, 1H), 2,88 - 2,72 (m, 2H), 2,54 - 2,25 (m, 4H), 2,12 (d, J=13,1 Hz, 1H), 1,99 - 1,71 (m, 7H), 1,53 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,50 - 1,40 (m, 1H). m/z (ESI, ión positivo) 599,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 14. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA

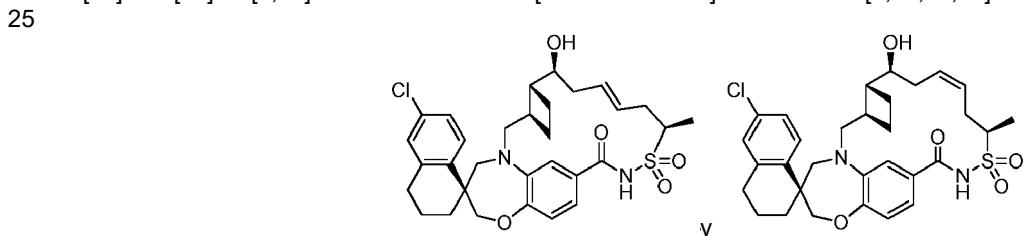


5 ETAPA 1: (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIBUT-3-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-N-((R)-PENT-4-EN-2-ILSULFONIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA



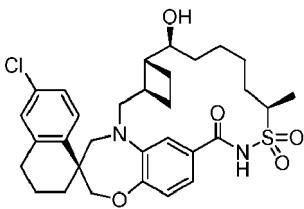
10 Se sintetizó el compuesto del título a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)methyl)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (producto intermedio AA13A; 166 mg, 0,344 mmol) y (R)-pent-4-eno-2-sulfonamida (producto intermedio EE17; 87 mg, 0,585 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 2, etapa 1. La purificación del material bruto proporcionó (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)methyl)-N-((R)-pent-4-en-2-ilsulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (134 mg, 0,219 mmol, rendimiento del 63,5%).

20 ETAPA 2. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA Y 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



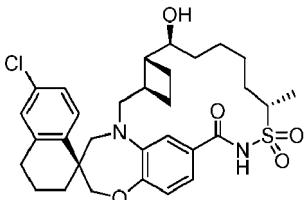
30 Se cargó un RBF de 500 ml con (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)methyl)-N-((R)-pent-4-en-2-ilsulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (134 mg, 0,219 mmol) en tolueno (146,00 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min para disolver el material de partida sólido y luego se sometió a tres ciclos de evacuación/relleno con N₂. A la disolución homogénea se le añadió una disolución de Hoveyda-Grubbs II (27,4 mg, 0,044 mmol) en tolueno (8 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 106°C bajo N₂ durante 80 min. Se injectó aire a través de la disolución durante 10 min para desactivar el catalizador, y luego se concentró la mezcla. Se absorbió el aceite oscuro bruto en un tapón de gel de SiO₂ y se purificó mediante cromatografía a través de una columna ISCO de 24 g, eluyendo con del 10% al 20% al 40% de EtOAc (que contenía el 0,3% de AcOH) en Hex a lo largo de 90 min para proporcionar una mezcla de los compuestos del título.

40 ETAPA 3: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA

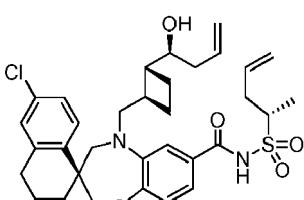


Se sintetizó el compuesto del título (94 mg, 0,160 mmol, rendimiento del 79%) a partir de una mezcla de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'R)-6-chloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24]}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-ona y 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'R)-6-chloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24]}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-ona (de la etapa 2, 119 mg, 0,203 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 6. ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 9,03 (s. a., 1H), 7,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=2,2, 8,2 Hz, 1H), 7,10 (s. a., 1H), 7,09 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,86 (td, J=5,3, 6,8 Hz, 1H), 3,74 (d, J=14,1 Hz, 1H), 3,70 (s. a., 1H), 3,65 (d, J=14,9 Hz, 1H), 3,25 (d, J=14,1 Hz, 1H), 3,13 (dd, J=8,2, 15,5 Hz, 1H), 2,85 - 2,68 (m, 2H), 2,44 (quin, J=8,8 Hz, 1H), 2,25 (ddd, J=5,5, 9,6, 17,8 Hz, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,89 (dt, J=5,0, 9,5 Hz, 2H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 1,76 - 1,68 (m, 2H), 1,68 - 1,60 (m, 4H), 1,60 - 1,50 (m, 3H), 1,48 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,46 - 1,35 (m, 2H). EM (ESI, ión positivo) m/z 587,1 (M+H)⁺.}}

EJEMPLO 15. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24]}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA}

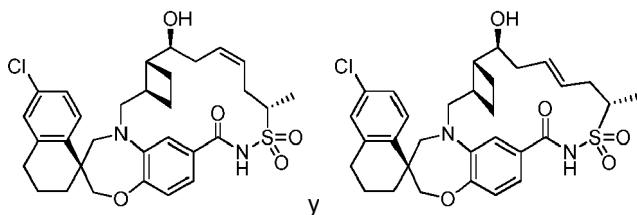


ETAPA 1: (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIBUT-3-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-N-((S)-PENT-4-EN-2-ILSULFONIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA



Se sintetizó el compuesto del título a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (producto intermedio AA13A; 15 mg, 0,031 mmol) y (S)-pent-4-eno-2-sulfonamida (producto intermedio EE172; 5,6 mg, 0,037 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 2, etapa 1. La purificación del material bruto proporcionó (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)metil)-N-((S)-pent-4-en-2-ilsulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (19 mg, 0,031 mmol).

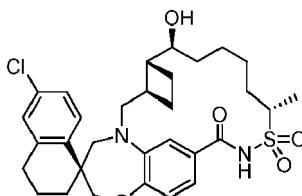
ETAPA 2: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24]}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA Y 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24]}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA}}



Se sintetizó el compuesto del título a partir de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)metil)-N-((S)-pent-4-en-2-ilsulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (de la etapa 1, 42,5 mg, 0,067 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 14, etapa 2.

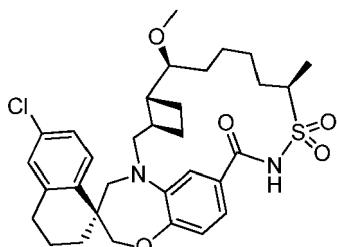
La purificación mediante cromatografía a través de una columna ISCO de 24 g, eluyendo con del 10% al 20% al 40% de EtOAc (que contenía el 0,3% de AcOH) en Hex a lo largo de 90 min. seguido por una segunda purificación a través de una columna ISCO de 12 g, eluyendo con del 0% al 30% de EtOAc (que contenía el 0,3% de AcOH) en Hex, proporcionó 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'S)-6-cloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-ona como el primer isómero eluidio (13,4 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 34,3%) y se obtuvo 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'S)-6-cloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-ona como el segundo isómero eluidio (13,2 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 34,3%).

ETAPA 3: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA



Se sintetizó el compuesto del título (7,5 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 71%) a partir de una mezcla de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'S)-6-cloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-ona y 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'S)-6-cloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-ona (de la etapa 2, 10,8 mg, 0,018 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 6. ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 9,72 (s. a., 1H), 7,71 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (dd, J=2,4, 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 2H), 3,85 - 3,76 (m, 1H), 3,70 (d, J=15,1 Hz, 1H), 3,60 (s. a., 1H), 3,60 (d, J=13,9 Hz, 1H), 3,26 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 2,83 - 2,69 (m, 2H), 2,33 (quin, J=8,6 Hz, 1H), 2,12 (quin, J=8,2 Hz, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,84 - 1,71 (m, 5H), 1,71 - 1,64 (m, 2H), 1,64 - 1,52 (m, 3H), 1,49 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,52 - 1,43 (m, 2H), 1,38 - 1,28 (m, 2H). EM (ESI, ión positivo) m/z 587,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 16. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-CLORO-7'-METOXI-12'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA



Se agitó una mezcla de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-7'-metoxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 13; 5 mg, 8,34 μmol) y óxido de platino (IV) (0,379 mg, 1,67 μmol, Omega) en EtOAc (2,8 ml) bajo H₂ (globo) a ta durante 3 h, luego se filtró a través de Celite® para retirar el catalizador sólido, se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna Gemini™ Prep C18 de 5 μm; elución en gradiente del 40% al 95% de MeCN en H₂O, en el que ambos disolventes contenían el 0,1% de TFA, procedimiento de 30 min) para dar

13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-cloro-7'-metoxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}]]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-ona (4,4 mg, 7,32 μ mol). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 2H), 6,93 (d, J=9,1 Hz, 2H), 4,14 - 4,03 (m, 3H), 3,83 (d, J=14,7 Hz, 1H), 3,69 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,33 - 3,29 (m, 3H superposición con disolvente), 5 3,23 (d, J=14,5 Hz, 1H), 3,06 (dd, J=9,1, 15,4 Hz, 1H), 2,85 - 2,71 (m, 2H), 2,62 (d, J=8,2 Hz, 1H), 2,36 (t, J=8,5 Hz, 1H), 2,10 - 1,84 (m, 5H), 1,84 - 1,56 (m, 6H), 1,55 - 1,40 (m, 6H), 1,38 - 1,24 (m, 3H). m/z (ESI, ión positivo) 601,2 (M+H)⁺.}

EJEMPLO 17. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

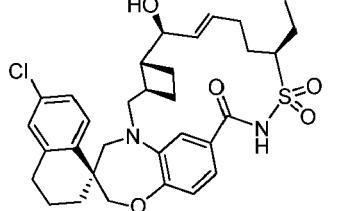
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}]]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA,}

EJEMPLO 18. 13',13'-DIÓXIDO (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,12'R)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

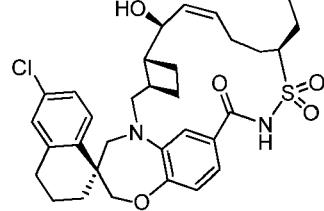
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}]]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA Y}

EJEMPLO 19. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

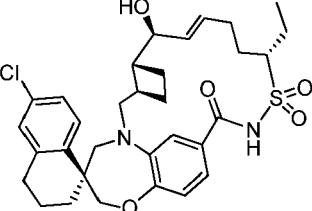
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}]]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA}



Ejemplo 17



Ejemplo 18



Ejemplo 19

Se preparó el compuesto del título de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 2 usando ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxialil)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'¹H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (producto intermedio AA11A) y una mezcla racémica de (R)-hept-6-eno-3-sulfonamida (producto intermedio EE21) y (S)-hept-6-eno-3-sulfonamida (producto intermedio EE212), y se aislaron los productos deseados, 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-espriro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}]]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 17) como el primer isómero principal eluido que sale de la HPLC de fase inversa preparativa, 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-espriro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}]]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 18) como el segundo isómero secundario eluido que sale de la HPLC de fase inversa preparativa, y 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-espriro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}]]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 19) como el tercer isómero principal eluido que sale de la HPLC de fase inversa preparativa.}}}

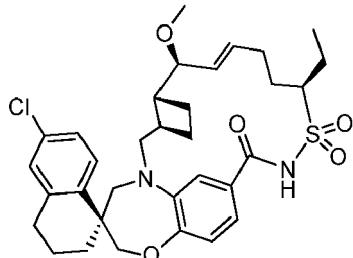
13',13'-Dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-espriro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}]]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 17): ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,75 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,00 (dd, J=1,8, 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,90 - 5,82 (m, 1H), 5,73 (dd, J=7,8, 15,1 Hz, 1H), 4,21 (dd, J=3,7, 7,8 Hz, 1H), 4,09 (dd, J=12,1, 14,7 Hz, 2H), 4,02 (dd, J=6,5, 13,5 Hz, 1H), 3,85 (d, J=15,1 Hz, 1H), 3,68 (d, J=14,1 Hz, 1H), 3,29 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,08 (dd, J=10,0, 15,3 Hz, 1H), 2,88 - 2,73 (m, 2H), 2,46 - 2,22 (m, 4H), 2,16 - 2,05 (m, 2H), 2,02 - 1,79 (m, 8H), 1,73 (dd, J=9,0, 17,6 Hz, 1H), 1,46 (t, J=12,6 Hz, 1H), 1,20 (t, J=7,5 Hz, 3H). m/z (ESI, ión positivo) 599,2 (M+H)⁺;}

13',13'-Dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-espriro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}]]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 18). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,75 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=2,0, 8,1 Hz, 1H), 6,97 - 6,92 (m, 2H), 5,62 - 5,55 (m, 2H), 4,49 (dd, J=3,5, 7,9 Hz, 1H), 4,09 (dd, J=12,5, 21,8 Hz, 2H), 3,88 (d, J=15,7 Hz, 1H), 3,71 (d, J=14,4 Hz, 1H), 3,62 (s. a., 1H), 2,87 - 2,74 (m, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 3H), 2,26 - 2,10 (m, 3H), 2,06 - 1,89 (m, 8H), 1,84 - 1,73 (m, 3H), 1,55 - 1,40 (m, 1H), 1,16 (t, J=7,5 Hz, 3H). m/z (ESI, ión positivo) 599,2 (M+H)⁺; y}

13',13'-Dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-espriro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}]]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 19): ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,74 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 6,95 (d, J=9,0 Hz, 1H), 5,92 (ddd, J=5,9, 14,7, 21,5 Hz, 1H), 5,66 (dd, J=6,1, 15,3 Hz, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 3H), 3,74 - 3,62 (m, 3H), 3,47 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,51 - 3,43 (m, 1H), 2,88 - 2,74 (m, 2H), 2,58 - 2,33 (m, 3H), 2,24 - 2,03 (m, 4H), 1,97 - 1,73 (m, 8H), 1,63 - 1,45 (m, 1H), 1,17 (t, J=7,5 Hz, 3H). m/z (ESI, ión positivo) 599,2 (M+H)⁺.}

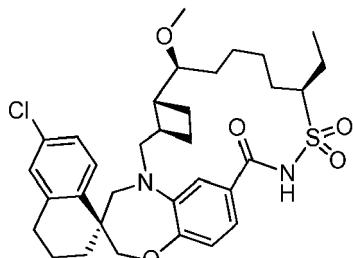
EJEMPLO 20. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-METOXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

5



Se preparó el compuesto del título de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 4 usando 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-
10 [20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 17), y se aisló el producto deseado, 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-metoxi-3,4-dihidro-2H,15'H-
15 espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,75 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, J=1,8, 8,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,94 - 5,85 (m, 1H), 5,58 (dd, J=8,9, 15,2 Hz, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 3H), 3,85 (d, J=14,9 Hz, 1H), 3,74 (dd, J=3,9, 9,0 Hz, 1H), 3,68 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,22 - 3,04 (m, 1H), 2,88 - 2,73 (m, 2H), 2,54 - 2,39 (m, 2H), 2,33 (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,12 (cd, J=7,3, 14,4 Hz, 2H), 2,02 - 1,69 (m, 10H), 1,45 (t, J=12,0 Hz, 1H), 1,21 (t, J=7,5 Hz, 3H). m/z (ESI, ión positivo) 613,2 (M+H)⁺.

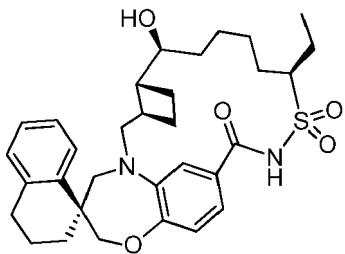
EJEMPLO 21. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-METOXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-
ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA



25 Se preparó el compuesto del título de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 6 usando 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-metoxi-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 20), y se aislaron los productos deseados, 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-metoxi-3,4-dihidro-2H,15'H-
30 espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-ona. ¹H-RMN
(500 MHz, CD₃OD) δ 7,76 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J=2,0, 8,3
Hz, 1H), 7,00 (d, J=1,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,11 (ddd, J=2,9, 12,0, 14,2 Hz, 2H), 3,88 - 3,81 (m, 2H),
3,69 (d, J=14,2 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,12 (dd, J=8,1, 14,9 Hz, 1H), 2,86 - 2,74 (m, 2H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,35 (t,
J=7,7 Hz, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 2,01 - 1,85 (m, 5H), 1,82 - 1,63 (m, 4H), 1,47 (s. a., 5H), 1,42 - 1,24 (m, 4H), 1,18
35 (t, J=7,6 Hz, 3H). m/z (ESI, ión positivo) 615,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 22. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-12'-ETIL-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-
ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA

40

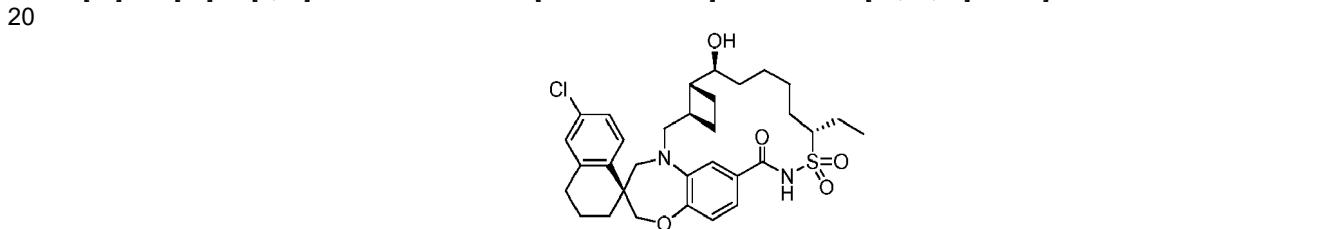


Se agitó una mezcla de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24]}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona}

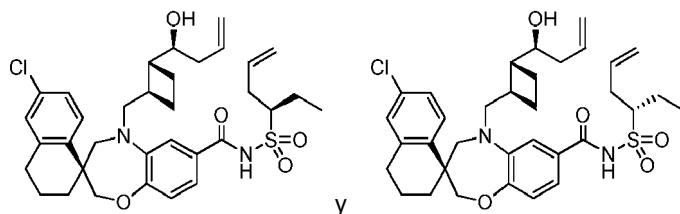
(ejemplo 18; 5,2 mg, 8,68 µmol) y paladio al 10% en peso (base seca) sobre carbono activado, húmedo (4,6 mg, 4,34 µmol) en una razón 1:1 de EtOAc:EtOH (3,0 ml) bajo H₂ a t a durante la noche, luego se filtró a través de Celite® para retirar el catalizador sólido. Se concentró la fase orgánica y se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna Gemini™ Prep C18 de 5 µm; elución en gradiente del 40% al 95% de MeCN en H₂O, en el que ambos disolventes contenían el 0,1% de TFA, procedimiento de 30 min) para dar 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24]}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-ona (1,9 mg, 3,35 µmol). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,77 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,21 - 7,02 (m, 4H), 6,97 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J=2,2 Hz, 1H), 4,13 (dd, J=12,1, 22,7 Hz, 2H), 3,92 - 3,80 (m, 2H), 3,76 - 3,70 (m, 2H), 3,13 (dd, J=8,8, 19,2 Hz, 1H), 2,87 - 2,75 (m, 2H), 2,44 - 2,29 (m, 2H), 2,15 - 2,04 (m, 2H), 1,99 - 1,37 (m, 17H), 1,18 (t, J=7,6 Hz, 3H). m/z (ESI, ión positivo) 567,2 (M+H)⁺.}

EJEMPLO 23. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,12'S)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24]}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA}



ETAPA 1: (S)-6'-CLORO-N-((R)-HEX-5-EN-3-ILSULFONIL)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIBUT-3-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA Y (S)-6'-CLORO-N-((S)-HEX-5-EN-3-ILSULFONIL)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIBUT-3-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA

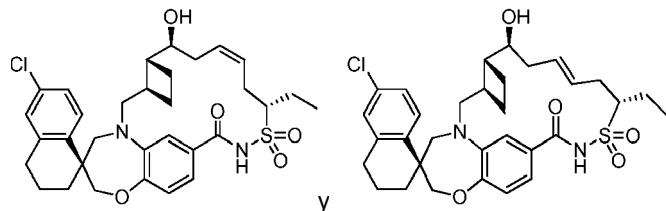


Se sintetizaron los compuestos del título a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (producto intermedio AA13A; 224 mg, 0,465 mmol) y una mezcla racémica de (R)-hex-5-eno-3-sulfonamida (producto intermedio EE18) y (S)-hex-5-eno-3-sulfonamida (producto intermedio EE182; 167 mg, 1,023 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 2, etapa 1. La purificación del material bruto proporcionó una mezcla de (S)-6'-cloro-N-((R)-hex-5-en-3-ilsulfonil)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida y (S)-6'-cloro-N-((S)-hex-5-en-3-ilsulfonil)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (235 mg, 0,375 mmol, rendimiento del 81%).

ETAPA 2. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'S)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

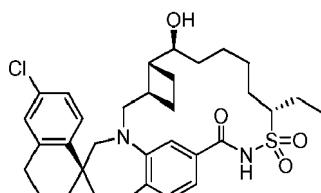
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24]}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA Y 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'S)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-}

**ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA**



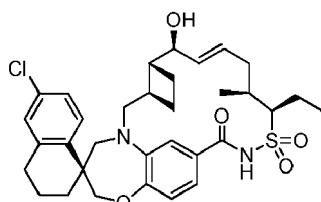
5 Se sintetizó el compuesto del título a partir de una mezcla de (S)-6'-cloro-N-((R)-hex-5-en-3-ilsulfonil)-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida y (S)-6'-cloro-N-((R)-hex-5-en-3-ilsulfonil)-5-(((1R,2R)-2-(S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (de la etapa 1, 235 mg, 0,375 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 14, etapa 2. Se sometió el material bruto a una primera purificación mediante cromatografía a través de una columna ISCO de 24 g, eluyendo con del 10% al 20% al 40% de EtOAc (que contenía el 0,3% de AcOH) en Hex a lo largo de 60 min para proporcionar una mezcla de los compuestos del título.

15 ETAPA 3: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'5,12'S)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA

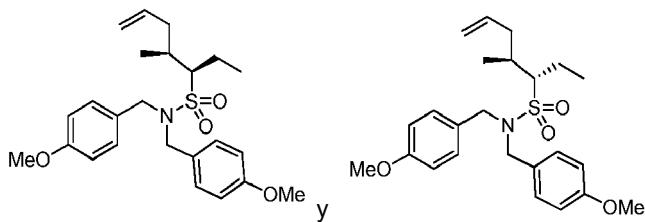


20 Se sintetizó el compuesto del título (6,3 mg, 0,010 mmol, rendimiento del 52,3%) a partir de una mezcla de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,12'S)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-ona y 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,12'S)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-ona (de la etapa 2, 12 mg, 0,020 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 6. ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 10,11 (s. a., 1H), 7,70 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=2,1, 8,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,06 (d, J=11,5 Hz, 1H), 3,99 (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,76 (d, J=15,5 Hz, 1H), 3,65 - 3,61 (m, 1H), 3,59 (d, J=14,1 Hz, 1H), 3,57 - 3,50 (m, 1H), 3,16 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,09 (dd, J=8,5, 15,2 Hz, 1H), 2,83 - 2,67 (m, 2H), 2,25 (quin, J=9,0 Hz, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 3H), 2,03 - 1,88 (m, 3H), 1,89 - 1,74 (m, 7H), 1,72 - 1,57 (m, 3H), 1,55 - 1,39 (m, 2H), 1,36 - 1,19 (m, 2H), 1,10 (t, J=7,4 Hz, 3H). EM (ESI, ión positivo) m/z 601,2 (M+H)⁺.

35 EJEMPLO 24. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

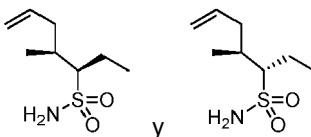


40 ETAPA 1: (3R,4S)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-4-METILHEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA Y (3S,4S)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-4-METILHEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA



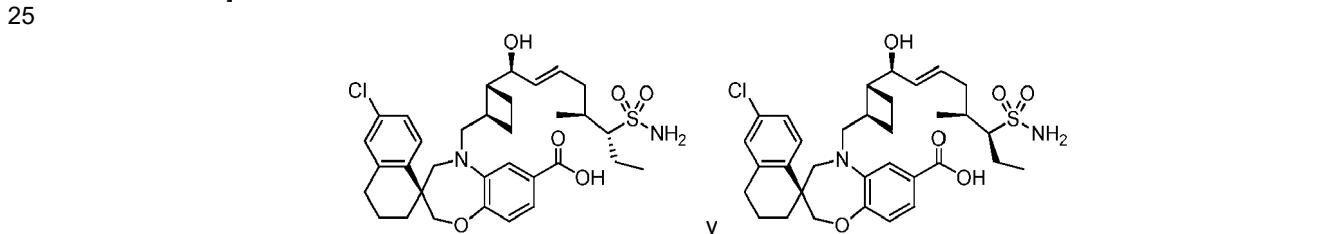
Se sintetizaron los compuestos del título a partir de N,N-bis(4-metoxibencil)propano-1-sulfonamida (producto intermedio EE14; 1512 mg, 4,16 mmol) y (R)-4-metilbencenosulfonato de pent-4-en-2-ilo (preparado según el procedimiento de Sigman, M. S. et al.; J. Am. Chem. Soc., 2012, 134(28), 11408-11411; 1999 mg, 8,32 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, etapa 1. Se obtuvieron (3R,4S)-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metilhept-6-eno-3-sulfonamida y (3S,4S)-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metilhept-6-eno-3-sulfonamida como una mezcla inseparable (335 mg, 0,776 mmol, rendimiento del 18,7%).

10 ETAPA 2: (3R,4S)-4-METILHEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA Y (3S,4S)-4-METILHEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA



15 Se sintetizaron los compuestos del título a partir de (3R,4S)-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metilhept-6-eno-3-sulfonamida y (3S,4S)-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metilhept-6-eno-3-sulfonamida (335 mg, 0,776 mmol, etapa 1) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, etapa 2. Se obtuvieron (3R,4S)-4-metilhept-6-eno-3-sulfonamida y (3S,4S)-4-metilhept-6-eno-3-sulfonamida como una mezcla inseparable (67,6 mg, 0,35 mmol, rendimiento del 45,5%).

20 ETAPA 3: ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-HIDROXI-5-METIL-6-SULFAMOLOCT-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO Y ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-HIDROXI-5-METIL-6-SULFAMOLOCT-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO



25 Se sintetizaron los compuestos del título a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (producto intermedio AA12A; 40 mg, 0,078 mmol) y una mezcla de (3R,4S)-4-metilhept-6-eno-3-sulfonamida y (3S,4S)-4-metilhept-6-eno-3-sulfonamida (67,6 mg, 0,35 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, etapa 3. Se llevó la mezcla de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoiloct-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico y ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoiloct-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (46 mg, 0,073 mmol, rendimiento del 92%) a la siguiente etapa.

30 ETAPA 4. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
40 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

45 Se sintetizó el compuesto del título a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoiloct-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico y ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoiloct-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (63 mg, 0,100 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, etapa 4. Se purificó el material bruto mediante cromatografía a través de una columna gold de ISCO de 12 g, eluyendo con el 10-40-50% de EtOAc (que contenía el 0,3% de AcOH) en Hex a lo largo de 24 min, para proporcionar 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona como el segundo isómero principal eluido. Volvió a purificarse este material mediante cromatografía a través de una columna gold de ISCO de 12 g, eluyendo con el 0-10% de acetona en DCM para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 0,033 mmol, rendimiento del 32,7%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,33 (s, a., 1H), 7,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 3H), 5,86 (ddd, J=3,9, 9,0, 15,1 Hz, 1H), 5,71 (dd, J=8,2, 15,1 Hz, 1H), 4,22 (dd, J=3,9, 8,2 Hz, 1H), 4,09 - 4,08 (m, 2H), 3,98 (ddd, J=1,2, 3,7, 8,8 Hz, 1H), 3,82 (d, J=14,7 Hz, 1H), 3,69 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,25 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,04 (dd, J=9,5, 15,4 Hz, 1H), 2,85 - 2,69 (m, 2H), 2,41 (ddd, J=3,7, 9,8, 18,4 Hz, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 2,10 - 2,03 (m, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 3H), 1,90 - 1,74 (m, 5H), 1,67 (quin, J=9,5 Hz, 2H), 1,45 - 1,34 (m, 1H), 1,27 (t, J=7,4 Hz, 3H), 1,02 (d, J=6,8 Hz, 3H). EM (ESI, ión positivo) m/z 613,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 25. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-METOXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

Se sintetizó el compuesto del título a partir de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-

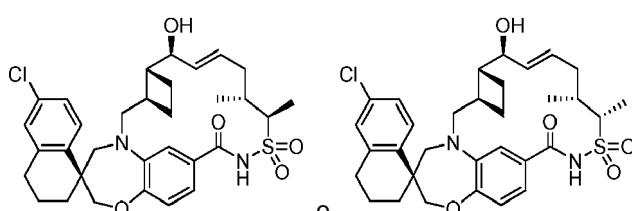
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 24; 10 mg, 0,016 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 4. La purificación del material bruto mediante cromatografía en columna eluyendo con el 10-40% de EtOAc (que contenía el 0,3% de AcOH) en heptanos proporcionó 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-metoxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona

(7,3 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 71,4%). ¹H-RMN (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,13 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,84 (ddd, J=3,4, 9,6, 15,1 Hz, 1H), 5,51 (dd, J=9,0, 15,2 Hz, 1H), 4,11 - 4,06 (m, 2H), 4,04 - 4,00 (m, 1H), 3,82 (d, J=15,4 Hz, 1H), 3,69 (d, J=14,2 Hz, 1H), 3,64 (dd, J=3,3, 9,2 Hz, 1H), 3,25 (d, J=14,2 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,03 (dd, J=10,1, 15,3 Hz, 1H), 2,84 - 2,69 (m, 2H), 2,44 (ddd, J=3,2, 9,8, 18,6 Hz, 1H), 2,33 (quin, J=8,8 Hz, 1H), 2,28 - 2,21 (m, 1H), 2,15 - 2,09 (m, 1H), 2,09 - 2,02 (m, 2H), 2,01 - 1,90 (m, 3H), 1,90 - 1,73 (m, 4H), 1,72 - 1,61 (m, 1H), 1,39 (t, J=12,6 Hz, 1H), 1,28 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,02 (d, J=6,8 Hz, 3H). EM (ESI, ión positivo) m/z 627,1 (M+H)⁺.

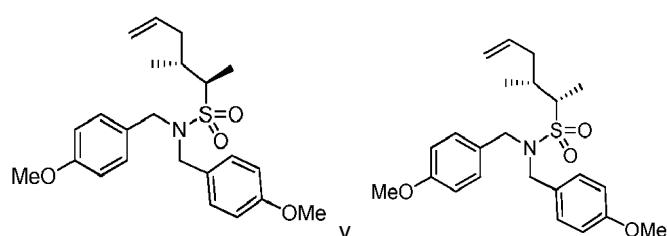
EJEMPLO 26. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



ETAPA 1: (2R,3R)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA Y (2S,3R)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA



- Se sometió N,N-bis(4-metoxibencil)etanosulfonamida (producto intermedio EE13; 1030 mg, 2,95 mmol) a destilación azeotrópica en tolueno a vacío durante 2 h. Bajo argón, se añadió THF y se enfrió la disolución hasta -78°C. Luego se añadió disolución de N-butil-litio (2,5 M en Hex, 1,533 ml, 3,83 mmol) y se agitó la mezcla a -78°C durante 60 min.
- 5 Se añadió (S)-4-metilbencenosulfonato de pent-4-en-2-ilo (preparado según el procedimiento de Sigman, M. S. et al., J. Am. Chem. Soc., 2012, 134(28), 11408-11411; 1417 mg, 5,90 mmol) como una disolución en 3 ml. Luego se añadió THF. Tras 5 min se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche bajo argón. Se extinguió la mezcla con NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se inyectó el material bruto en un cartucho de gel de SiO₂ y se purificó mediante cromatografía a través de una columna ISCO de 40 g, eluyendo con del 5% al 10% al 20% al 40% de EtOAc en Hex, para proporcionar una mezcla 2,3:1 de los compuestos del título (420 mg, 1,00 mmol, rendimiento del 34,1%).
- 10

ETAPA 2: (2R,3R)-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA Y (2S,3R)-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA

- 15
-
- A una disolución de (2R,3R)-N,N-bis(4-metoxibencil)-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida y (2S,3R)-N,N-bis(4-metoxibencil)-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida (mezcla 2,3:1 de diastereómeros; 420 mg, 1,00 mmol) y anisol (1,093 ml, 10,06 mmol) en DCM (5,029 ml) a temperatura ambiente se le añadió lentamente ácido trifluoroacético (2,99 ml, 40,2 mmol). Tras agitar durante la noche, se concentró la mezcla. Se diluyó el residuo con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., se sometió a reextracción con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en una columna gold de ISCO de 24 g eluyendo con un gradiente del 0-50% de EtOAc en Hex, para proporcionar una mezcla 2,3:1 de los compuestos del título (153 mg, 0,863 mmol, rendimiento del 86%).
- 20

- 25 ETAPA 3: ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,6R,E)-1-HIDROXI-5-METIL-6-SULFAMOILHEPT-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO Y ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,6S,E)-1-HIDROXI-5-METIL-6-SULFAMOILHEPT-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO
- 30

-
- 35 Se cargó un vial con ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (producto intermedio AA12A; 75 mg, 0,147 mmol) y una mezcla 2,3:1 de (2R,3R)-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida y (2S,3R)-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida (153 mg, 0,863 mmol) en 1,2-DCE (2,101 ml). Se burbujeó la disolución con argón, luego se añadió Hoveyda-Grubbs II (9,21 mg, 0,015 mmol) como una disolución en 1 ml de 1,2-DCE a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante (burbujeando con argón y ventilando el vial) a temperatura ambiente. Tras 2 h se burbujeó la mezcla de reacción con aire durante 5 min y se filtró para separar el homodímero de sulfonamida insoluble. Se inyectó directamente el filtrado en una columna gold de ISCO de 12 g, y se purificó elución con el 0-20-50-100% de EtOAc en Hex a lo largo de 16 min para dar una mezcla de los compuestos del título (74 mg, 0,120 mmol, rendimiento del 82%).
- 40

- 45 ETAPA 4. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA
- 50

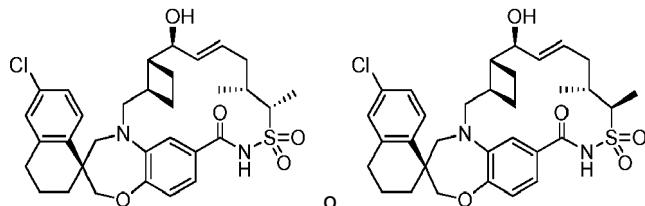
- 55 Se añadió N,N-dimetilpiridin-4-amina (24,90 mg, 0,204 mmol) a una disolución de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,6R,E)-1-hidroxihex-5-metil-6-sulfamoylhept-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico y ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,6S,E)-1-hidroxihex-5-metil-6-sulfamoylhept-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-

naftaleno]-7-carboxílico (74 mg, 0,120 mmol) (previamente sometida a destilación azeotrópica con 2,0 ml de PhMe durante 3 h) en DCM (59,900 ml) a 0°C. Luego se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (46,0 mg, 0,240 mmol) lentamente en porciones y se agitó la mezcla resultante mientras se dejaba calentar hasta temperatura ambiente durante 15 h. Se lavó la mezcla con HCl 1 N y salmuera, se sometió la fase acuosa a reextracción con EtOAc, y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio anhídrico, luego se concentraron. Se purificó el material bruto mediante cromatografía a través de una columna gold de ISCO de 12 g, eluyendo con el 10-40-50% de EtOAc (que contenía el 0,3% de AcOH) en Hex a lo largo de 24 min, para proporcionar 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona o 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona como el primer isómero principal eluido (19,5 mg, 0,033 mmol, rendimiento del 27,1%, pureza del 90%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,31 (s. a., 1H), 7,65 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,62 (s. a., 1H), 7,14 (dd, J=2,4, 8,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,93 (dd, J=2,0, 8,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,66 (dd, J=3,7, 15,8 Hz, 1H), 5,58 - 5,45 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,15 - 4,08 (m, 2H), 3,87 (s. a., 1H), 3,74 (d, J=13,9 Hz, 1H), 3,33 (d, J=14,1 Hz, 1H), 3,11 (d, J=13,9 Hz, 1H), 2,79 - 2,69 (m, 2H), 2,57 - 2,39 (m, 2H), 2,06 - 1,92 (m, 2H), 1,91 - 1,81 (m, 4H), 1,80 - 1,73 (m, 4H), 1,71 - 1,55 (m, 2H), 1,41 (d, J=7,4 Hz, 3H), 1,04 (d, J=6,7 Hz, 3H). EM (ESI, ión positivo) m/z 599,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 27. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

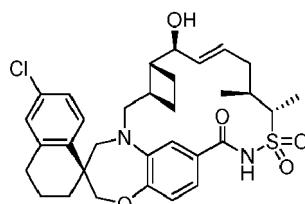
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



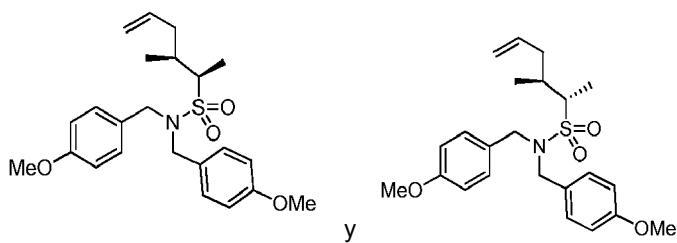
Se sintetizó el compuesto del título como se describió para el ejemplo 26, etapa 4. Se aisló 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona o 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona como el segundo isómero secundario eluido (11,5 mg, 0,019 mmol, rendimiento del 16,0%, pureza del 95%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 9,08 - 8,57 (m, 1H), 7,72 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,3, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,03 (ddd, J=5,3, 8,2, 15,7 Hz, 1H), 5,76 (dd, J=7,8, 15,7 Hz, 1H), 4,20 (dd, J=3,2, 7,9 Hz, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 3H), 3,78 - 3,63 (m, 2H), 3,29 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,12 (dd, J=9,9, 15,4 Hz, 1H), 2,85 - 2,68 (m, 2H), 2,62 (s. a., 1H), 2,55 - 2,42 (m, 1H), 2,36 (dq, J=3,2, 9,2 Hz, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 3H), 1,90 (dd, J=4,1, 9,2 Hz, 1H), 1,87 - 1,74 (m, 3H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,46 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,46 - 1,39 (m, 1H), 1,07 (d, J=7,0 Hz, 3H). EM (ESI, ión positivo) m/z 599,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 28. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

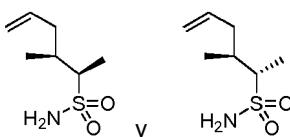


ETAPA 1: (2R,3S)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA Y (2S,3S)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA



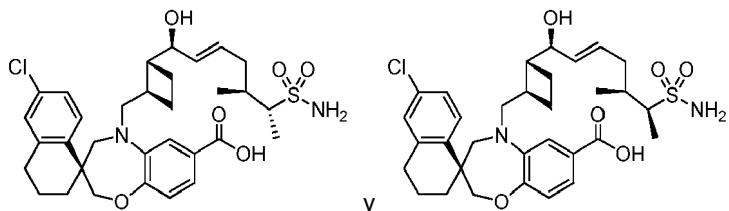
Se sintetizaron los compuestos del título a partir de N,N-bis(4-metoxibencil)ethanosulfonamida (producto intermedio EE13; 1148 mg, 3,29 mmol) y (R)-4-metilbencenosulfonato de pent-4-en-2-ilo (preparado según el procedimiento de Sigman, M. S. et al.; J. Am. Chem. Soc., 2012, 134(28), 11408-11411; 1579 mg, 6,57 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, etapa 1. Se obtuvieron (2R,3S)-N,N-bis(4-metoxibencil)-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida y (2S,3S)-N,N-bis(4-metoxibencil)-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida como una mezcla 2,4:1 (539 mg, 1,29 mmol, rendimiento del 39,3%).

10 ETAPA 2: (2R,3S)-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA Y (2S,3S)-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA



15 Se sintetizaron los compuestos del título a partir de (2R,3S)-N,N-bis(4-metoxibencil)-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida y (2S,3S)-N,N-bis(4-metoxibencil)-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida (539 mg; 1,29 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, etapa 2. Se obtuvieron (2R,3S)-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida y (2S,3S)-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida como una mezcla 2,3:1 (203 mg, 1,15 mmol, rendimiento del 89%).

20 ETAPA 3: ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-HIDROXI-5-METIL-6-SULFAMOILHEPT-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO Y ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-HIDROXI-5-METIL-6-SULFAMOILHEPT-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO



25 Se sintetizaron los compuestos del título a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (producto intermedio AA12A; 75 mg, 0,147 mmol) y una mezcla 2,3:1 de (2R,3S)-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida y (2S,3S)-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida (153 mg, 0,863 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, etapa 3. Se llevó la mezcla de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoilhept-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico y ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoilhept-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (73 mg, 0,118 mmol, rendimiento del 80%) a la siguiente etapa.

40 ETAPA 4. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

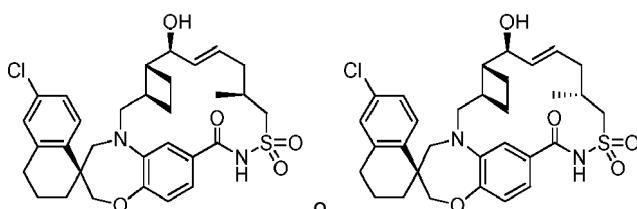
45 Se sintetizó el compuesto del título a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6R,E)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoilhept-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico y ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,6S,E)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoilhept-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (73 mg, 0,118 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, etapa 4. Se purificó el material bruto mediante cromatografía a través de una columna gold de ISCO de 12 g, eluyendo con el 10-40-50% de EtOAc (que contenía el 0,3% de AcOH) en Hex a lo largo de 24 min, para proporcionar 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona como el primer isómero secundario eluido. Volvió a purificarse este material a través de HPLC de fase inversa preparativa eluyendo con el 50-70% de MeCN (que contenía el 0,1% de TFA) en H₂O (que contenía el 0,1% de TFA) para proporcionar el compuesto del título (5,8 mg, 0,0097 mmol, rendimiento del 8,2%, pureza del 90%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,21 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J=2,1, 8,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,69 (s. a., 1H), 6,10 - 5,99 (m, 1H), 5,67 (dd, J=6,4, 15,4 Hz, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 4,11 (d, J=12,1 Hz, 1H), 4,06 (d, J=11,9 Hz, 1H), 3,84 - 3,74 (m, 1H), 3,76 (d, J=15,5 Hz, 1H), 3,65 (d, J=14,7 Hz, 1H), 3,44 (d, J=14,7 Hz, 1H), 3,33 - 3,20 (m, 1H), 2,86 - 2,70 (m, 2H), 2,60 - 2,48 (m, 2H), 2,31 - 2,20 (m, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 2H), 1,97 - 1,80 (m, 4H), 1,79 - 1,68 (m, 1H), 1,67 - 1,49 (m, 2H), 1,46 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,42 (s. a., 1H), 1,08 (d, J=7,0 Hz, 3H). EM (ESI, ión positivo) m/z 599,1 (M+H)⁺.

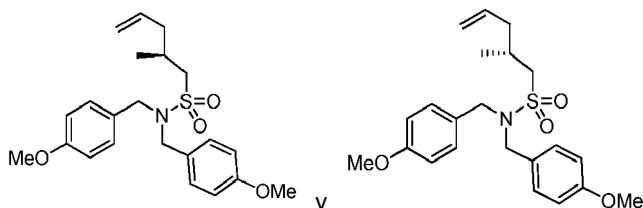
EJEMPLO 29. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

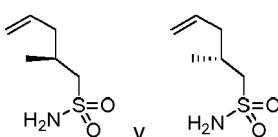


ETAPA 1: (S)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-2-METILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA Y (R)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-2-METILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA



Se sometió N,N-bis(4-metoxibencil)metanosulfonamida (producto intermedio EE12; 1,05 g, 3,13 mmol) a destilación azeotrópica en PhMe a vacío durante 12 h. Bajo argón, se añadió THF (21 ml) y se enfrió la disolución hasta -78°C. Luego se añadió disolución de butil-litio (2,5 M en Hex; 1,63 ml, 4,07 mmol) y se agitó la mezcla a -78°C durante 30 min. Se añadió 4-metilbencenosulfonato de pent-4-en-2-ilo (preparado según el procedimiento de Sigman, M. S. et al.; J. Am. Chem. Soc., 2012, 134(28), 11408-11411; 1,3 g, 5,41 mmol) como una disolución en 1,5 ml de THF. Tras completarse la adición se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El análisis de CL/EM mostró el 50% de conversión al producto deseado; la agitación prolongada durante 24 h adicionales no mejoró la conversión. Luego se extinguirió la mezcla con NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía a través de una columna ISCO de 24 g, eluyendo con del 10% al 20% al 60% de EtOAc en Hex, para proporcionar una mezcla racémica de (S)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida y (R)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida (408 mg, 1,01 mmol, rendimiento del 32%).

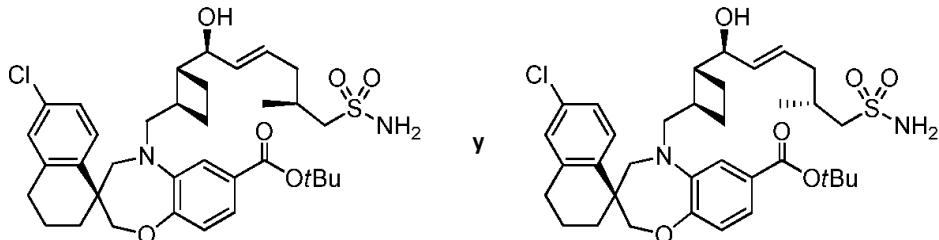
ETAPA 2: (S)-2-METILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA Y (R)-2-METILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA



Se sintetizaron los compuestos del título a partir de (S)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida y (R)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida (506 mg, 1,25 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, etapa 2. Se obtuvieron (S)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida y (R)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida como una mezcla racémica (152 mg, 0,93 mmol, rendimiento del 74%).

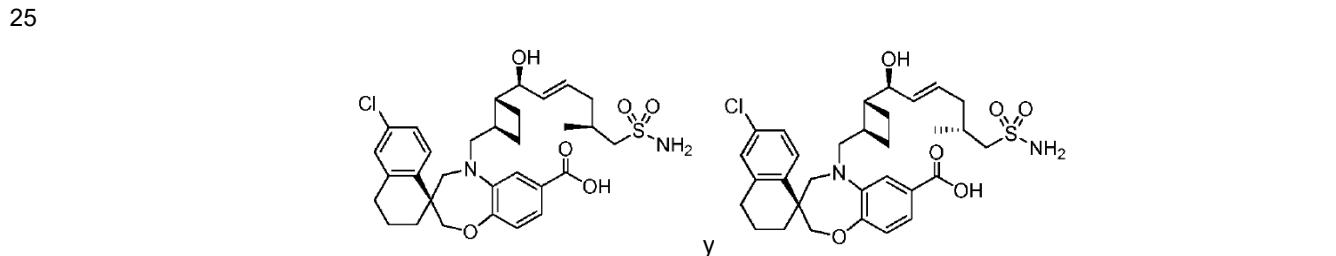
ETAPA 3: (1'S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-HIDROXI-5-METIL-6-SULFAMOILHEX-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-

CARBOXILATO DE TERC-BUTILO Y (1'S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-HIDROXI-5-METIL-6-SULFAMOILHEX-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXILATO DE TERC BUTILO



5 Se cargó un vial con ((S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de terc-butilo (producto intermedio AA12A, etapa 1B, primer isómero eluido; 120 mg, 0,212 mmol) y una mezcla racémica de (S)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida y (R)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida (156 mg, 0,954 mmol) en 1,2-DCE (3,028 ml). Se burbujeó la disolución con argón y se añadió Hoveyda-Grubbs II (13,28 mg, 0,021 mmol) como una disolución en 1,5 ml de 1,2-DCE a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla (burbujeando con argón y ventilando el vial) a temperatura ambiente durante 1,5 h (70% de conversión mediante análisis de CL/EM). Luego se burbujeó la mezcla de reacción con aire durante 5 min, se concentró y se inyectó directamente en una columna gold de ISCO de 24 g, y se purificó eluyendo con el 0-20-50-100% de EtOAc/Hex a lo largo de 16 min para dar una mezcla de (1'S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoilhex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de terc-butilo y (1'S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoilhex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de terc-butilo (63 mg, 0,096 mmol, rendimiento del 45,1%).

20 ETAPA 4: ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-HIDROXI-5-METIL-6-SULFAMOILHEX-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO Y ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-HIDROXI-5-METIL-6-SULFAMOILHEX-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO



30 A una mezcla sólida de (1'S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoilhex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de terc-butilo y (1'S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoilhex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxilato de terc-butilo (63 mg, 0,096 mmol) y LiOH monohidratado (0,013 ml, 0,478 mmol) se le añadió una mezcla 1:1 de dioxano/MeOH (1,911 ml). Se calentó la reacción hasta 70°C. No se observó prácticamente nada de reacción tras 1,5 h; se añadió H₂O (~0,4 ml) y se agitó la mezcla durante 40 h. Luego se extinguió la mezcla con HCl 1 N (1,0 ml), se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se llevó el material bruto obtenido a la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 ETAPA 5. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2,0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

45 Se sintetizó el compuesto del título a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoilhex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico y ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoilhex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (57 mg, 0,095 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, etapa 4. Se purificó el material bruto mediante cromatografía a través de una columna gold de ISCO de 12 g, eluyendo con el 10-40-50% de EtOAc (que contenía el 0,3% de AcOH) en

Hex a lo largo de 24 min, para proporcionar 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-cloro-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22']-

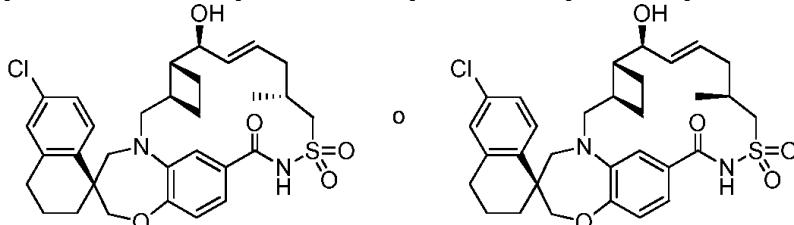
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona o 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona como el primer isómero secundario eluido (11 mg, 0,019 mmol, rendimiento del 19,9%, pureza del 90%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,41 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,50 (s. a., 1H), 7,15 (dd, J=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, J=2,0, 8,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,69 (dd, J=4,3, 15,8 Hz, 1H), 5,63 - 5,54 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,04 (d, J=15,3 Hz, 1H), 3,94 (dd, J=2,2, 5,2 Hz, 1H), 3,89 - 3,81 (m, 1H), 3,74 - 3,63 (m, 1H), 3,39 (d, J=15,3 Hz, 1H), 3,26 - 3,17 (m, 1H), 3,09 - 2,96 (m, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 2H), 2,57 - 2,41 (m, 2H), 2,16 (dd, J=6,5, 11,7 Hz, 1H), 1,92 - 1,76 (m, 6H), 1,75 - 1,63 (m, 3H), 1,62 - 1,41 (m, 2H), 1,19 (d, J=6,1 Hz, 3H). EM (ESI, ión positivo) m/z 585,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 30. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona o 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-cloro-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona



Se sintetizó el compuesto del título como se describió para el ejemplo 29, etapa 5. Se aisló 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22']-

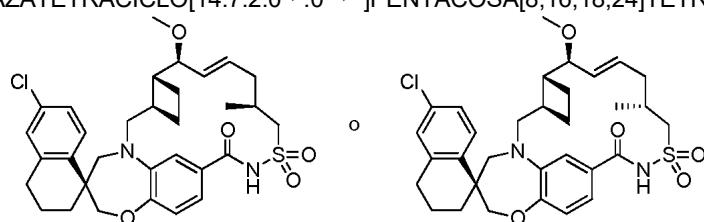
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona o 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-cloro-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona como el segundo isómero principal eluido (11,6 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 21,0%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,44 (s. a., 1H), 7,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,3, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,82 (ddd, J=5,1, 7,6, 15,1 Hz, 1H), 5,70 (dd, J=8,2, 15,3 Hz, 1H), 4,24 (dd, J=3,9, 12,3 Hz, 1H), 4,20 (dd, J=4,7, 8,8 Hz, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 2H), 3,82 (d, J=14,9 Hz, 1H), 3,69 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,25 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,05 (dd, J=9,6, 15,1 Hz, 1H), 2,98 (dd, J=8,0, 15,3 Hz, 1H), 2,84 - 2,67 (m, 2H), 2,41 (ddd, J=4,3, 9,8, 18,0 Hz, 1H), 2,36 - 2,28 (m, 1H), 2,24 (ddd, J=2,2, 7,9, 15,2 Hz, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,98 - 1,87 (m, 3H), 1,87 - 1,74 (m, 4H), 1,68 (dd, J=9,4, 18,8 Hz, 1H), 1,46 - 1,35 (m, 1H), 1,15 (d, J=6,5 Hz, 3H). EM (ESI, ión positivo) m/z 585,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 31. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-CLORO-7'-METOXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona o 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-CLORO-7'-METOXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona



Se sintetizó el compuesto del título a partir de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-cloro-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona o 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 29; 8,0 mg, 0,014 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 4. La purificación del material bruto proporcionó 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-cloro-7'-metoxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona o 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-cloro-7'-metoxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22']-

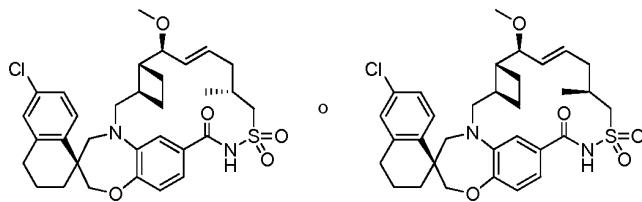
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (8,1 mg, 0,014 mmol,

rendimiento del 99%, pureza del 94%). ^1H -RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,22 (s, 1H), 7,69 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J=2,3$, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,97 - 6,88 (m, 3H), 5,84 (td, $J=6,3$, 15,6 Hz, 1H), 5,48 (dd, $J=7,3$, 15,4 Hz, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 2H), 3,64 (dd, $J=6,5$, 15,3 Hz, 1H), 3,61 - 3,56 (m, 2H), 3,55 - 3,46 (m, 2H), 3,38 (d, $J=14,1$ Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,23 (d, $J=14,1$ Hz, 1H), 2,84 - 2,68 (m, 2H), 2,48 - 2,31 (m, 2H), 2,27 - 2,15 (m, 3H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 3H), 1,77 - 1,63 (m, 3H), 1,56 - 1,44 (m, 1H), 1,16 (d, $J=6,5$ Hz, 3H). EM (ESI, ión positivo) m/z 599,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

EJEMPLO 32. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-CLORO-7'-METOXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-CLORO-7'-METOXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



Se sintetizó el compuesto del título a partir de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona o 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-cloro-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22']-

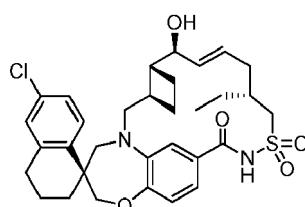
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 30; 8,0 mg, 0,014 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 4. La purificación del material bruto proporcionó 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-cloro-7'-metoxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22']-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona o 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-cloro-7'-metoxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22']-

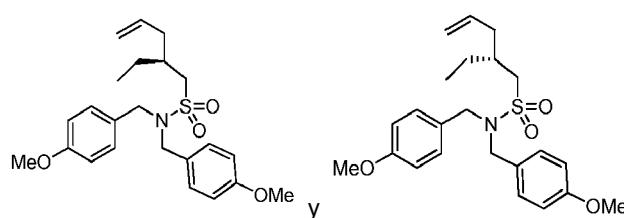
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (8,1 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 99%). ^1H -RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,18 (s, 1H), 7,71 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J=2,3$, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,82 (ddd, $J=5,7$, 7,6, 14,9 Hz, 1H), 5,52 (dd, $J=9,2$, 15,3 Hz, 1H), 4,32 (dd, $J=4,9$, 15,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,81 (d, $J=14,9$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J=14,3$ Hz, 1H), 3,64 (dd, $J=3,5$, 9,2 Hz, 1H), 3,23 (d, $J=14,3$ Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,02 (dd, $J=6,1$, 15,3 Hz, 1H), 2,99 (dd, $J=3,2$, 15,2 Hz, 1H), 2,85 - 2,67 (m, 2H), 2,44 (ddd, $J=3,3$, 9,6, 18,6 Hz, 1H), 2,36 - 2,23 (m, 2H), 2,15 - 2,02 (m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,88 - 1,82 (m, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 2H), 1,71 - 1,62 (m, 1H), 1,59 - 1,48 (m, 2H), 1,44 - 1,34 (m, 1H), 1,14 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). EM (ESI, ión positivo) m/z 599,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

EJEMPLO 33. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-CLORO-11'-ETIL-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



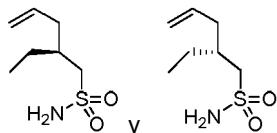
ETAPA 1: (S)-2-ETIL-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)PENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA Y (R)-2-ETIL-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)PENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA



Se sintetizó el compuesto del título a partir de N,N-bis(4-metoxibencil)metanosulfonamida (producto intermedio

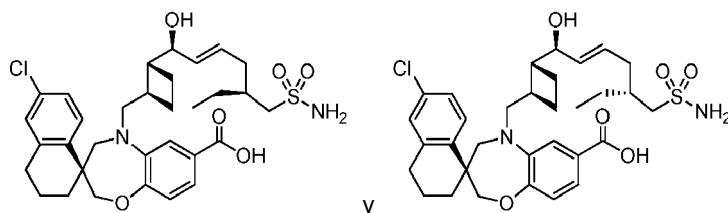
EE12; 1,10 g, 3,28 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de hex-5-en-3-ilo (preparado según el procedimiento de Sigman, M. S. *et al.*; J. Am. Chem. Soc., 2012, 134(28), 11408-11411; 1,50 g, 5,90 mmol) según el procedimiento descrito para el producto intermedio 26, etapa 1. Se obtuvieron (S)-2-etil-N,N-bis(4-metoxibencil)pent-4-eno-1-sulfonamida y (R)-2-etil-N,N-bis(4-metoxibencil)pent-4-eno-1-sulfonamida como una mezcla racémica (435 mg, 1,04 mmol, rendimiento del 31,8%).

ETAPA 2: (S)-2-ETILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA Y (R)-2-ETILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA



Se sintetizó el compuesto del título a partir de una mezcla racémica de (S)-2-etil-N,N-bis(4-metoxibencil)pent-4-eno-1-sulfonamida y (R)-2-etil-N,N-bis(4-metoxibencil)pent-4-eno-1-sulfonamida (435 mg, 1,04 mmol) según el procedimiento descrito para el ejemplo 26, etapa 2. Se obtuvieron (S)-2-ethylpent-4-eno-1-sulfonamida y (R)-2-ethylpent-4-eno-1-sulfonamida como una mezcla racémica (149 mg, 0,84 mmol, rendimiento del 81%).

ETAPA 3: ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-HIDROXI-5-(SULFAMOILMETIL)HEPT-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO Y ÁCIDO (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-HIDROXI-5-(SULFAMOILMETIL)HEPT-2-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO



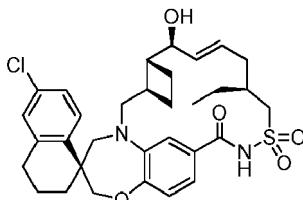
Se sintetizaron los compuestos del título a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (producto intermedio AA12A; 80 mg, 0,157 mmol) y una mezcla de (S)-2-ethylpent-4-eno-1-sulfonamida y (R)-2-ethylpent-4-eno-1-sulfonamida (149 mg, 0,84 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, etapa 3. La purificación del material bruto eluyendo con un gradiente del 0-20-50-100% de EtOAc en heptanos seguido por un gradiente del 20-50% de EtOAc (que contenía el 0,3% de AcOH) en heptanos proporcionó una mezcla inseparable de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-hidroxi-5-(sulfamoilmethyl)hept-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico y ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-hidroxi-5-(sulfamoilmethyl)hept-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (75 mg, 0,122 mmol, rendimiento del 77%).

ETAPA 4. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-CLORO-11'-ETIL-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

Se sintetizó el compuesto del título a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5S,E)-1-hidroxi-5-(sulfamoilmethyl)hept-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico y ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,5R,E)-1-hidroxi-5-(sulfamoilmethyl)hept-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (75 mg, 0,122 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, etapa 4. Se purificó el material bruto mediante cromatografía a través de una columna gold de ISCO de 12 g, eluyendo con el 10-30-50% de EtOAc (que contenía el 0,3% de AcOH) en Hex a lo largo de 24 min, para proporcionar 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-cloro-11'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-espriro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diaztetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona como el primer isómero eluido (20,4 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 28,0%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,45 (s. a., 1H), 7,67 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,44 (s. a., 1H), 7,15 (dd, J=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=1,8, 8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,71 (dd, J=4,7, 15,7 Hz, 1H), 5,66 - 5,55 (m, 1H), 4,24 - 4,13 (m, 2H), 3,96 (s. a., 1H), 3,92 (d, J=15,7 Hz, 1H), 3,79 (s. a., 1H), 3,64 (d, J=13,3 Hz, 1H), 3,42 (d, J=14,5 Hz, 1H), 3,30 - 3,11 (m, 2H), 2,79 - 2,71 (m, 2H), 2,56 - 2,41 (m, 2H), 2,29 (dd, J=5,5, 13,9 Hz, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 7H), 1,75 - 1,63 (m, 4H), 1,45 (dt, J=7,6, 14,3 Hz, 2H), 0,92 (t, J=7,3 Hz, 3H). EM (ESI, ión positivo) m/z 599,0 (M+H)⁺.

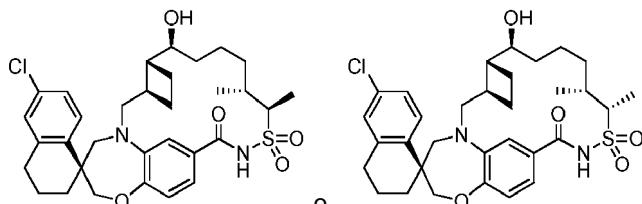
EJEMPLO 34. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-CLORO-11'-ETIL-7'-HIDROXI-3,4-DIHIDRO-

2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



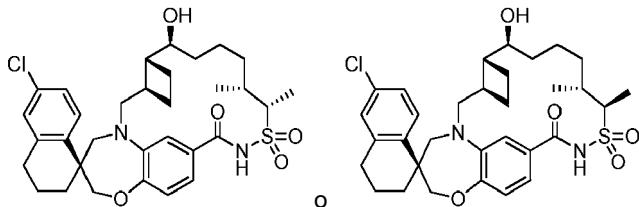
5 Se sintetizó el compuesto del título como se describió para el ejemplo 33, etapa 4. 13',13'-Dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-cloro-11'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona como el segundo isómero
eluido. Volvió a purificarse este material eluyendo con el 60% de EtOAc en heptanos para proporcionar el
10 compuesto del título puro (15,7 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 21,6%). ¹H-RMN (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,59 (s. a.,
1H), 7,69 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,93 (dd, J=2,0, 8,1 Hz, 1H), 6,90
(d, J=8,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J=1,5 Hz, 1H), 5,81 (td, J=6,6, 15,2 Hz, 1H), 5,68 (dd, J=8,3, 15,2 Hz, 1H), 4,19 (dd,
J=3,9, 8,1 Hz, 1H), 4,12 (dd, J=5,9, 15,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,78 (d, J=14,9 Hz, 1H), 3,68 (d, J=14,4 Hz, 1H), 3,23
(d, J=14,2 Hz, 1H), 3,13 (dd, J=6,7, 15,5 Hz, 1H), 3,02 (dd, J=9,7, 15,3 Hz, 1H), 2,82 - 2,68 (m, 2H), 2,39 (ddd,
15 J=4,2, 9,8, 18,1 Hz, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 3H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,87 - 1,70 (m, 4H), 1,69 - 1,56
(m, 3H), 1,42 - 1,35 (m, 1H), 0,90 (t, J=7,5 Hz, 3H). EM (ESI, ión positivo) m/z 599,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 35. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA



25 Se agitó una mezcla de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona o 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 26; 17 mg, 0,028 mmol) y óxido de platino (IV) (6,44 mg, 0,028 mmol) en EtOAc (3,5 ml) bajo H₂ (globo) a temperatura ambiente durante 50 min. Luego se filtró la mezcla de reacción a través de un filtro de jeringa. Se purificó el material bruto mediante cromatografía a través de una columna de gel de SiO₂ preempaquetada Redi-Sep® (4 g), eluyendo con del 20% al 50% de EtOAc (que contenía el 0,3% de AcOH) en heptanos, para proporcionar 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-ona o 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'S)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-ona (12,1 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 70,9%). ¹H-RMN (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,55 (s. a., 1H), 7,67 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,48 (s. a., 1H), 7,14 (dd, J=2,4, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=1,7, 8,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 2H), 4,05 - 3,96 (m, 1H), 3,66 (s. a., 1H), 3,61 (d, J=13,7 Hz, 1H), 3,51 - 3,45 (m, 1H), 3,43 (d, J=14,4 Hz, 1H), 3,28 (d, J=12,2 Hz, 1H), 2,81 - 2,69 (m, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,16 - 2,08 (m, 2H), 1,91 (c, J=9,0 Hz, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 3H), 1,78 - 1,72 (m, 1H), 1,68 (c, J=8,6 Hz, 2H), 1,59 (dd, J=6,1, 10,3 Hz, 2H), 1,50 - 1,43 (m, 1H), 1,41 (d, J=7,1 Hz, 3H), 1,37 - 1,25 (m, 4H), 1,00 (d, J=6,8 Hz, 3H). EM (ESI, ión positivo) m/z 601,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 36. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA



Se sintetizó el compuesto del título a partir de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona o 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-

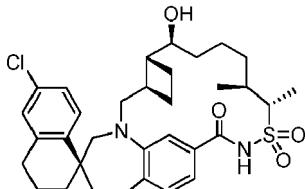
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 27; 9,4 mg, 0,016 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 35. La purificación del material bruto proporcionó

13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'S)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-ona o 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,11'R,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-ona (5,2 mg, 0,0087 mmol, rendimiento del 55,1%). ¹H-RMN (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 9,70 (s. a., 1H), 7,70 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,2, 8,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,18 (d, J=11,7 Hz, 1H), 4,12 (d, J=12,0 Hz, 1H), 3,69 - 3,57 (m, 3H), 3,49 (d, J=14,7 Hz, 1H), 3,38 (d, J=14,2 Hz, 1H), 3,33 (s. a., 1H), 2,90 (d, J=4,6 Hz, 2H), 2,82 - 2,70 (m, 2H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 3H), 1,90 - 1,78 (m, 3H), 1,77 - 1,70 (m, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 4H), 1,61 - 1,55 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,42 (d, J=7,3 Hz, 3H), 0,97 (d, J=6,8 Hz, 3H). EM (ESI, ión positivo) m/z 601,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 37. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA



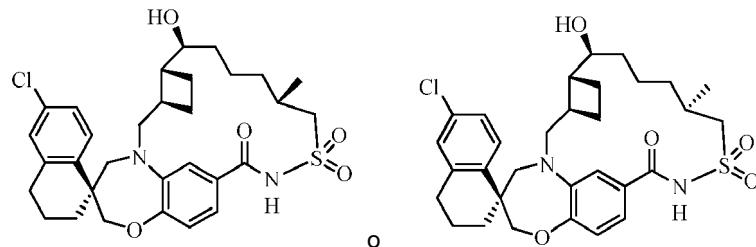
Se sintetizó el compuesto del título a partir de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 28; 3,9 mg, 0,0065 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 35. La purificación del material bruto proporcionó

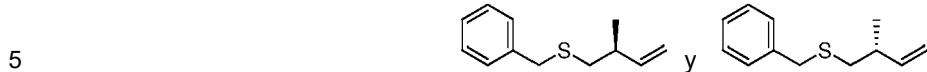
13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'S)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-ona (2,8 mg, 0,0047 mmol, rendimiento del 71,6%, pureza del 90%). ¹H-RMN (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 10,44 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, J=2,2, 8,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,4, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 2H), 3,87 (d, J=15,4 Hz, 1H), 3,66 (d, J=13,9 Hz, 1H), 3,61 (c, J=8,8 Hz, 1H), 3,55 (ddd, J=1,2, 7,1, 14,4 Hz, 1H), 3,16 (d, J=14,2 Hz, 1H), 3,09 (dd, J=8,7, 15,3 Hz, 1H), 2,84 - 2,69 (m, 2H), 2,46 - 2,37 (m, 1H), 2,34 (d, J=8,6 Hz, 1H), 2,24 (quin, J=8,8 Hz, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 2,06 (d, J=8,8 Hz, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,86 - 1,71 (m, 5H), 1,71 - 1,61 (m, 2H), 1,51 - 1,46 (m, 1H), 1,45 - 1,41 (m, 1H), 1,40 (d, J=7,3 Hz, 3H), 1,35 - 1,28 (m, 1H), 1,03 (d, J=6,8 Hz, 3H). EM (ESI, ión positivo) m/z 601,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 38. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[16,18,24]trien]-15'-ONA



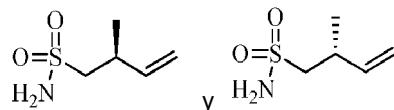
ETAPA 1: (S)-BENCIL(2-METILBUT-3-EN-1-IL)SULFANO Y (R)-BENCIL(2-METILBUT-3-EN-1-IL)SULFANO



Se calentó una mezcla de 2-metilbut-3-en-1-ol (1,198 ml, 11,61 mmol), fenilmethanotiol (2,044 ml, 17,42 mmol) y 2-(tributilfosforanilideno) MeCN (4,67 ml, 17,42 mmol) a 100°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con disolución acuosa de NH₄Cl sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró.

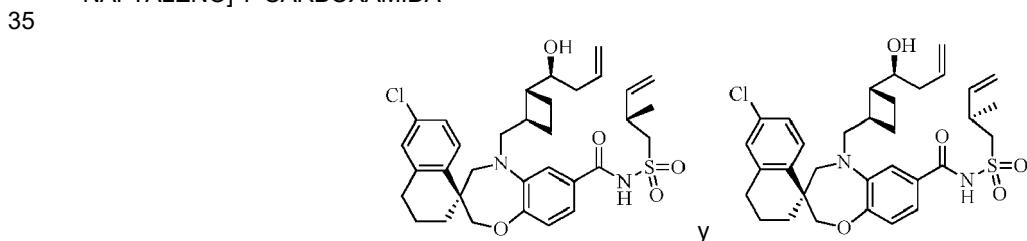
10 Se absorbió el producto bruto en 30 g de gel de SiO₂ y se secó y luego se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ eluyendo con Hex para proporcionar el producto del título como un aceite incoloro (1,62 g, 72,4%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 - 7,27 (m, 5H), 5,84 (ddd, J=17,17, 10,32, 6,75 Hz, 1H), 5,16 - 5,03 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,58 - 2,39 (m, 3H), 1,19 - 1,14 (m, 3H).

15 ETAPA 2: (S)-2-METILBUT-3-ENO-1-SULFONAMIDA Y (R)-2-METILBUT-3-ENO-1-SULFONAMIDA



20 A una mezcla de (S)-bencil(2-metilbut-3-en-1-il)sulfano, (R)-bencil(2-metilbut-3-en-1-il)sulfano (0,650 g, 3,38 mmol) y yodosobenceno (2,454 g, 11,15 mmol) en 133 ml de éter, se le añadió lentamente HCl concentrado (18,31 ml, 220 mmol) con agitación vigorosa. Se agitó la mezcla resultante durante 30 min. Se asentó la mezcla de reacción y se separaron las fases. Se concentró la fase orgánica a presión reducida. Se secó el residuo a alto vacío durante 1 h. Se añadió la disolución de residuo en 8 ml de DCM a una mezcla de amoniaco, disolución 7,0 M en metanol (2,414 ml, 16,90 mmol), N,N-DIPEA (2,94 ml, 16,90 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (8,26 mg, 0,068 mmol) en 10 ml de DCM. Se concentró la mezcla de reacción tras agitar a ta durante 16 h. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de SiO₂ eluyendo con del 0% al 60% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto del título (0,076 g, 15,1%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,82 (ddd, J=17,36, 10,03, 7,63 Hz, 1H), 5,21 - 5,05 (m, 4 H), 3,25 - 3,07 (m, 2 H), 2,92 - 2,78 (m, 1 H), 1,20 (d, J=6,85 Hz, 3 H).

30 ETAPA 3: (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIBUT-3-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-N-(((S)-2-METILBUT-3-EN-1-IL)SULFONIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA Y (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIBUT-3-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-N-(((R)-2-METILBUT-3-EN-1-IL)SULFONIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA



40 Se agitó una mezcla de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espriro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (producto intermedio AA13A; 0,010 g, 0,021 mmol), (S)-2-metilbut-3-eno-1-sulfonamida y (R)-2-metilbut-3-eno-1-sulfonamida (0,019 g, 0,124 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida (0,012 g, 0,062 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (7,60 mg, 0,062 mmol) en DCM (0,5 ml) a ta durante 16 h. Se cargó directamente la mezcla en una columna (5 g de gel SiO₂) para purificación mediante cromatografía, eluyendo con del 0% al 50% de EtOAc (que contenía el 0,2% de AcOH) en hexano para proporcionar el compuesto del título (0,011 g, 86%). m/z (ESI, ión positivo) 613,2 (M+H)⁺.

45 ETAPA 4: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,11'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-

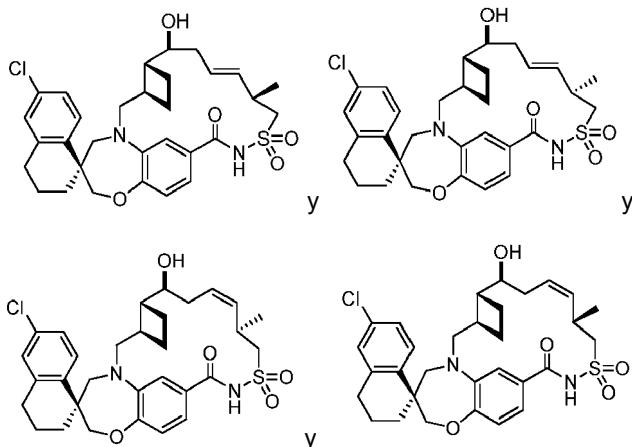
ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA (116762-34-3) Y 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,11'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

5 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA Y 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,11'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

10 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA Y 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,11'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

15 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



Se sometió una disolución de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)metil)-N-(((S)-2-metilbut-3-en-1-il)sulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida y (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)metil)-N-(((R)-2-metilbut-3-en-1-il)sulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (21 mg, 0,034 mmol) en tolueno (80 ml) a tres ciclos de evacuación/relleno con N₂. A la disolución homogénea se le añadió una disolución de Hoveyda-Grubbs II (4,29 mg, 6,85 μmol) en 1 ml de tolueno a ta. Se agitó la mezcla de reacción a 106°C bajo N₂ durante 2 h. Se sopló aire en la mezcla. Se enfrió la reacción hasta ta y se concentró. Se purificó el residuo mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna Gemini™ Prep C18 de 5 μm; elución en gradiente del 40% al 90% de MeCN en H₂O, en el que ambos disolventes contenían el 0,1% de TFA, procedimiento de 30 min) para proporcionar una mezcla de los compuestos del título.

ETAPA 5: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

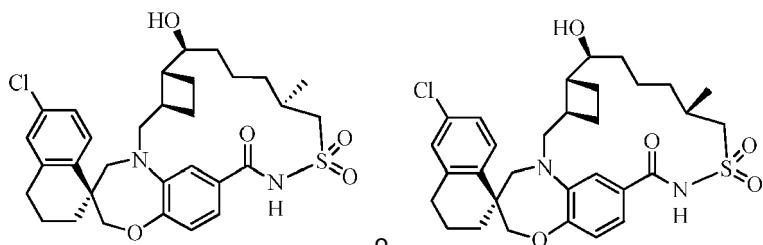
30 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA

35 Se agitó una mezcla de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,11'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-ona (116762-34-3) y 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'E,11'S)-6-cloro-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-ona y 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,11'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-ona y 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z,11'S)-6-cloro-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-ona (de la etapa 4, 1,6 mg, 2,73 μmol) y óxido de platino (IV) (0,621 mg, 2,73 μmol) en EtOAc (2,0 ml) bajo H₂ (globo) a ta durante 2 h. Se separó por filtración el catalizador sólido usando un filtro de jeringa, y se concentró el filtrado para dar el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna Gemini™ Prep C18 de 5 μm; elución en gradiente del 40% al 90% de MeCN en H₂O, en el que ambos disolventes contenían el 0,1% de TFA, procedimiento de 30 min) para proporcionar el compuesto del título como el segundo isómero eluido como un sólido blanco. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,02 (s. a., 1 H), 7,73 - 7,69 (m, 1 H), 7,22 - 7,16 (m, 3 H), 7,09 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 6,96 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 4,16 - 4,09 (m, 2 H), 3,88 - 3,63 (m, 6 H), 3,28 - 3,22 (m, 1 H), 3,17 (dd, J=15,16, 5,87 Hz, 1 H), 3,13 - 3,07 (m, 1 H), 2,80 - 2,74 (m, 2 H), 2,36 - 2,29 (m, 2 H), 2,21 - 2,18 (m, 1 H), 2,03 - 1,98 (m, 2 H), 1,94 - 1,77 (m, 2 H), 1,75 - 1,27 (m, 9 H), 1,13 (d, J=6,85 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión positivo) 587,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 39. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24]}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,11'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24]}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA}}

5



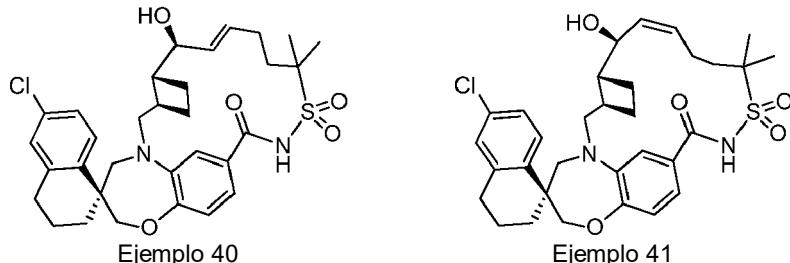
10 Se aisló el compuesto del título como el segundo isómero eluido que salió de la HPLC de fase inversa preparativa en el ejemplo 38. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,38 (s, a, 1H), 7,69 (d, J=8,61 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 7,10 (d, J=2,35 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,22 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,89 - 3,83 (m, 1H), 3,67 (d, J=7,83 Hz, 1H), 3,61 - 3,44 (m, 4H), 3,41 (d, J=12,52 Hz, 2H), 2,81 - 2,68 (m, 3H), 2,23 - 2,06 (m, 3H), 2,02 - 1,72 (m, 5H), 1,64 - 1,51 (m, 5H), 1,49 - 1,38 (m, 2H), 1,25 - 1,13 (m, 1H), 1,06 (d, J=6,85 Hz, 3H). m/z (ESI, ión positivo) 587,1 (M+H)⁺.

15 EJEMPLO 40. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24]}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA Y}

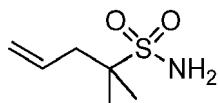
20 EJEMPLO 41. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24]}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA}



25

ETAPA 1: 2-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA



30 Se preparó el compuesto del título de una manera análoga a la descrita en el producto intermedio EE20 usando 5 eq. de disolución de butil-litio, 2,5 M en hexanos (Aldrich) y 5 eq. de Mel (Aldrich), y se aisló el producto deseado 1-(trifluorometoxi)hept-6-eno-3-sulfonamida como un aceite de color marrón claro.

35 ETAPA 2: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24]}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA Y 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-}

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24]}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA}

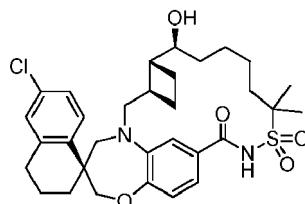
40

Se preparó el compuesto del título de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 2, etapas 1 y 2, usando el producto intermedio AA11A y 2-metilhex-5-eno-2-sulfonamida de la etapa 1, y se aislaron los productos deseados, 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-cloro-7'-hidroxi-12',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^3,6,0^19,24]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 40) como el primer isómero principal eluido que salió de la HPLC de fase inversa preparativa y 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z)-6-cloro-7'-hidroxi-12',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^3,6,0^19,24]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 41) como el

segundo isómero principal eluido que salió de la HPLC de fase inversa preparativa. 13',13'-Dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E)-6-cloro-7'-hidroxi-12',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetra en]-15'-ona (ejemplo 40): ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,75 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,07 (s. a., 1H), 6,94 (d, J=7,8 Hz, 2H), 5,82 (s. a., 1H), 5,65 (dd, J=7,5, 15,5 Hz, 1H), 4,17 (s. a., 1H), 4,10 (dd, J=12,0, 46,0 Hz, 2H), 3,78 (d, J=14,4 Hz, 1H), 3,67 (d, J=13,4 Hz, 1H), 3,11 - 3,00 (m, 1H), 2,87 - 2,75 (m, 2H), 2,54 (s. a., 1H), 2,41 - 2,07 (m, 5H), 2,01 - 1,88 (m, 3H), 1,80 (dd, J=8,1, 14,2 Hz, 3H), 1,70 (dd, J=9,0, 18,3 Hz, 1H), 1,54-1,42 (m, 2H), 1,45 (d, J=8,1 Hz, 6H). m/z (ESI, ión positivo) 599,2 (M+H)⁺; 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z)-6-cloro-7'-hidroxi-12',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 41): ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,76 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=2,2, 8,4 Hz, 1H), 7,17 (s. a., 1H), 7,13 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J=7,5 Hz, 1H), 5,68 - 5,60 (m, 1H), 5,53 (dd, J=8,4, 11,2 Hz, 1H), 4,59 (dd, J=1,8, 8,6 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,07 (d, J=13,7 Hz, 1H), 3,74 (d, J=15,3 Hz, 1H), 3,45 (d, J=14,5 Hz, 1H), 2,90 - 2,75 (m, 2H), 2,72 - 2,53 (m, 1H), 2,50 - 2,40 (m, 1H), 2,40 - 2,23 (m, 2H), 2,14 (d, J=13,1 Hz, 1H), 2,08 - 1,96 (m, 4H), 1,96 - 1,78 (m, 5H), 1,53 (d, J=12,7 Hz, 6H) 1,52 - 1,46 (m, 1H). m/z (ESI, ión positivo) 599,2 (M+H)⁺.

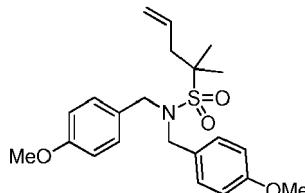
EJEMPLO 42. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12',12'-ETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA

20



ETAPA 1. N,N-BIS(4-METOXBENCIL)2-METILPENT-4-ENO-2-SULFONAMIDA

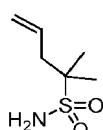
25



Se sometió N,N-bis(4-metoxybencil)but-3-eno-1-sulfonamida (producto intermedio EE16; 500 mg, 1,332 mmol) a destilación azeotrópica en PhMe a vacío durante 1 h. Bajo argón, se añadió THF y se enfrió la disolución hasta -78°C. Luego se añadió disolución de butil-litio (Sigma Aldrich, 2,5 M en hexanos; 1,065 ml, 2,66 mmol) y se agitó la mezcla a -78°C durante 60 min. Se añadió MeI (Sigma Aldrich; 0,166 ml, 2,66 mmol) y se agitó la mezcla a -78°C durante 30 min adicionales (el análisis de CL/EM mostró conversión completa para dar una mezcla 1:1 de productos mono y dimetilados). Se extinguirió la mezcla con NH₄Cl sat., se dejó alcanzar temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el material bruto a través de una columna gold de ISCO de 24 g eluyendo con un gradiente del 5-10% de EtOAc en hexanos para proporcionar N,N-bis(4-metoxybencil)-2-metilpent-4-eno-2-sulfonamida (173 mg, 0,429 mmol, rendimiento del 32,2%).

ETAPA 2. 2-METILPENT-4-ENO-2-SULFONAMIDA

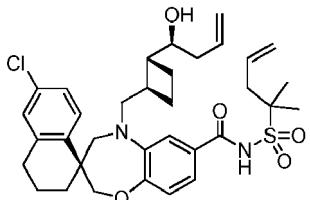
40



A una disolución de N,N-bis(4-metoxybencil)-2-metilpent-4-eno-2-sulfonamida (173 mg, 0,429 mmol) en DCM, se le añadió tioanisol (0,503 ml, 4,29 mmol) seguido por la adición gota a gota de ácido trifluoroacético (1,2 ml, 16,15 mmol). Tras agitar durante 6 h (CCF en el 30% de EtOAc/hexanos mostró pérdida completa del material de partida) se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., se sometió a reextracción con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía a través de una columna gold de ISCO de 12 g eluyendo con un gradiente del 10-50% de EtOAc en hexanos para proporcionar 2-metilpent-4-eno-2-sulfonamida (45 mg, 0,276 mmol, rendimiento del 64,3%).

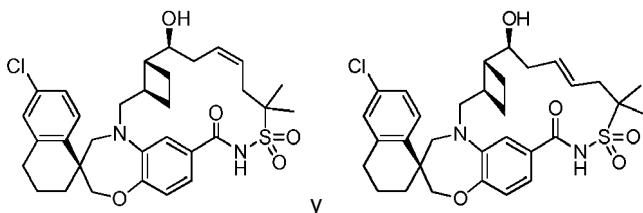
ETAPA 3: (S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-HIDROXIBUT-3-EN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-N-((2-METILPENT-4-

EN-2-IL)SULFONIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2H,2'H-ESPIRO[BENZO[B][1,4]OXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA



5 Se sintetizó el compuesto del título a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutil)methyl)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (producto intermedio AA13A; 41 mg, 0,085 mmol) y 2-metilpent-4-eno-2-sulfonamida (45 mg, 0,276 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 2, etapa 1. La purificación del material bruto proporcionó (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutyl)methyl)-N-((2-metilpent-4-en-2-il)sulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (45,8 mg, 0,073 mmol, rendimiento del 86%).

10 ETAPA 4: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-
15 ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA Y 13',13'-
DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,9'E)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-
ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[9,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

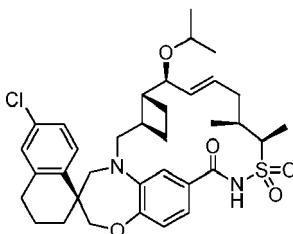


20 Se sintetizó el compuesto del título a partir de (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclobutyl) metil)-N-((2-metilpent-4-en-2-il)sulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-spiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (45,8 mg, 0,073 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 14, etapa 2. Se purificó el material bruto mediante cromatografía a través de una columna ISCO de 12 g, eluyendo con del 10% al 20% de EtOAc (que contenía el 0,3% de AcOH) en hexanos a lo largo de 90 min para proporcionar una mezcla de los compuestos del título.

30 ETAPA 5: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-12',12'-ETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-
ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[16,18,24]TRIEN]-15'-ONA

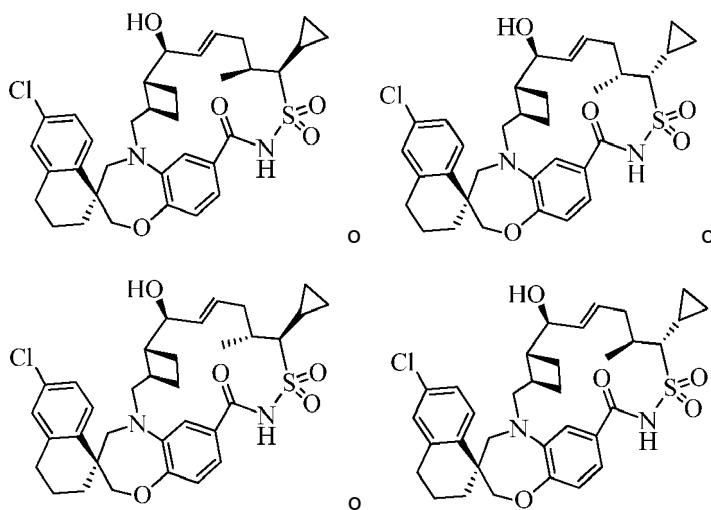
35 Se sintetizó el compuesto del título (6,4 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 71%) a partir de una mezcla de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'Z)-6-cloro-7'-hidroxi-12',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-ona y 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,9'E)-6-cloro-7'-hidroxi-12',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-
[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[9,16,18,24]tetraen]-15'-ona (de la etapa 4, 9 mg, 0,015 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 14, etapa 3. ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 10,50 (s. a., 1H), 7,70 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, J=1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,14 (dd, J=2,0, 8,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,02 (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,96 (d, J=11,9 Hz, 1H), 3,73 (d, J=15,5 Hz, 1H), 3,64 - 3,54 (m, 1H), 3,13 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,05 (dd, J=9,1, 15,6 Hz, 1H), 2,94 (d, J=8,6 Hz, 1H), 2,82 - 2,71 (m, 2H), 2,33 (quin, J=8,6 Hz, 1H), 2,20 - 2,06 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,95 - 1,87 (m, 3H), 1,86 - 1,74 (m, 4H), 1,73 - 1,59 (m, 4H), 1,49 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,44 - 1,34 (m, 3H). EM (ESI, ión positivo) m/z 601,2 (M+H)⁺.

45 EJEMPLO 43. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-11',12'-DIMETIL-7'-(1-METILETOXI)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

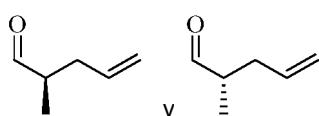


A una disolución de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2h,15'h-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^3,6,0^19,24]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 2; 20,4 mg, 0,034 mmol) en THF (0,681 ml) enfriada hasta 0°C se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral; 13,62 mg, 0,340 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 15 min y luego se añadió 2-yodopropano (3,40 µl, 0,034 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 días, añadiendo más reactivos para impulsar la reacción. Luego se extinguió la mezcla con NH₄Cl ac. y se diluyó con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el material bruto mediante 5 cromatografía a través de una columna de gel de SiO₂ preempaquetada Redi-Sep® (4 g), eluyendo con el 10-40% de EtOAc (que contenía el 0,3% de AcOH)/heptanos para proporcionar el compuesto del título (0,6 mg). ¹H-RMN (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,03 (s. a., 1H), 7,71 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,91 - 6,89 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,72 (ddd, J=3,4, 9,3, 15,2 Hz, 1H), 5,53 (dd, J=8,8, 15,4 Hz, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,85 - 3,80 (m, 2H), 3,69 (d, J=14,2 Hz, 1H), 3,59 (td, J=6,1, 12,2 Hz, 1H), 3,28 - 3,22 (m, 2H), 3,02 (dd, J=9,7, 15,3 Hz, 1H), 2,83 - 2,70 (m, 2H), 2,39 - 2,24 (m, 2H), 2,20 - 2,02 (m, 3H), 2,01 - 1,89 (m, 3H), 1,83 (dd, J=5,6, 12,7 Hz, 1H), 1,81 - 1,75 (m, 1H), 1,70 - 1,59 (m, 1H), 1,44 (d, J=7,3 Hz, 3H), 1,43 - 1,35 (m, 1H), 1,09 (d, J=5,9 Hz, 3H), 1,04 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,02 (d, J=6,8 Hz, 3H). EM (ESI, ión positivo) m/z 641,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 44. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12')-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^3,6,0^19,24]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12')-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^3,6,0^19,24]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12')-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^3,6,0^19,24]PENTACOSA[8,16,18,24]TETPAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12')-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^3,6,0^19,24]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



35 ETAPA 1: (2S)-METILPENT-4-ENAL Y (2R)-METILPENT-4-ENAL



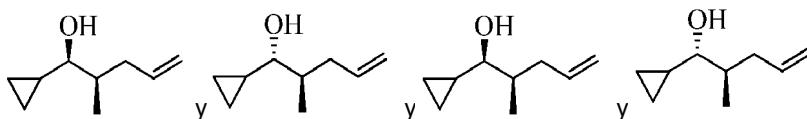
40 A una disolución de cloruro de oxalilo (6,65 ml, 74,9 mmol) en DCM (30 ml) a -60°C se le añadió una disolución de

DMSO anhídrico (10,62 ml, 150 mmol) en DCM (20 ml) bajo N₂ y se agitó durante 2 min. Se añadió una disolución de 2-metilpent-4-en-1-ol (5,00 g, 49,9 mmol) en DCM (20 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 15 min a -60°C. Luego se añadió Et₃N (34,7 ml, 250 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 min. Se extingució la mezcla con DCM y H₂O. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO₄) y se filtró. Se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto del título (4,90 g, 100%) sin purificación adicional.

5

ETAPA 2: (1S,2R)-1-CICLOPROPILO-2-METIL-4-PENTEN-1-OL Y (1R,2R)-1-CICLOPROPILO-2-METIL-4-PENTEN-1-OL Y (1S,2S)-1-CICLOPROPILO-2-METIL-4-PENTEN-1-OL Y (1R,2S)-1-CICLOPROPILO-2-METIL-4-PENTEN-1-OL

10

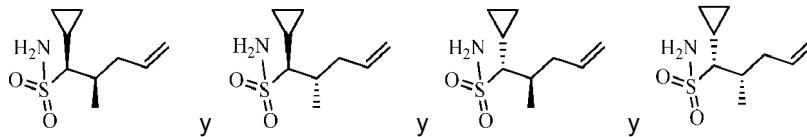


15

A una disolución de (2S)-metilpent-4-enal y (2R)-metilpent-4-enal (9,80 g, 100 mmol) en THF (30 ml) se le añadió bromuro de ciclopripilmagnesio, 1,0 M en 2-MeTHF (300 ml, 150 mmol) a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se extinguió la mezcla con NH₄Cl acuoso sat. y se extrajo con éter. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Se sometió a cromatografía el residuo resultante (gel de SiO₂, del 0 al 40%, EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (4,20 g, 30,0%).

20

ETAPA 3: (1R,2R)-1-CICLOPROPILO-2-METIL-4-PENTENO-1-SULFONAMIDA Y (1R,2R)-1-CICLOPROPILO-2-METIL-4-PENTENO-1-SULFONAMIDA Y (1R,2R)-1-CICLOPROPILO-2-METIL-4-PENTENO-1-SULFONAMIDA Y (1R,2R)-1-CICLOPROPILO-2-METIL-4-PENTENO-1-SULFONAMIDA



25

Se preparó el compuesto del título a partir de una mezcla de (1S,2R)-1-ciclopropil-2-metil-4-penten-1-ol, (1R,2R)-1-ciclopropil-2-metil-4-penten-1-ol, (1S,2S)-1-ciclopropil-2-metil-4-penten-1-ol, y (1R,2S)-1-ciclopropil-2-metil-4-penten-1-ol (de la etapa 2) como un alcohol de partida, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el producto intermedio E22, etapas 3 a 6.

30

Etapa 4: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOPROPILO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOPROPILO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

35

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOPROPILO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

40

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

45

Se preparó el compuesto del título a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espriobenzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (producto intermedio AA12A) y una mezcla de (1R,2R)-1-ciclopropil-2-metil-4-penteno-1-sulfonamida, (1R,2R)-1-ciclopropil-2-metil-4-penteno-1-sulfonamida, (1R,2R)-1-ciclopropil-2-metil-4-penteno-1-sulfonamida y (1R,2R)-1-ciclopropil-2-metil-4-penteno-1-sulfonamida (de la etapa 3), siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2, etapas 1 y 2. Se purificó este aceite bruto mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna Gemini™ Prep C18 de 5 µm; elución en gradiente del 50% al 90% de MeCN en H₂O, en el que ambos disolventes contenían el 0,1% de TFA, procedimiento de 30 min) para proporcionar el compuesto del título como el primer isómero eluido (12 mg, 6,7%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,15 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 2,3, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,93 - 6,88 (m, 3H), 5,91 - 5,63 (m, 2H), 4,22 (dd, J = 3,9, 7,6 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 9,8, 15,3 Hz, 1H), 2,82 - 2,67 (m, 2H), 2,49 - 2,23 (m, 3H), 2,14 - 1,84 (m, 11H), 1,73 - 1,62 (m, 1H), 1,45 - 1,34 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,17 - 1,07 (m, 1H), 0,93 - 0,76 (m, 3H), 0,50 - 0,37 (m, 1H). m/z (ESI, ión positivo) 625,2 (M+H)⁺.

55

EJEMPLO 45. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOPROPILO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOPROPILO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-

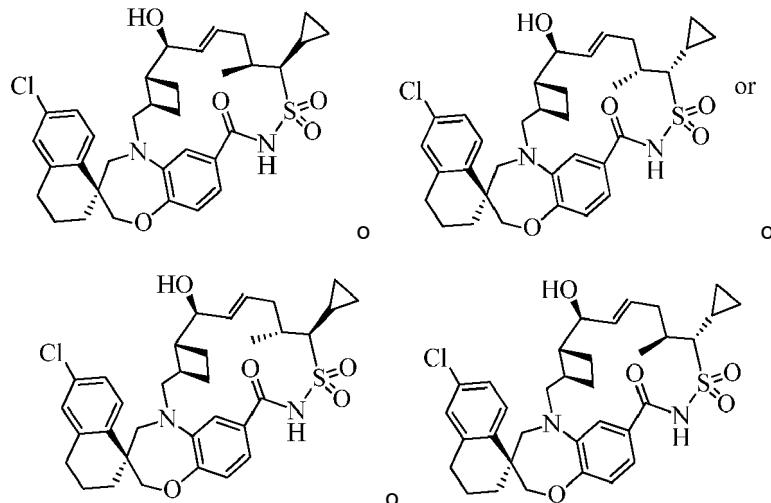
2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

5 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

10



15

Se obtuvo el compuesto del título (5 mg, 2,8%) como el segundo isómero eluido de la separación mediante HPLC de fase inversa preparativa en el ejemplo 49. ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 9,04 (s. a., 1H), 7,83 - 7,61 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,97 - 6,88 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,15 (s. a., 1H), 5,92 - 5,69 (m, 1H), 4,26 - 4,04 (m, 2H), 3,68 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,36 - 2,94 (m, 3H), 2,77 (m, 2H), 2,38 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,24 - 1,87 (m, 6H), 1,69 (dd, J = 9,8, 19,4 Hz, 2H), 1,53 - 1,41 (m, 1H), 1,30 - 1,06 (m, 10H), 0,83 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 0,44 (s. a., 1H). m/z (ESI, ión positivo) 625,2 (M+H)⁺.

20

EJEMPLO 46. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

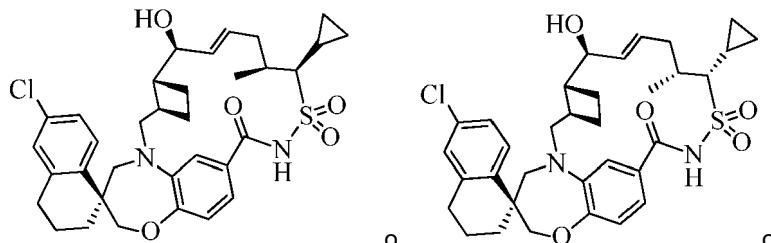
25

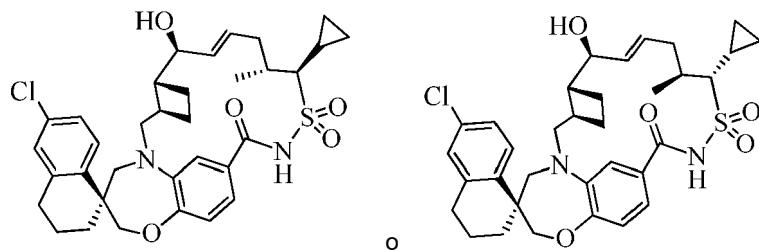
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

30

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA





Se obtuvo el compuesto del título (9 mg, 5,0%) como el tercer isómero eluido de la separación mediante HPLC de fase inversa preparativa en el ejemplo 49. ^1H -RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,21 (s. a., 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (s. a., 1H), 7,14 (dd, J = 2,3, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 2H), 5,62 (s. a., 2H), 4,20 (s, 2H), 3,92 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,40 (td, J = 8,7, 17,1 Hz, 1H), 2,29 - 2,16 (m, 1H), 2,03 - 1,62 (m, 10H), 1,60 - 1,45 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,17 - 1,04 (m, 1H), 0,91 - 0,78 (m, 3H), 0,52 - 0,41 (m, 1H). m/z (ESI, ión positivo) 625,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5

EJEMPLO 47. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

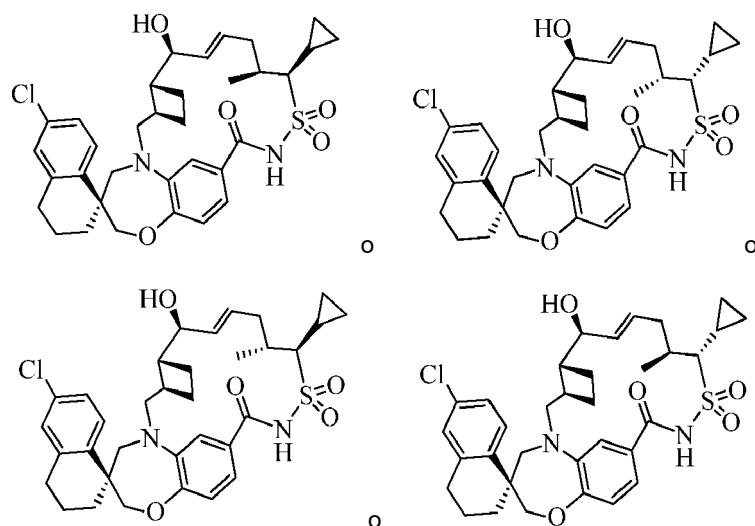
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

10

15

20

25



Se obtuvo el compuesto del título (3 mg, 1,9%) como el isómero eluido más lento de la separación mediante HPLC de fase inversa preparativa en el ejemplo 49. ^1H -RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,14 (s. a., 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,06 (m, 3H), 6,98 - 6,91 (m, 1H), 6,62 (s. a., 1H), 6,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 5,8, 15,2 Hz, 1H), 4,19 (s. a., 1H), 4,15 - 3,99 (m, 2H), 3,79 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,33 - 3,22 (m, 1H), 2,99 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,86 - 2,66 (m, 3H), 2,51 (s. a., 2H), 2,32 - 2,18 (m, 2H), 2,09 - 1,87 (m, 5H), 1,75 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,52 - 1,38 (m, 2H), 1,19 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,11 (s. a., 1H), 0,93 - 0,73 (m, 3H), 0,54 - 0,40 (m, 1H). m/z (ESI, ión positivo) 625,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30

35

40

EJEMPLO 48. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-METOXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-METOXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

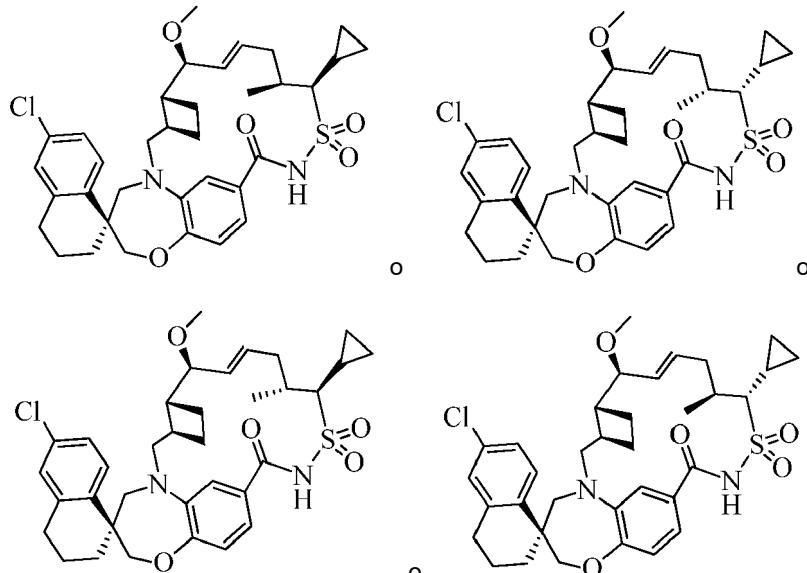
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-METOXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-

2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOPROPIL-7'-METOXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-

2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

5 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



10 Se preparó el compuesto del título (9,5 mg, 62%) a partir de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-cloro-12'-ciclopropil-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona o 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-12'-ciclopropil-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-

15 [20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona o 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-cloro-12'-ciclopropil-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona o 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-cloro-12'-ciclopropil-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-

20 [20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 49) usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 46. ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,15 - 7,94 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,41 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 2,35, 8,41 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,15 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 0,98 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,81 - 5,70 (m, J = 3,13, 9,39 Hz, 1H), 5,51 (ddd, J = 1,17, 8,41, 14,67 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,80 (d, J = 15,06 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 14,28 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 3,33, 9,00 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 10,17 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 14,28 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,03 (dd, J = 10,17, 15,26 Hz, 1H), 2,80 - 2,72 (m, 2H), 2,59 - 2,39 (m, 2H), 2,38 - 2,25 (m, 1H), 2,17 - 1,73 (m, 8H), 1,72 - 1,59 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,85 Hz, 3H), 1,17 - 1,08 (m, 1H), 0,92 - 0,78 (m, 4H), 0,47 - 0,37 (m, 1H). m/z (ESI, ión positivo) 639,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 49. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

30 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

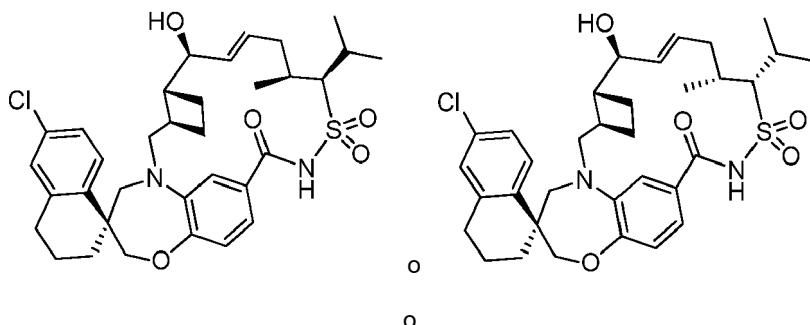
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

35 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-

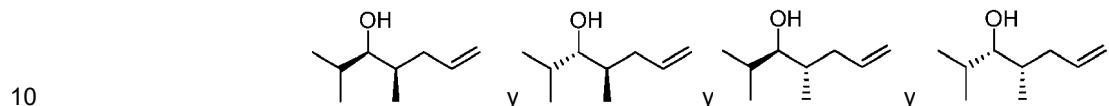
40 2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



5

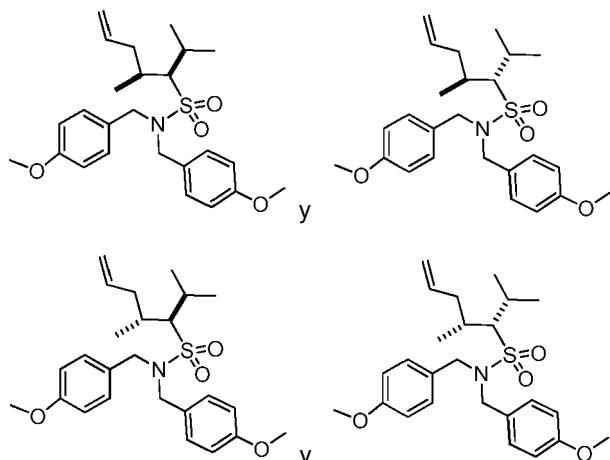
ETAPA 1: (3R,4R)-2,4-DIMETILHEPT-6-EN-3-OL Y (3R,4S)-2,4-DIMETILHEPT-6-EN-3-OL Y (3S,4R)-2,4-DIMETILHEPT-6-EN-3-OL Y (3S,4S)-2,4-DIMETILHEPT-6-EN-3-OL



A una disolución de 2-metilpent-4-enal (2,40 g, 24,4 mmol) en THF (10 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio, 2,0 M en THF (24,4 ml, 48,9 mmol) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Tras agitarse a temperatura ambiente durante 12 h, se extinguío la mezcla de reacción (NH₄Cl sat.), se extrajo (2 × Et₂O) y se lavó (salmuera). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. Se inyectó el residuo en una columna gold de ISCO de 40 g y se purificó mediante Combi-Flash®, eluyendo con del 0% al 20% de EtOAc/hexanos para dar el compuesto del título (550 mg, 3,85 mmol).

20 ETAPA 2: (3S,4R)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-2,4-DIMETILHEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA Y (3S,4S)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-2,4-DIMETILHEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA Y (3R,4R)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-2,4-DIMETILHEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA Y (3R,4S)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-2,4-DIMETILHEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA

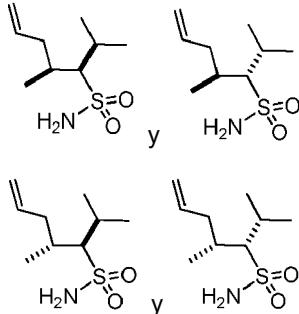
25



30 Se preparó el compuesto del título a partir de una mezcla de (3R,4R)-2,4-dimetilhept-6-en-3-ol, (3R,4S)-2,4-dimetilhept-6-en-3-ol, (3S,4R)-2,4-dimetilhept-6-en-3-ol y (3S,4S)-2,4-dimetilhept-6-en-3-ol (de la etapa 1), siguiendo un procedimiento similar al descrito en el producto intermedio EE22, etapas 3 a 6.

ETAPA 3: (3S,4R)-2,4-DIMETILHEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA Y (3S,4S)-2,4-DIMETILHEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA Y (3R,4R)-2,4-DIMETILHEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA Y (3R,4S)-2,4-DIMETILHEPT-6-ENO-3-SULFONAMIDA

5



10 Se sintetizaron los compuestos del título a partir de una mezcla de (3S,4R)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2,4-dimetilhept-6-eno-3-sulfonamida, (3S,4S)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2,4-dimetilhept-6-eno-3-sulfonamida, (3R,4R)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2,4-dimetilhept-6-eno-3-sulfonamida y (3R,4S)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2,4-dimetilhept-6-eno-3-sulfonamida (de la etapa 2), siguiendo un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 26, etapa 2.

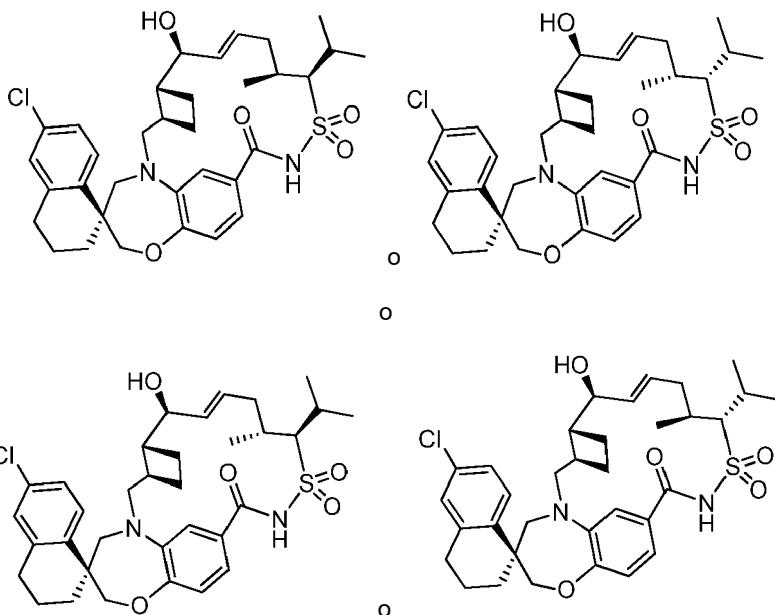
15 ETAPA 4: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

20 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA (ISÓMERO 1)

30 Se prepararon los compuestos del título a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (producto intermedio AA12A) y una mezcla de (3S,4R)-2,4-dimetilhept-6-eno-3-sulfonamida, (3S,4S)-2,4-dimetilhept-6-eno-3-sulfonamida, (3R,4R)-2,4-dimetilhept-6-eno-3-sulfonamida y (3R,4S)-2,4-dimetilhept-6-eno-3-sulfonamida, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2, etapas 1 y 2. Se injectó el residuo en una columna gold de ISCO de 40 g y se purificó mediante Combi-Flash®, eluyendo con del 10% al 100% de EtOAc (que contenía el 0,5% de AcOH)/hexanos para dar un producto bruto como el isómero eluido más rápido. Se purificó este producto bruto mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna Gemini™ Prep C18 de 5 µm; elución en gradiente del 50% al 90% de MeCN en H₂O, en el que ambos disolventes contenían el 0,1% de TFA, procedimiento de 30 min) para proporcionar uno de los compuestos del título como una espuma blanca. ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,30 ppm (s, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 1H), 7,66 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 2H), 5,67 (dd, J=4,1, 15,8 Hz, 1H), 5,44 - 5,34 (m, 1H), 4,29 - 4,13 (m, 3H), 4,04 (m, 1H), 3,89 - 3,77 (m, 2H), 3,29 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,05 (dd, J=3,5, 16,0 Hz, 1H), 2,78 - 2,69 (m, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,31 - 2,19 (m, 1H), 2,05 - 1,70 (m, 9H), 1,61 (m, 1H), 1,37 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,35 - 1,26 (m, 4H), 1,17 (d, J=6,7 Hz, 3H); m/z (ESI, ión positivo) 627 (M+H)⁺.

45 EJEMPLO 50. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

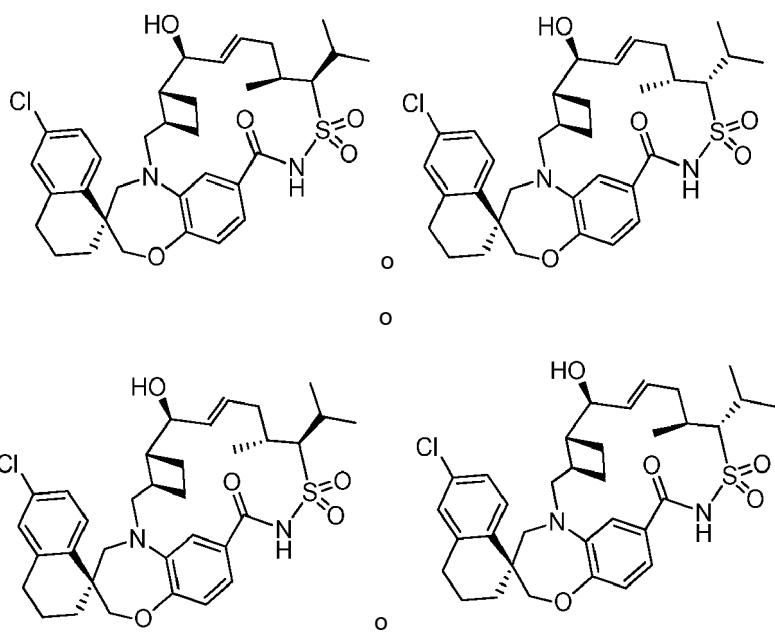
50 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



5

Se obtuvo uno de los compuestos del título como el segundo isómero eluido (más lento) usando separación Combi-Flash® como se describe en el ejemplo 54. ^1H -RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,13 ppm (s, 1H), 7,71 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J=2,3, 8,4$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,91 (m, 3H), 5,79 - 5,67 (m, 2H), 4,22 - 4,13 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,90 - 3,78 (m, 1H), 3,69 (d, $J=14,3$ Hz, 1H), 3,24 (d, $J=14,3$ Hz, 1H), 3,03 (dd, $J=9,3, 15,4$ Hz, 1H), 2,83 - 2,70 (m, 2H), 2,46 - 2,37 (m, 1H), 2,35 - 2,23 (m, 2H), 2,19 - 1,91 (m, 6H), 1,88 - 1,75 (m, 3H), 1,70 - 1,61 (m, 1H), 1,44 - 1,30 (m, 7H), 1,14 (d, $J=6,7$ Hz, 3H); m/z (ESI, ión positivo) 627 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

EJEMPLO 51. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



30

Se obtuvo uno de los compuestos del título como el tercer isómero eluido (más lento) usando separación Combi-Flash® como se describe en el ejemplo 54. ^1H -RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,11 ppm (s, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 1H), 7,16 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 7,00 - 6,88 (m, 3H), 5,85 - 5,60 (m, 2H), 4,24 - 4,06 (m, 4H), 3,95 - 3,80 (m, 1H), 3,69 (d, J =14,1 Hz, 1H), 3,51 - 3,34 (m, 2H), 2,83 - 2,70 (m, 2H), 2,46 - 2,24 (m, 3H), 2,18 - 1,90 (m, 6H), 1,87 - 1,70 (m, 4H), 1,35 (dd, J =7,0, 14,3 Hz, 7H), 1,22 - 1,07 (m, 3H); m/z (ESI, ión positivo) 627 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

EJEMPLO 52. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

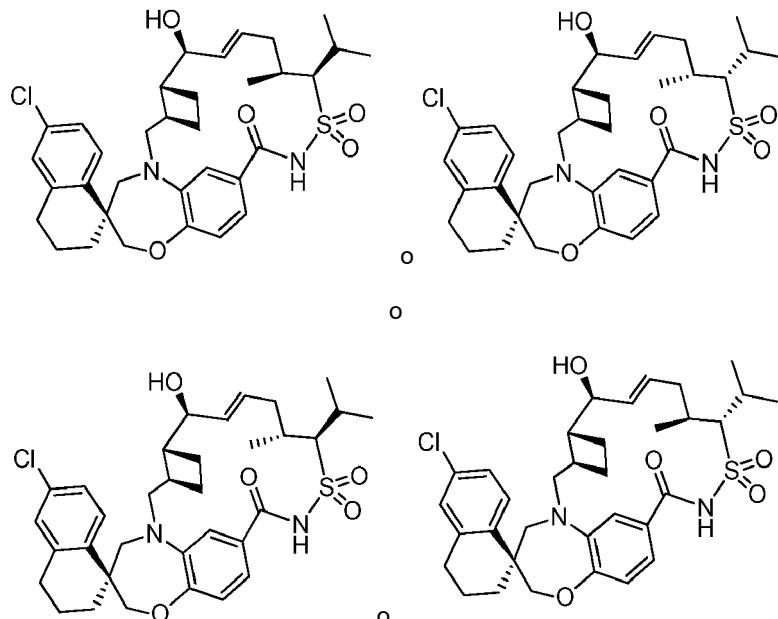
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

20



25

Se obtuvo uno de los compuestos del título como el cuarto isómero eluido (más lento) usando separación Combi-Flash® como se describe en el ejemplo 54. ^1H -RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,11 ppm (s. a., 1H), 7,71 (t, J =6,9 Hz, 1H), 7,25 - 6,87 (m, 5H), 5,88 - 5,43 (m, 2H), 4,20 - 4,02 (m, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,74 - 3,55 (m, 2H), 3,55 - 3,40 (m, 1H), 3,40 - 3,12 (m, 1H), 2,82 - 2,62 (m, 3H), 2,53 (d, J =5,3 Hz, 2H), 2,32 (m, 3H), 2,08 - 1,62 (m, 8H), 1,37 - 1,12 (m, 10H); m/z (ESI, ión positivo) 627 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

EJEMPLO 53. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-METOXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

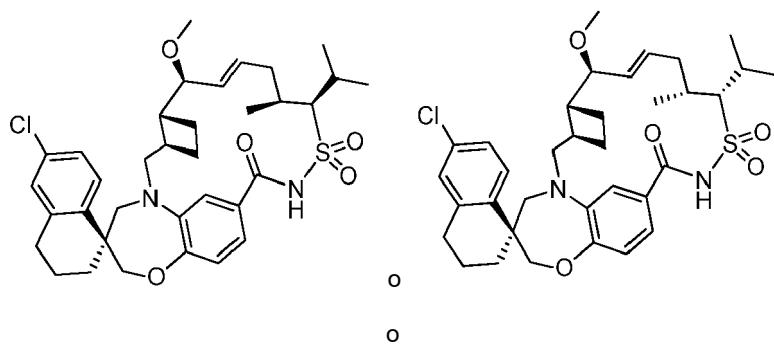
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-METOXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-METOXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-METOXI-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

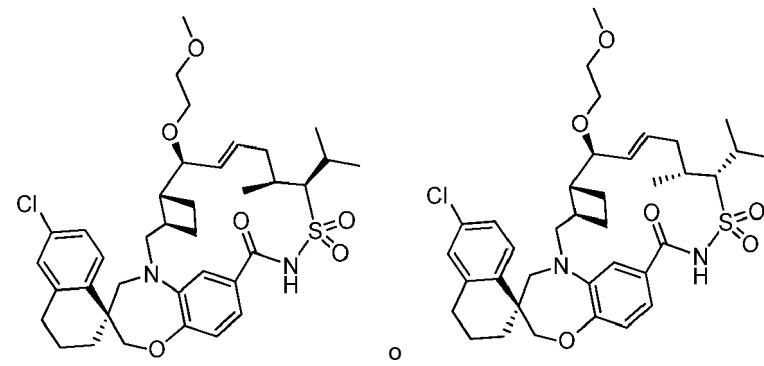
45



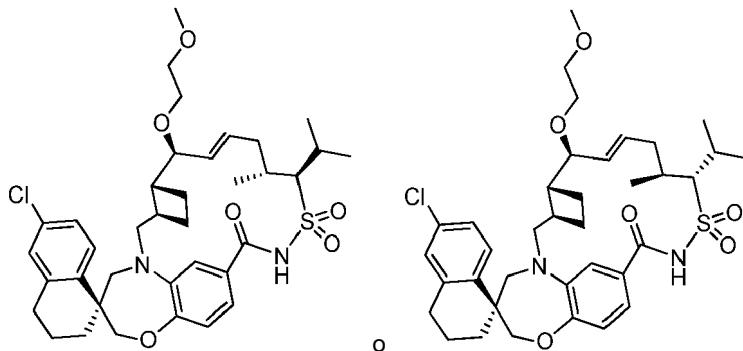
5

A una disolución del producto (del ejemplo 54; 9 mg, 0,014 mmol) en THF (1 ml) se le añadió hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (1,43 mg, 0,036 mmol), seguido por Mel (3,1 mg, 0,022 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante la noche. Luego se extinguió la reacción con NH₄Cl sat. y salmuera, se extrajo (2 × Et₂O) y se lavó (1 × salmuera). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. Se inyectó el residuo en una columna gold de ISCO de 4 g y se purificó mediante Combi-Flash®, eluyendo con del 0% al 100% de EtOAc (que contenía el 0,5% de AcOH)/hexanos para dar uno de los compuestos del título (7 mg, 10,9 µmol) como aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,15 ppm (s. a., 1H), 7,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 5,73 (ddd, J=3,9, 8,7, 15,2 Hz, 1H), 5,52 (dd, J=8,8, 15,5 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,12 - 4,04 (m, 2H), 3,82 (d, J=15,1 Hz, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 2H), 3,25 - 3,17 (m, 4H), 3,02 (dd, J=10,0, 15,5 Hz, 1H), 2,83 - 2,69 (m, 2H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,35 - 2,23 (m, 3H), 2,21 - 2,02 (m, 3H), 1,97 - 1,72 (m, 5H), 1,68 - 1,60 (m, 1H), 1,40 - 1,30 (m, 7H), 1,13 (d, J=6,7 Hz, 3H); m/z (ESI, ión positivo) 641 (M+H)⁺.

EJEMPLO 54. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-12'-(1-METILETIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

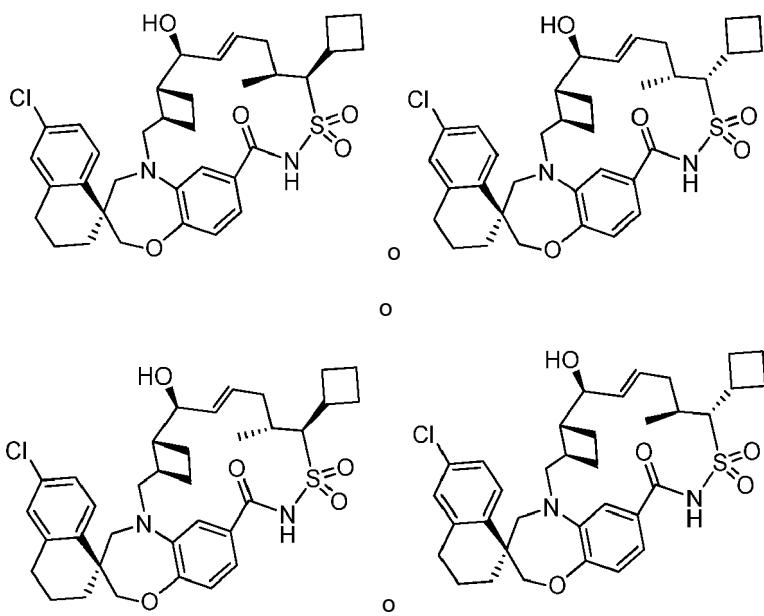


35



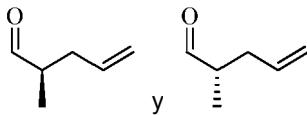
5 A una disolución del producto del ejemplo 54 (10 mg, 0,016 mmol) en THF (1 ml) se le añadió hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (1,6 mg, 0,040 mmol), seguido por 2-bromoetil metil éter (2,2 mg, 0,016 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante ~48 h. Luego se extinguío la reacción con NH₄Cl sat. y salmuera, se extrajo (2 × Et₂O) y se lavó (1 × salmuera). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. Se purificó este producto bruto mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna Gemini™ Prep C18 de 5 μm; elución en gradiente del 50% al 90% de MeCN en H₂O, en el que ambos disolventes contenían el 0,1% de TFA, procedimiento de 30 min) para proporcionar uno de los compuestos del título (4 mg, 5,8 μmol) como un sólido amorfó blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,09 ppm (s, 1H), 7,70 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=2,2, 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,71 (ddd, J=4,0, 8,5, 15,3 Hz, 1H), 5,60 - 5,48 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,86 - 3,74 (m, 2H), 3,68 (d, J=13,9 Hz, 1H), 3,53 - 3,36 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,23 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,01 (dd, J=10,1, 15,2 Hz, 1H), 2,83 - 2,69 (m, 2H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 2,34 - 2,12 (m, 4H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 1,99 - 1,75 (m, 5H), 1,72 - 1,63 (m, 1H), 1,45 - 1,30 (m, 7H), 1,13 (d, J=6,8 Hz, 3H); m/z (ESI, ión positivo) 685 (M+H)⁺.

EJEMPLO 55. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
20 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
25 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
30 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



35

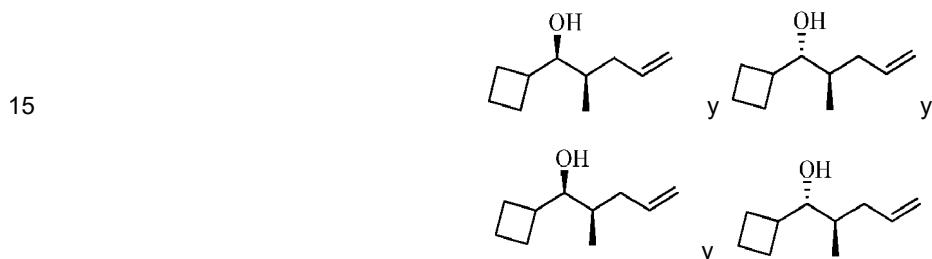
ETAPA 1: (R)-2-METILPENT-4-ENAL Y (S)-2-METILPENT-4-ENAL



5 A una disolución de cloruro de oxalilo (6,65 ml, 74,9 mmol) en DCM (30 ml) a -60°C se le añadió una disolución de DMSO anhidro (10,6 ml, 150 mmol) en DCM (20 ml) bajo N₂. Tras agitarse durante 2 min, se añadió una disolución de 2-metilpent-4-en-1-ol (5,00 g, 49,9 mmol) en DCM (20 ml), y se agitó la mezcla resultante durante 15 min a -60°C. Luego se añadió Et₃N (34,7 ml, 250 mmol). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 20 min, se extinguió la mezcla con DCM y H₂O, se extrajo (2 × Et₂O) y se lavó (1 × salmuera). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. Se llevó el compuesto del título a la siguiente etapa sin purificación adicional.

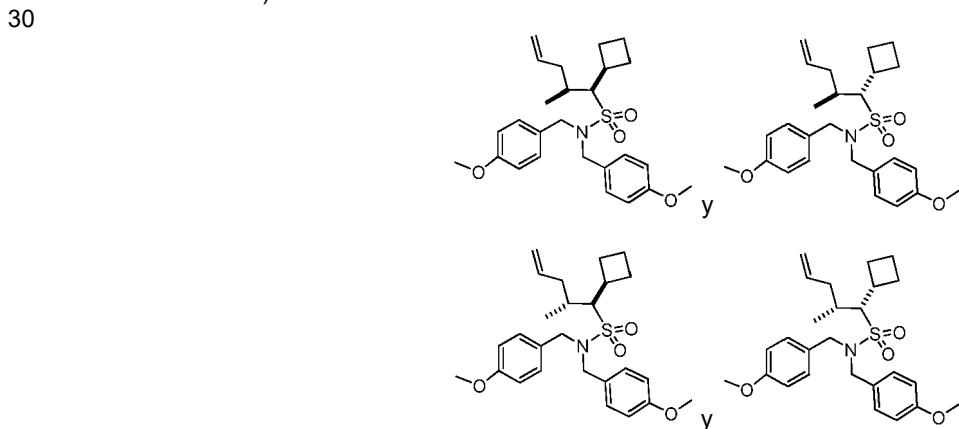
10

ETAPA 2: (1R,2R)-1-CICLOBUTIL-2-METILPENT-4-EN-1-OL Y (1R,2S)-1-CICLOBUTIL-2-METILPENT-4-EN-1-OL
Y (1S,2R)-1-CICLOBUTIL-2-METILPENT-4-EN-1-OL Y (1S,2S)-1-CICLOBUTIL-2-METILPENT-4-EN-1-OL



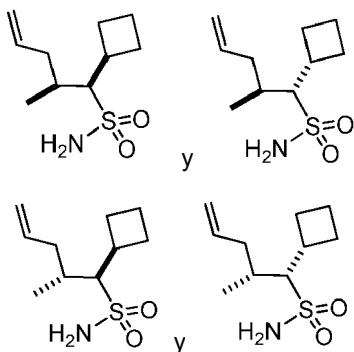
20 A una disolución de (R)-2-metilpent-4-enal y (S)-2-metilpent-4-enal (5 g, 50,9 mmol) (ejemplo 183, etapa 1) en THF (30 ml) se le añadió bromuro de ciclobutilmagnesio (17,8 g, 112 mmol) a -78°C. Se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Tras agitarse a temperatura ambiente durante 3 h, se extinguió la reacción (NH₄Cl sat.), se extrajo (2 × Et₂O) y se lavó (1 × salmuera). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. Se inyectó el residuo en una columna gold de ISCO de 40 g y se purificó mediante Combi-Flash®, eluyendo con del 0% al 30% de EtOAc /hexanos para dar el compuesto del título (4,2 g, 27,2 mmol).

25 ETAPA 2: (1S,2R)-1-CICLOBUTIL-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-2-METILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA Y (1R,2R)-1-CICLOBUTIL-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-2-METILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA Y (1S,2S)-1-CICLOBUTIL-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-2-METILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA Y (1R,2S)-1-CICLOBUTIL-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-2-METILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA

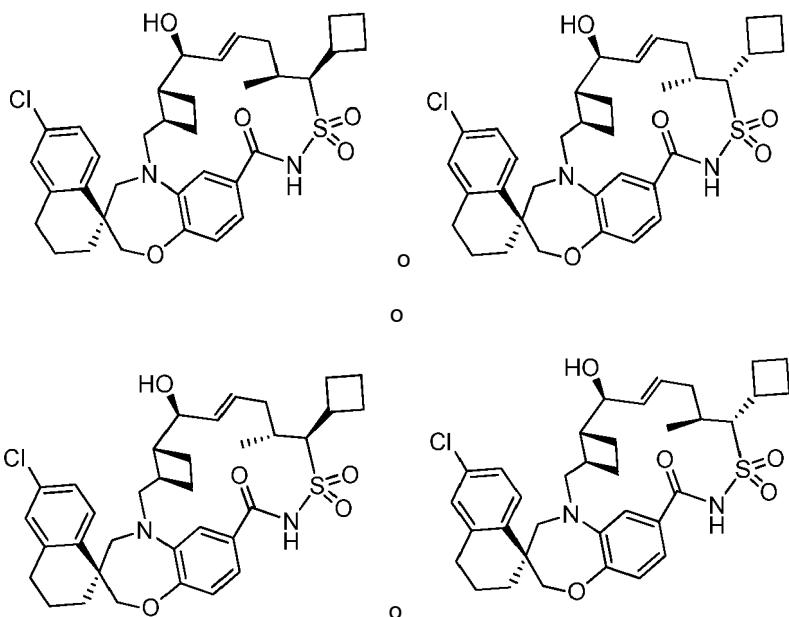


35 Se preparó el compuesto del título a partir de una mezcla de (1R,2R)-1-ciclobutil-2-metilpent-4-en-1-ol, (1R,2S)-1-ciclobutil-2-metilpent-4-en-1-ol, (1S,2R)-1-ciclobutil-2-metilpent-4-en-1-ol y (1S,2S)-1-ciclobutil-2-metilpent-4-en-1-ol (de la etapa 2), siguiendo un procedimiento similar al descrito en el producto intermedio EE22, etapas 3 a 6.

40 ETAPA 3: (1S,2R)-1-CICLOBUTIL-2-METILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA Y (1R,2R)-1-CICLOBUTIL-2-METILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA Y (1S,2S)-1-CICLOBUTIL-2-METILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA Y (1R,2S)-1-CICLOBUTIL-2-METILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA



- 5 Se sintetizaron los compuestos del título a partir de una mezcla de (1S,2R)-1-ciclobutil-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida, (1R,2R)-1-ciclobutil-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida, (1S,2S)-1-ciclobutil-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida y (1R,2S)-1-ciclobutil-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida (de la etapa 2), siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 26, etapa 2.
- 10 ETAPA 4: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0<sup>3,6,0^{19,24]}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0<sup>3,6,0^{19,24]}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0<sup>3,6,0^{19,24]}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24]}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA}</sup></sup></sup>
- 25 Se prepararon los compuestos del título a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (producto intermedio AA12) y una mezcla de (1S,2R)-1-ciclobutil-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida, (1R,2R)-1-ciclobutil-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida, (1S,2S)-1-ciclobutil-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida y (1R,2S)-1-ciclobutil-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida (de la etapa 3), siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2, etapas 1 y 2. Se injectó el residuo en una columna gold de ISCO de 40 g y se purificó mediante Combi-Flash®, eluyendo con del 10% al 100% de EtOAc (que contenía el 0,5% de AcOH)/hexanos para dar un producto bruto como el isómero eluido más rápido. Se purificó este producto bruto mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna Gemini™ Prep C18 de 5 µm; elución en gradiente del 50% al 90% de MeCN en H₂O, en el que ambos disolventes contenían el 0,1% de TFA, procedimiento de 30 min) para proporcionar uno de los compuestos del título como una espuma blanca. ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,26 ppm (s. a., 1H), 7,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,95 - 6,89 (m, 3H), 5,91 (ddd, J=3,8, 8,9, 15,0 Hz, 1H), 5,70 (dd, J=8,1, 15,2 Hz, 1H), 4,25 (dd, J=3,8, 8,1 Hz, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,68 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,25 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,09 - 3,02 (m, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 1H), 2,82 - 2,70 (m, 2H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,36 - 2,12 (m, 5H), 2,06 - 1,94 (m, 6H), 1,88 - 1,77 (m, 4H), 1,73 - 1,62 (m, 1H), 1,49 - 1,32 (m, 2H), 1,08 (d, J=6,8 Hz, 3H); m/z (ESI, ión positivo) 639 (M+H)⁺.
- 40 EJEMPLO 56. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0<sup>3,6,0^{19,24]}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0<sup>3,6,0^{19,24]}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0<sup>3,6,0^{19,24]}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24]}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA}</sup></sup></sup>



5 Se obtuvo uno de los compuestos del título como el segundo isómero eluido (más lento) usando separación Combi-Flash® como se describió en el ejemplo 55. ^1H -RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,10 ppm (s. a., 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 6,97 - 6,89 (m, 2H), 6,01 (m, 1H), 5,65 (dd, $J=6,1, 15,5$ Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,13 - 4,01 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,83 - 2,72 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,35 - 1,56 (m, 16H), 1,44 (m, 1H), 1,15 - 1,03 (m, 3H); m/z (ESI, ión positivo) 639 ($\text{M}+\text{H}^+$).

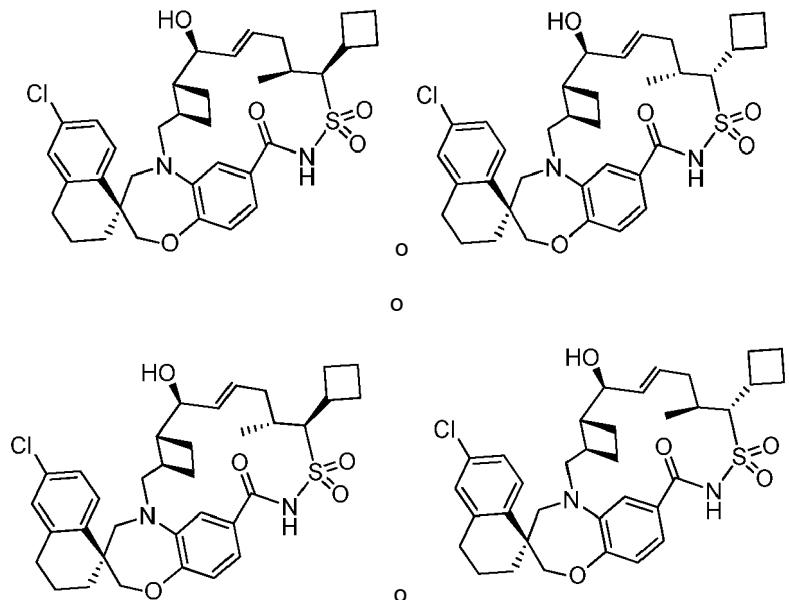
10 EJEMPLO 57. 13',13-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

15 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

20 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

25 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-CICLOBUTIL-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

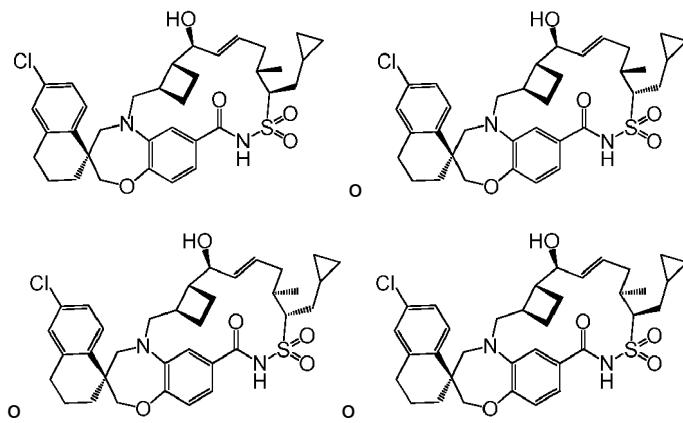
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



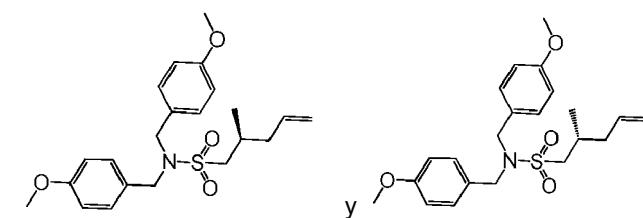
30 Se obtuvo uno de los compuestos del título como el tercer isómero eluido (más lento) usando separación Combi-

Flash® como se describió en el ejemplo 55. ^1H -RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,22 ppm (s. a., 1H), 7,67 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,15 (dd, $J=2,3,8,4$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,94 - 6,88 (m, 2H), 5,78 - 5,61 (m, 2H), 4,26 - 4,18 (m, 2H), 4,07 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,00 - 1,60 (m, 21H), 1,55 - 1,40 (m, 1H), 1,10 (d, $J=6,7$ Hz, 3H); m/z (ESI, ión positivo) 639 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 58. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILOMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILOMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILOMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILOMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

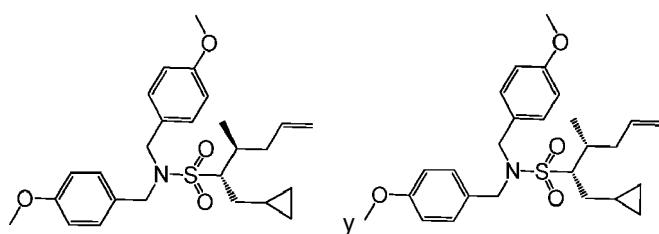


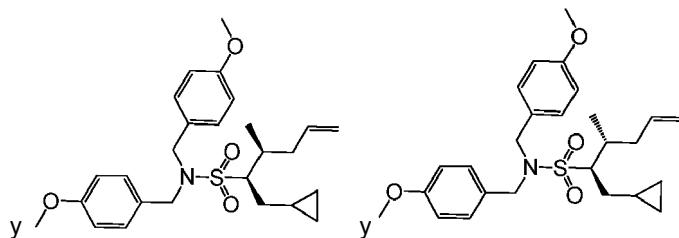
ETAPA 1: (2S)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-2-METILPENT-4-ENO-1-SULFONAMIDA Y (2R)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-2-METIL-4-PENTENO-1-SULFONAMIDA



Se preparó el compuesto del título a partir del producto intermedio EE12 y 4-metilbencenosulfonato de pent-4-en-2-ilo siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 26, etapa 1.

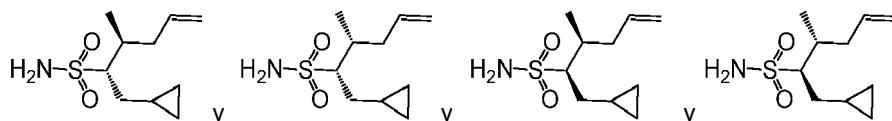
ETAPA 2: (2S,3R)-1-CICLOPROPILO-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-3-METIL-5-HEXENO-2-SULFONAMIDA Y (2R,3S)-1-CICLOPROPILO-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-3-METIL-5-HEXENO-2-SULFONAMIDA Y (2R,3R)-1-CICLOPROPILO-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-3-METIL-5-HEXENO-2-SULFONAMIDA Y (2S,3S)-1-CICLOPROPILO-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-3-METIL-5-HEXENO-2-SULFONAMIDA





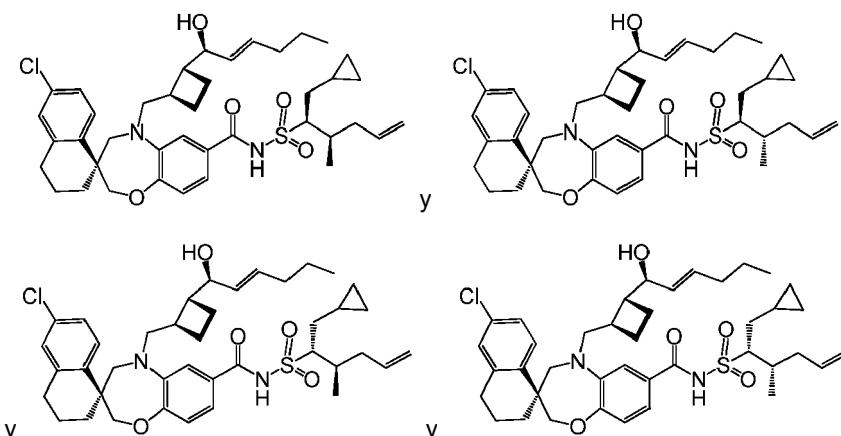
A una disolución de (2S)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida y (2R)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida (600 mg, 1,49 mmol) en THF se le añadió disolución de butil-litio, 2,5 N en hexanos (0,624 ml, 1,561 mmol) a -78°C bajo N₂. Despues de que se agitó la reacción a -78°C durante 15 min, se añadió una disolución de (bromometil)-ciclopropano (0,288 ml, 2,97 mmol) en THF (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 1 h y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se extinguío la mezcla con H₂O y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con H₂O y se secó (Na₂SO₄). Se evaporó el disolvente, y se purificó el residuo resultante mediante chromatografía (gel de SiO₂, del 10 al 50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar los compuestos del título como un líquido incoloro.

ETAPA 3: (120637-9): (2S,3S)-1-CICLOPROPIL-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA Y (2S,3R)-1-CICLOPROPIL-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA Y (2R,3S)-1-CICLOPROPIL-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA Y (2R,3R)-1-CICLOPROPIL-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA



Se trató una mezcla de (2S,3R)-1-ciclopropil-N,N-bis(4-metoxibencil)-3-metil-5-hexeno-2-sulfonamida, (2R,3S)-1-ciclopropil-N,N-bis(4-metoxibencil)-3-metil-5-hexeno-2-sulfonamida, (2R,3R)-1-ciclopropil-N,N-bis(4-metoxibencil)-3-metil-5-hexeno-2-sulfonamida y (2S,3S)-1-ciclopropil-N,N-bis(4-metoxibencil)-3-metil-5-hexeno-2-sulfonamida (510 mg, 1,11 mmol) con anisol (1,81 g, 16,7 mmol) en TFA (3,81 g, 33,4 mmol). Se agitó la mezcla, se calentó a 40°C durante 18 h y luego se concentró. Se purificó el residuo resultante mediante chromatografía (gel de SiO₂, hexano/EtOAc, de 9:1 a 1:1) para proporcionar los compuestos del título como un aceite de color marrón claro.

ETAPA 4: (3S)-6'-CLORO-N-(((2R,3S)-1-CICLOPROPIL-3-METIL-5-HEXEN-2-IL)SULFONIL)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HIDROXI-2-HEXEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-ESPIRO[1,5-BENZOXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA Y (3S)-6'-CLORO-N-(((2R,3R)-1-CICLOPROPIL-3-METIL-5-HEXEN-2-IL)SULFONIL)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HIDROXI-2-HEXEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-ESPIRO[1,5-BENZOXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA Y (3S)-6'-CLORO-N-(((2S,3S)-1-CICLOPROPIL-3-METIL-5-HEXEN-2-IL)SULFONIL)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HIDROXI-2-HEXEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-ESPIRO[1,5-BENZOXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA Y (3S)-6'-CLORO-N-(((2S,3R)-1-CICLOPROPIL-3-METIL-5-HEXEN-2-IL)SULFONIL)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HIDROXI-2-HEXEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-ESPIRO[1,5-BENZOXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA



Se añadió una mezcla de (2S,3S)-1-ciclopropil-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida, (2S,3R)-1-ciclopropil-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida, (2R,3S)-1-ciclopropil-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida y (2R,3R)-1-ciclopropil-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida (160 mg, 0,74 mmol) a ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2S)-2-((S,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-

3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (producto intermedio AA12A; 250 mg, 0,49 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-étilcarbodiimida (141 mg, 0,74 mmol), DMAP (90 mg, 0,74 mmol) y Et₃N (0,20 ml, 1,47 mmol) en DCM (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 días. Luego se diluyó la mezcla con DCM y se añadió H₂O. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se concentró. Se sometió a cromatografía el residuo resultante (gel de SiO₂, de 1:0 a 1:1, hexano/EtOAc+ el 0,5% de HOAc) para proporcionar el compuesto del título.

ETAPA 5: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILO METIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILOMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILOMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILOMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

Se cargó un RBF con la mezcla anterior de (3S)-6'-cloro-n-((2R,3S)-1-ciclopropil-3-metil-5-hexen-2-il)sulfonil)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hidroxi-2-hexen-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-espiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida, (3S)-6'-cloro-n-((2R,3R)-1-ciclopropil-3-metil-5-hexen-2-il)sulfonil)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hidroxi-2-hexen-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-espiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida, (3S)-6'-cloro-n-((2S,3S)-1-ciclopropil-3-metil-5-hexen-2-il)sulfonil)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hidroxi-2-hexen-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-espiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida y (3S)-6'-cloro-n-((2S,3R)-1-ciclopropil-3-metil-5-hexen-2-il)sulfonil)-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hidroxi-2-hexen-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-espiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida (210 mg, 0,30 mmol) en DCE (100 ml). Tras burbujeo en el matraz con argón durante 15 min, se le añadió a la disolución homogénea Hoveyda-Grubbs II (65 mg, 0,35 mmol) y se agitó el contenido del matraz a 50°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se introdujo aire burbujeando en el matraz durante 2 min. Se evaporó el disolvente, y se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna Gemini™ Prep C18 de 5 µm; elución en gradiente del 25% al 75% de MeCN en H₂O, en el que ambos disolventes contenían el 0,1% de TFA, procedimiento de 30 min) para proporcionar el compuesto del título como el primer isómero eluido. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,08 ppm (s, 1 H),

7,70 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J=2,2, 8,6 Hz, 1 H), 7,10 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 6,99 (s a, 1 H), 6,97 - 6,89 (m, 2 H), 5,97 - 5,88 (m, 1 H), 5,72 (dd, J=8,1, 15,2 Hz, 1 H), 4,30 - 4,22 (m, 2 H), 4,10 (s, 2 H), 3,82 (d, J=14,9 Hz, 1 H), 3,69 (d, J=14,2 Hz, 1 H), 3,26 (d, J=14,2 Hz, 1 H), 3,06 (s a, 1 H), 2,85 - 2,71 (m, 2 H), 2,53 - 2,39 (m, 1 H), 2,33 (quin, J=8,7 Hz, 1 H), 2,27 - 2,12 (m, 2 H), 2,09 - 1,86 (m, 5 H), 1,86 - 1,77 (m, 3 H), 1,75 - 1,61 (m, 1 H), 1,50 - 1,31 (m, 2 H), 1,23 - 1,12 (m, 1 H), 1,05 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 0,63 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 0,35 - 0,25 (m, 1 H), 0,13 - 0,06 (m, 1 H).

m/z (ESI, ión positivo) 639,2 (M+H)⁺.

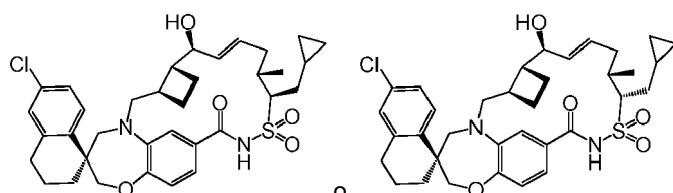
EJEMPLO 59. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILOMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

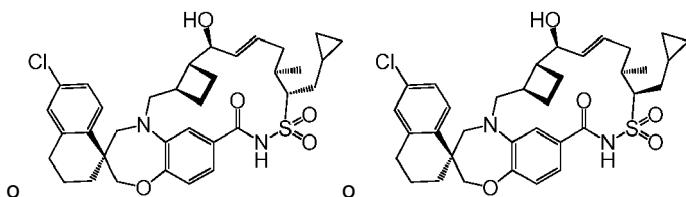
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILOMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILOMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILOMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

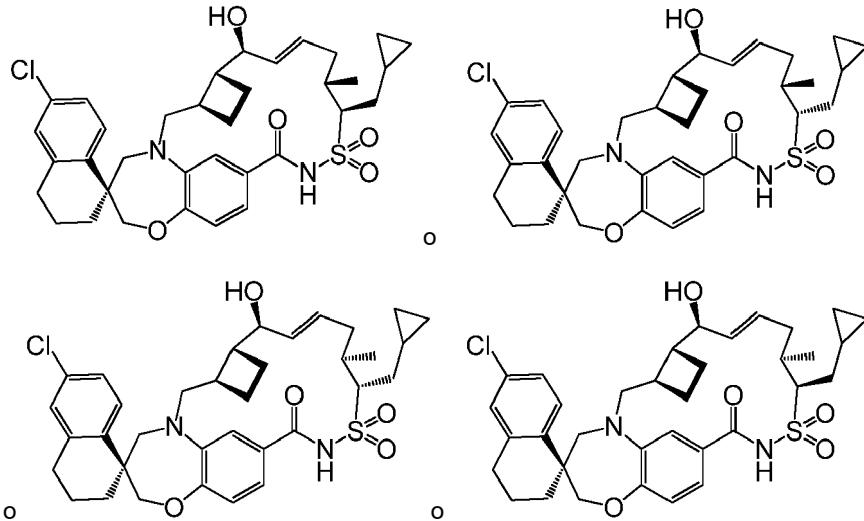
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA





Se obtuvo el compuesto del título como un isómero único (segundo pico de elución) a partir de la separación mediante HPLC de fase inversa preparativa en el ejemplo 58. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,17 ppm (s a, 1 H), 7,79 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,24 - 7,15 (m, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 6,98 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 6,67 (s a, 1 H), 6,03 (m, 1 H), 5,66 (dd, $J=6,4, 15,2$ Hz, 1 H), 4,32 - 4,02 (m, 3 H), 3,91 - 3,82 (m, 1 H), 3,80 - 3,72 (m, 1 H), 3,63 (m, 1 H), 3,42 - 3,38 (m, 1 H), 3,30 - 3,20 (m, 1 H), 2,85 - 2,73 (m, 2 H), 2,55 - 2,50 (m, 2 H), 2,29 (s a, 1 H), 2,20 - 2,15 (m, 1 H), 2,10 - 1,60 (m, 9 H), 1,55 - 1,43 (m, 2 H), 1,42 - 1,35 (m, 1 H), 1,13 (d, $J=7,1$ Hz, 3 H), 0,61 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 0,30 - 0,25 (m, 1 H), 0,15 - 0,11 (m, 1 H). m/z (ESI, ión positivo) 639,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

EJEMPLO 60. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



Se obtuvo el compuesto del título como un isómero único (tercer pico de elución) a partir de la separación mediante HPLC de fase inversa preparativa en el ejemplo 58. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,19 ppm (s a, 1 H), 7,72 (s a, 1 H), 7,65 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,17 (dd, $J=2,2, 8,6$ Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,92 (s, 2 H), 5,72 (dd, $J=3,7, 15,7$ Hz, 1 H), 5,55 (s a, 1 H), 4,27 - 4,20 (m, 2 H), 4,20 - 4,14 (m, 1 H), 4,14 - 4,10 (m, 1 H), 4,00 - 3,88 (m, 1 H), 3,79 (d, $J=12,7$ Hz, 1 H), 3,30 (d, $J=13,9$ Hz, 1 H), 3,10 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H), 2,80 - 2,70 (m, 2 H), 2,58 - 2,39 (m, 2 H), 2,35 - 2,06 (m, 3 H), 2,05 - 1,93 (m, 3 H), 1,90 - 1,62 (m, 4 H), 1,70 - 1,64 (m, 1 H), 1,51 - 1,30 (m, 2 H), 1,24 - 1,15 (m, 1 H), 1,11 (d, $J=5,1$ Hz, 3 H), 0,71 - 0,50 (m, 2 H), 0,31 (cd, $J=4,8, 9,4$ Hz, 1 H), 0,15 (cd, $J=4,6, 9,3$ Hz, 1 H). m/z (ESI, ión positivo) 639,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

EJEMPLO 61. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

5 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

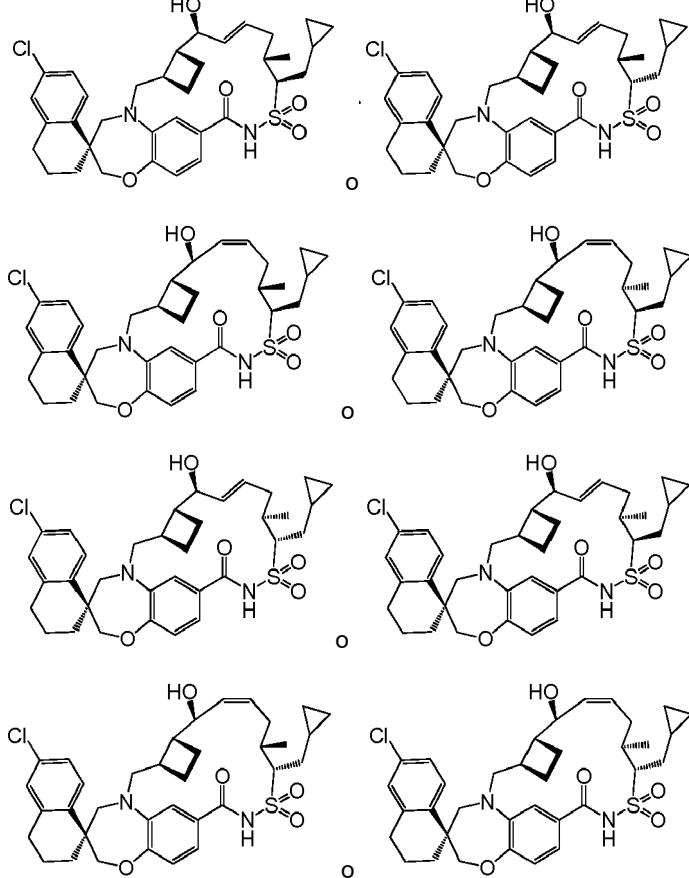
10 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

15 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

20 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



25 Se obtuvo el compuesto del título como un isómero único (cuarto pico de elución) a partir de la separación mediante HPLC de fase inversa preparativa en el ejemplo 58. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,72 ppm (d, J=11 Hz, 1 H), 7,50 - 7,44 (m, 1 H), 7,21 - 7,16 (m, 1 H), 7,15 - 7,05 (m, 2 H), 7,00 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 5,75 (m, 1 H), 5,54 (m, 1 H), 4,42 (s a, 1 H), 4,16 - 4,01 (m, 2 H), 3,90 (d, J=15,2 Hz, 1 H), 3,80 - 3,60 (m, 2 H), 3,25 - 3,04 (m, 2 H), 2,87 - 2,70 (m, 2 H), 2,27 - 2,10 (m, 3 H), 2,09 - 1,52 (m, 9 H), 1,53 - 1,39 (m, 3 H), 1,21-1,14 (m, 1H), 1,08 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 0,71 - 0,50 (m, 2 H), 0,31 - 0,20 (m, 1 H), 0,16 - 0,10 (m, 1 H). m/z (ESI, ión positivo) 639,2 (M+H)⁺.

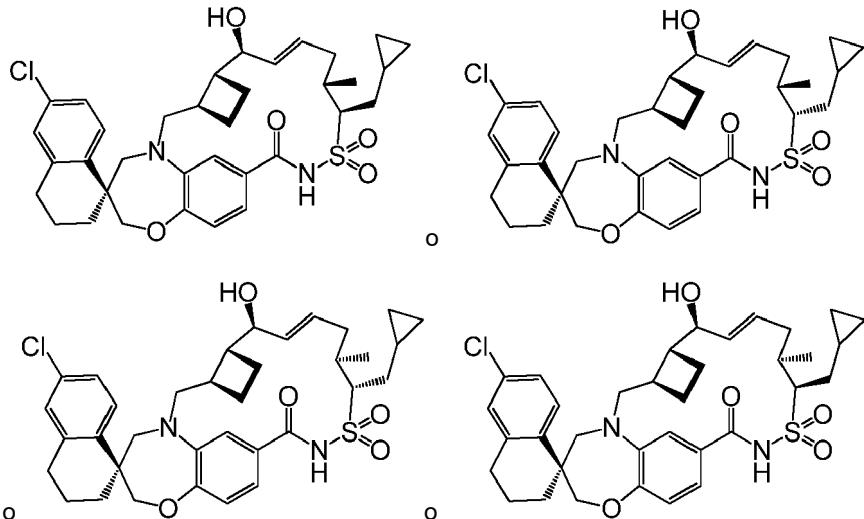
EJEMPLO 62. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-METOXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

35 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-METOXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

40 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-METOXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

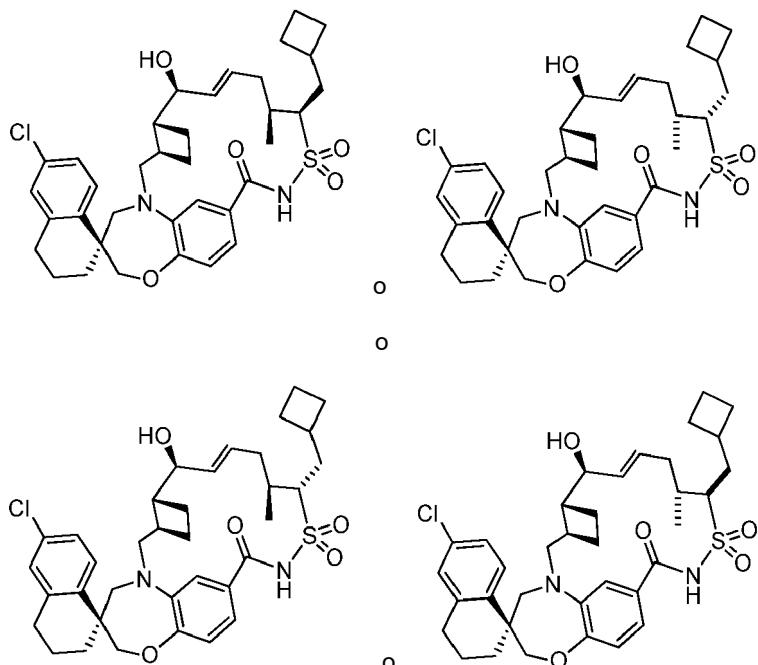
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-

DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILOMETIL)-7'-METOXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

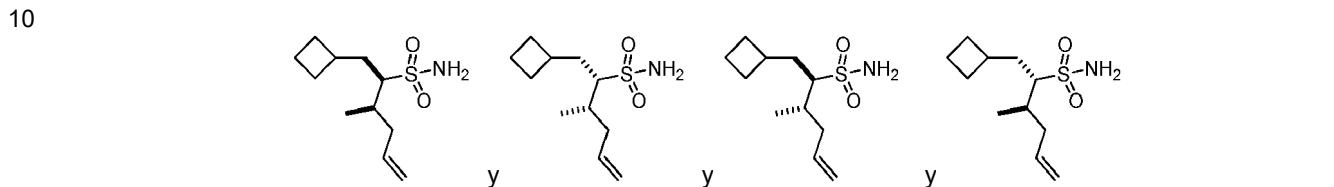


A un RBF de 15 ml se le añadieron hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (8,3 mg, 0,203 mmol) y 13',13'-dióxido de (15,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-12'-(ciclopropilmetil)-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2h,15'-h-espíro[naftaleno-1,22'-(20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona o 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-cloro-12'-(ciclopropilmetil)-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2h,15'-h-espíro[naftaleno-1,22'-(20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona o 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-cloro-12'-(ciclopropilmetil)-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2h,15'-h-espíro[naftaleno-1,22'-(20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona o 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-cloro-12'-(ciclopropilmetil)-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2h,15'-h-espíro[naftaleno-1,22'-(20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (13 mg, 0,020 mmol) en THF (1 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min y se añadió Mel (6,32 µl, 0,102 mmol). Se agitó la mezcla y se dejó calentar desde 0°C hasta temperatura ambiente durante 18 h, se extinguió con HCl 1 N acuoso y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$) y se concentró. Se sometió a cromatografía el residuo (gel de SiO_2 , el 10-40% de EtOAc + el 10% de metanol/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 ppm (s, 1 H), 7,70 (d, J =8,4 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J =2,2, 8,5 Hz, 1 H), 7,10 (d, J =2,2 Hz, 1 H), 6,96 - 6,90 (m, 3 H), 5,90 - 5,70 (m, 1 H), 5,53 (dd, J =9,8, 14,5 Hz, 1 H), 4,32 (dd, J =4,7, 7,0 Hz, 1 H), 4,10 (s, 2 H), 3,83 (d, J =15,1 Hz, 1 H), 3,74 - 3,66 (m, 2 H), 3,28 - 3,20 (m, 4 H), 3,02 (dd, J =10,2, 15,3 Hz, 1 H), 2,84 - 2,71 (m, 2 H), 2,51 - 2,43 (m, 1 H), 2,39 - 2,18 (m, 3 H), 2,14 - 1,92 (m, 4 H), 1,90 - 1,75 (m, 3 H), 1,65 - 1,50 (m, 2 H), 1,47 - 1,35 (m, 2 H), 1,25 - 1,18 (m, 1 H), 1,05 (d, J =6,8 Hz, 3 H), 0,67 - 0,58 (m, 2 H), 0,34 - 0,26 (m, 1 H), 0,12 - 0,04 (m, 1 H). m/z (ESI, ión positivo) 653,2 ($M+H$)⁺.

30 EJEMPLO 63. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-
 11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-
 DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-
 DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-
 35 DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-
 DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-
 DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-
 40 DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



ETAPA 1: (2R,3R)-1-CICLOBUTIL-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA Y (2S,3S)-1-CICLOBUTIL-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA Y (2R,3S)-1-CICLOBUTIL-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA Y (2S,3R)-1-CICLOBUTIL-3-METILHEX-5-ENO-2-SULFONAMIDA



15 Se preparó el compuesto del título a partir de (R)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida y (S)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida y (bromometil)ciclobutano mediante un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 58, etapas 2 a 3.

20 ETAPA 2: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-
DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-
DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-
DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-
DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
25 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-
DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-
DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

30 Se preparó el compuesto del título a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)
metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (producto intermedio
AA12) y una mezcla de (2R,3R)-1-ciclobutil-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida, (2S,3S)-1-ciclobutil-3-metilhex-5-eno-2-
sulfonamida, (2R,3S)-1-ciclobutil-3-metilhex-5-eno-2-sulfonamida y (2S,3R)-1-ciclobutil-3-metilhex-5-eno-2-
sulfonamida (de la etapa 1) mediante un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 58, etapas 4 a 5. Se
35 purificó el residuo mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna Gemini™ Prep C18 de 5 µm; elución en
gradiente del 50% al 95% de MeCN en H₂O, en el que ambos disolventes contenían el 0,1% de TFA, procedimiento
de 30 min) para proporcionar uno de los compuestos del título como el isómero eluido más rápido como una espuma
blanca. ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,09 ppm (s, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=2,2, 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d,
J=2,2 Hz, 1H), 6,95 - 6,88 (m, 3H), 5,82 - 5,68 (m, 2H), 4,19 (dd, J=4,1, 7,6 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,93 (dd, J=2,5,
8,8 Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,68 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,25 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,05 (dd, J=9,4, 15,3 Hz, 1H), 2,83 - 2,68
40 (m, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,23 - 2,10 (m, 4H), 2,08 - 2,00 (m, 2H), 1,98 - 1,52 (m, 12H), 1,48 - 1,33 (m,
1H), 1,01 (d, J=6,8 Hz, 3H); m/z (ESI, ión positivo) 653 (M+H)⁺.

EJEMPLO 64. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

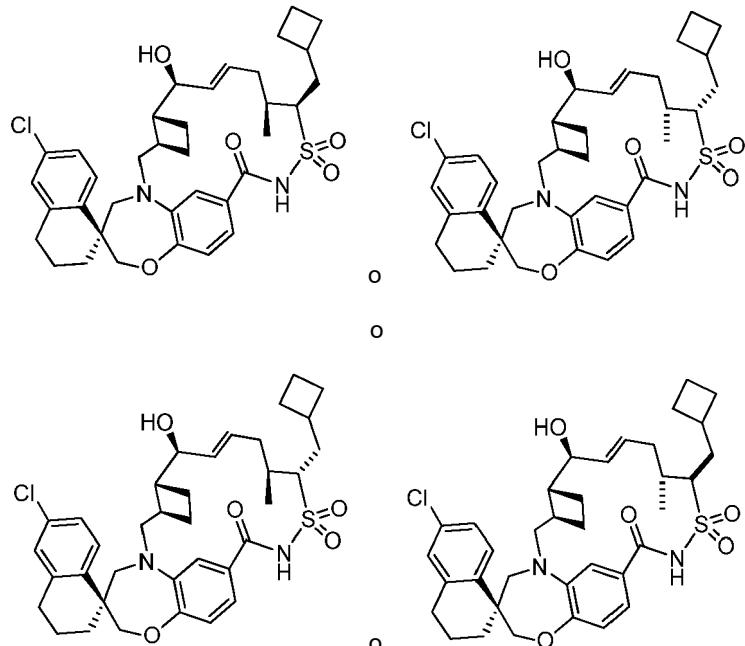
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOBUTILMETIL)-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

15



20

Se obtuvo uno de los compuestos del título como el segundo isómero eluido (más lento) usando HPLC de fase inversa preparativa como se describió en el ejemplo 63. ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,05 ppm (s, J=7,4, 7,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,2, 8,5 Hz, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 6,97 - 6,90 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,65 (dd, J=6,1, 15,1 Hz, 1H), 4,19 - 4,02 (m, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,43 (d, J=14,5 Hz, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,83 - 2,73 (m, 2H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,55 - 2,46 (m, 1H), 2,35 - 2,10 (m, 5H), 2,08 - 1,96 (m, 3H), 1,95 - 1,81 (m, 6H), 1,79 - 1,65 (m, 5H), 1,47 (d, J=15,3 Hz, 1H), 1,16 - 1,07 (m, 3H); m/z (ESI, ión positivo) 653 (M+H)⁺.

30

EJEMPLO 65. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPILO)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPILO)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

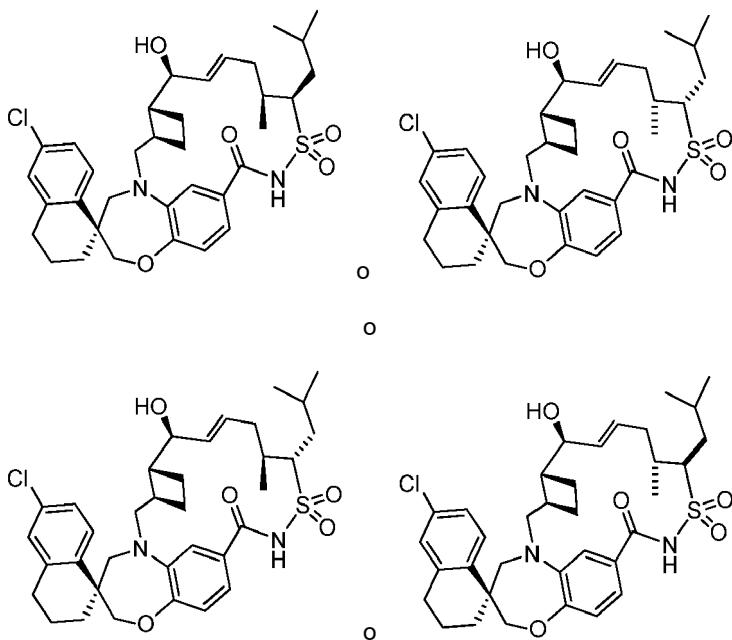
35

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPILO)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

40

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPILO)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

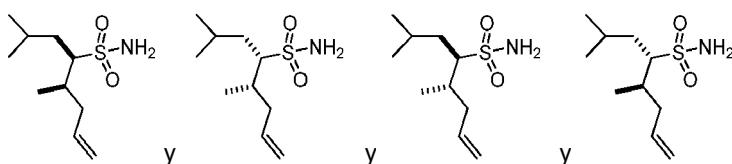
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



5

ETAPA 1: (4R,5R)-2,5-DIMETILOCT-7-ENO-4-SULFONAMIDA Y (4S,5S)-2,5-DIMETILOCT-7-ENO-4-SULFONAMIDA Y (4R,5S)-2,5-DIMETILOCT-7-ENO-4-SULFONAMIDA Y (4S,5R)-2,5-DIMETILOCT-7-ENO-4-SULFONAMIDA

10



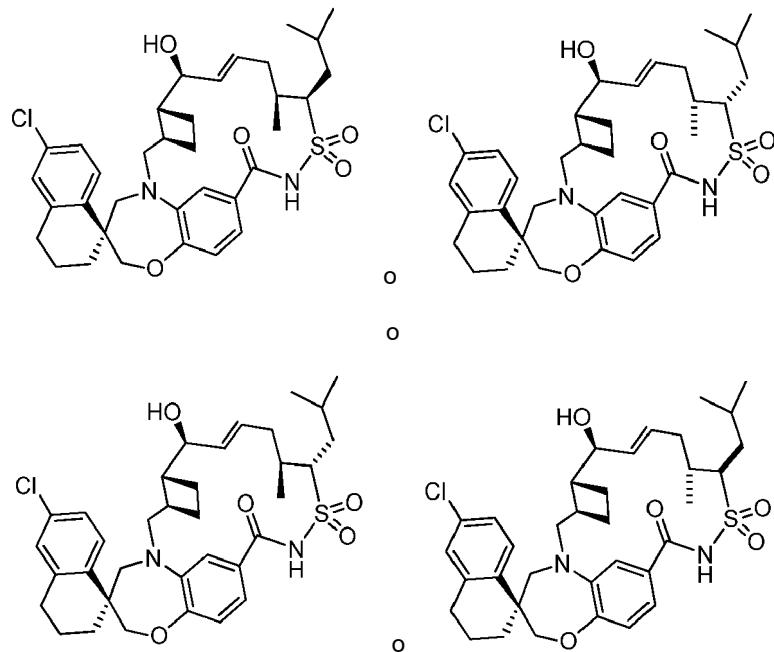
Se preparó el compuesto del título a partir de (R)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida y (S)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida (ejemplo 58, etapa 1) y bromuro de isobutilo mediante un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 58, etapas 2 a 3.

ETAPA 2: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPILO)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,2']-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPILO)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,2']-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPILO)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,2']-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPILO)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,2']-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

30 Se preparó el compuesto del título a partir de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (producto intermedio AA12) y una mezcla de (4R,5R)-2,5-dimetiloct-7-eno-4-sulfonamida, (4S,5S)-2,5-dimetiloct-7-eno-4-sulfonamida, (4R,5S)-2,5-dimetiloct-7-eno-4-sulfonamida y (4S,5R)-2,5-dimetiloct-7-eno-4-sulfonamida (de la etapa 1) mediante un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 58, etapas 4 a 5. Se purificó el residuo mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna Gemini™ Prep C18 de 5 μm; elución en gradiente del 50% al 95% de MeCN en H₂O, en el que ambos disolventes contenían el 0,1% de TFA, procedimiento de 30 min) para proporcionar uno de los compuestos del título como el isómero eluido más rápido como una espuma blanca. ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,09 ppm (s, 1H), 7,71 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,3, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,96 - 6,90 (m, 3H), 5,86 - 5,78 (m, 1H), 5,76 - 5,68 (m, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,69 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,26 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,05 (dd, J=9,4, 15,3 Hz, 1H), 2,83 - 2,70 (m, 2H), 2,46 - 2,28 (m, 2H), 2,18 - 1,91 (m, 8H), 1,88 - 1,76 (m, 3H), 1,76 - 1,66 (m, 1H), 1,46 - 1,31 (m, 2H), 1,04 - 0,98 (m, 9H); m/z (ESI, ión positivo) 641 (M+H)⁺.

EJEMPLO 66. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-

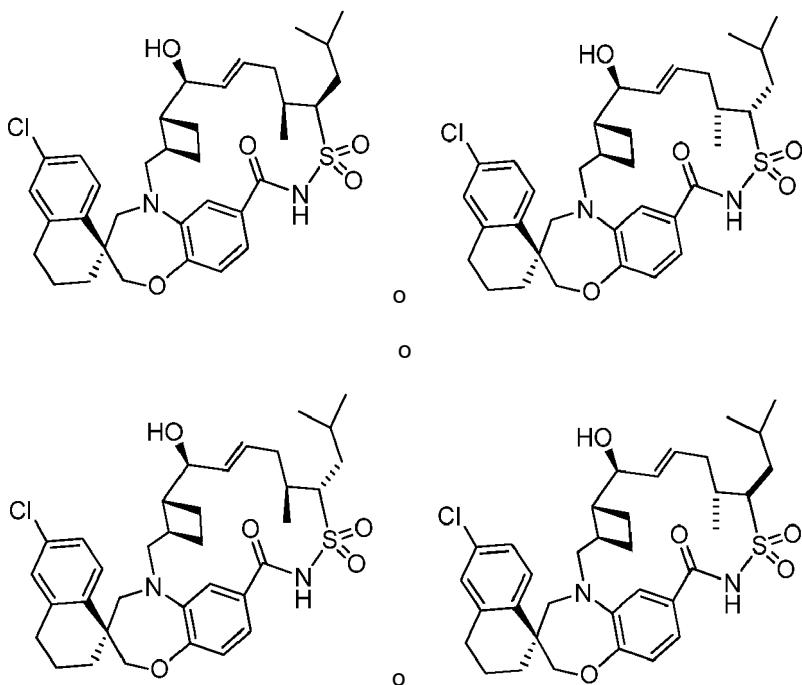
METILPROPIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-
 DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPIL)-3,4-DIHIDRO-
 5 2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-
 DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'- METIL-12'-(2-METILPROPIL)-3,4-DIHIDRO-
 10 2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



15

Se obtuvo uno de los compuestos del título como un isómero único (segundo pico eluido más lento) usando HPLC
 20 de fase inversa preparativa como se describió en el ejemplo 65. ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8,11 - 8,04 (m,
 1H), 7,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=2,2, 8,4 Hz, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 6,97 - 6,90 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,04
 (m, 1H), 5,65 (dd, J=6,4, 15,4 Hz, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,07 (c, J=12,2 Hz, 2H), 3,81 - 3,69 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,43
 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,82 - 2,71 (m, 2H), 2,56 - 2,48 (m, 1H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 2,07 - 1,82 (m, 9H),
 25 1,81 - 1,65 (m, 2H), 1,51 - 1,38 (m, 3H), 1,09 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,05 - 0,93 (m, 6H); m/z (ESI, ión positivo) 641
 (M+H)⁺.

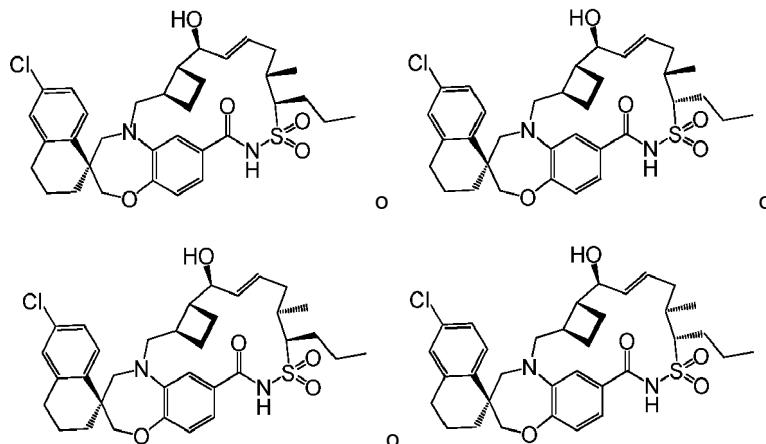
EJEMPLO 67. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-
 METILPROPIL)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-
 30 DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-(2-METILPROPIL)-3,4-DIHIDRO-
 2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-
 DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'- METIL-12'-(2-METILPROPIL)-3,4-DIHIDRO-
 35 2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



5

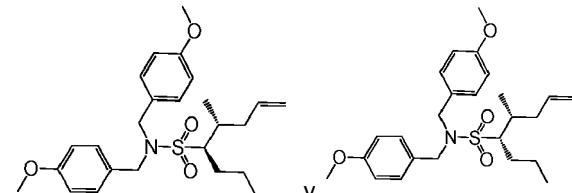
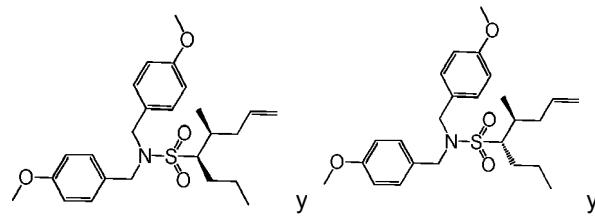
Se obtuvo uno de los compuestos del título como isómero único (tercer pico eluido) usando HPLC de fase inversa preparativa como se describió en el ejemplo 65. ^1H -RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,17 ppm (s. a., 1H), 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,73 - 5,66 (m, 2H), 4,43 (s. a., 1H), 4,23 (s, 2H), 4,15 - 4,04 (m, 4H), 3,90 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 15,1 Hz, 2H), 2,75 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 2,51 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,07 - 1,88 (m, 10H), 1,06 - 1,00 (m, 9H) m/z (ESI, ión positivo) 641 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 68. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPILO-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPILO-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPILO-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-H'-METIL-12'-PROPILO-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



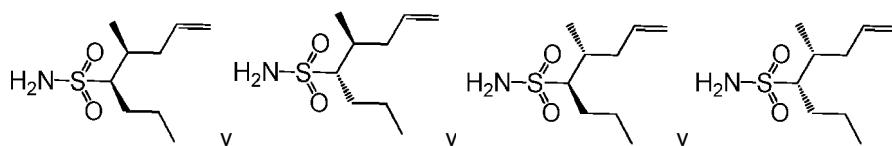
30

ETAPA 1: (4R,5S)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-5-METIL-7-OCTENO-4-SULFONAMIDA Y (4S,5S)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-5-METIL-7-OCTENO-4-SULFONAMIDA Y (4S,5R)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-5-METIL-7-OCTENO-4-SULFONAMIDA Y (4R,5R)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-5-METIL-7-OCTENO-4-SULFONAMIDA Y



5 Se prepararon los compuestos del título a partir de (2S)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida y (2R)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida (del ejemplo 58, etapa 1) con 1-bromopropano, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 58, etapa 2.

10 ETAPA 2: (4R,5S)-5-METIL-7-OCTENO-4-SULFONAMIDA Y (4R,5R)-5-METIL-7-OCTENO-4-SULFONAMIDA Y (4S,5S)-5-METIL-7-OCTENO-4-SULFONAMIDA Y (4S,5R)-5-METIL-7-OCTENO-4-SULFONAMIDA

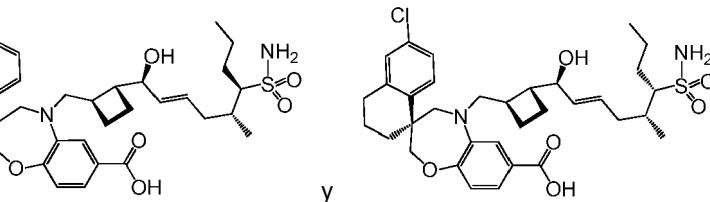
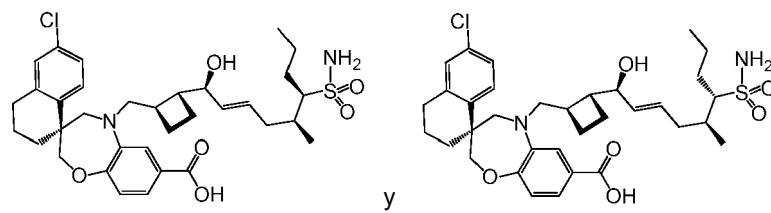


15 Se prepararon los compuestos del título a partir de una mezcla de (4R,5S)-N,N-bis(4-metoxibencil)-5-metil-7-octeno-4-sulfonamida, (4S,5S)-N,N-bis(4-metoxibencil)-5-metil-7-octeno-4-sulfonamida, (4S,5R)-N,N-bis(4-metoxibencil)-5-metil-7-octeno-4-sulfonamida y (4R,5R)-N,N-bis(4-metoxibencil)-5-metil-7-octeno-4-sulfonamida mediante un procedimiento similar descrito en el ejemplo 58, etapa 3.

20 ETAPA 3: ÁCIDO (3S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5R,6S)-1-HIDROXI-5-METIL-6-SULFAMOIL-2-NONEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-ESPIRO[1,5-BENZOXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO Y ÁCIDO (3S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5R,6R)-1-HIDROXI-5-METIL-6-SULFAMOIL-2-NONEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-ESPIRO[1,5-BENZOXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO Y ÁCIDO (3S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5S,6S)-1-HIDROXI-5-METIL-6-SULFAMOIL-2-NONEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-ESPIRO[1,5-BENZOXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO Y ÁCIDO (3S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5S,6R)-1-HIDROXI-5-METIL-6-SULFAMOIL-2-NONEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-ESPIRO[1,5-BENZOXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXÍLICO

25

30



35 En una mezcla de ácido (S)-6'-cloro-5-(((1R,2S)-2-((S,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espiro[benzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (producto intermedio AA12A, 120 mg, 0,24 mmol), una mezcla de (4R,5S)-5-metil-7-octeno-4-sulfonamida, (4R,5R)-5-metil-7-octeno-4-sulfonamida, (4S,5S)-5-metil-7-

octene-4-sulfonamida y (4S,5R)-5-metil-7-octeno-4-sulfonamida (de la etapa 2, 121 mg; 0,59 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se introdujo argón burbujeando argón en el matraz de reacción durante 20 min. Luego se añadió Hoveyda-Grubbs II. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró y se sometió a cromatografía el residuo (gel de SiO₂, de 9:1 a 0:1, hexano/el 0,3% de AcOH + EtOAc) para proporcionar un aceite gris como los compuestos del título.

ETAPA 4: 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

20 Se añadió una mezcla de ácido (3S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5R,6S)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoil-2-nonen-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-espiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico, ácido (3S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5R,6R)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoil-2-nonen-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-espiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico, ácido (3S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5S,6S)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoil-2-nonen-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-espiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico y ácido (3S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E,5S,6R)-1-hidroxi-5-metil-6-sulfamoil-2-nonen-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-espiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (110 mg, 0,170 mmol) a 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida, HCl (98 mg, 0,51 mmol) y DMAP (41,7 mg, 0,341 mmol) en DCM (80 ml) a 0°C. Luego se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se evaporó el disolvente y se sometió a cromatografía el residuo bruto (gel de SiO₂, de 9:1 a 0:1, hexano/EtOAc + el 0,3% de AcOH) para proporcionar un aceite gris (65 mg). La purificación adicional del aceite mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna Gemini™ Prep C18 de 5 μm; elución en gradiente del 25% al 75% de MeCN en H₂O, en el que ambos disolventes contenían el 0,1% de TFA, procedimiento de 30 min) proporcionó el primer isómero eluido como el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,07 ppm (s, 1 H), 7,70 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J=2,0, 8,6 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,98 - 6,88 (m, 3 H), 5,93 - 5,85 (m, 1 H), 5,72 (dd, J=7,9, 15,3 Hz, 1 H), 4,26 (dd, J=4,0, 8,2 Hz, 1 H), 4,16 - 4,06 (m, 3 H), 3,83 (d, J=14,9 Hz, 1 H), 3,70 (d, J=14,4 Hz, 1 H), 3,24 (d, J=14,2 Hz, 1 H), 3,03 (dd, J=9,8, 15,2 Hz, 1 H), 2,83 - 2,72 (m, 2 H), 2,45 (dd, J=3,7, 8,6 Hz, 1 H), 2,32 (t, J=9,0 Hz, 1 H), 2,16 - 1,94 (m, 7 H), 1,91 - 1,74 (m, 5 H), 1,74 - 1,62 (m, 2 H), 1,40 (t, J=12,8 Hz, 1 H), 1,10 - 0,98 (m, 6 H). m/z (ESI, ión positivo) 627,2 (M+H)⁺.

40 EJEMPLO 69. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']

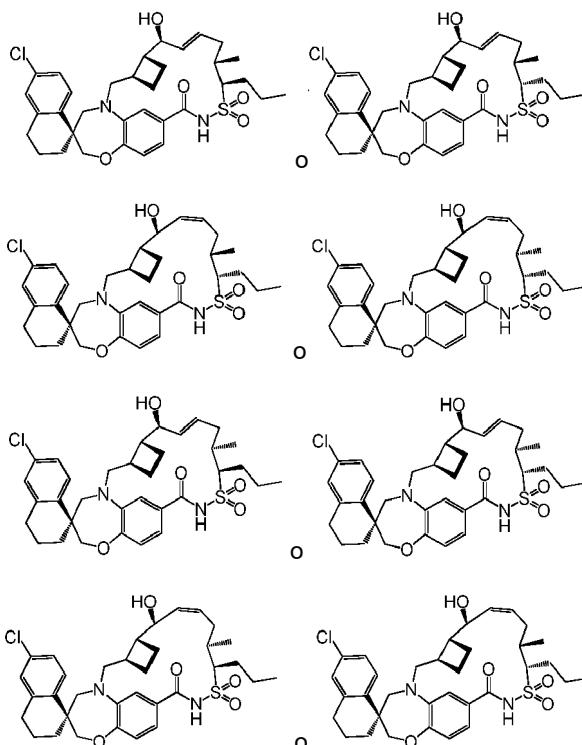
55 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']

60 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

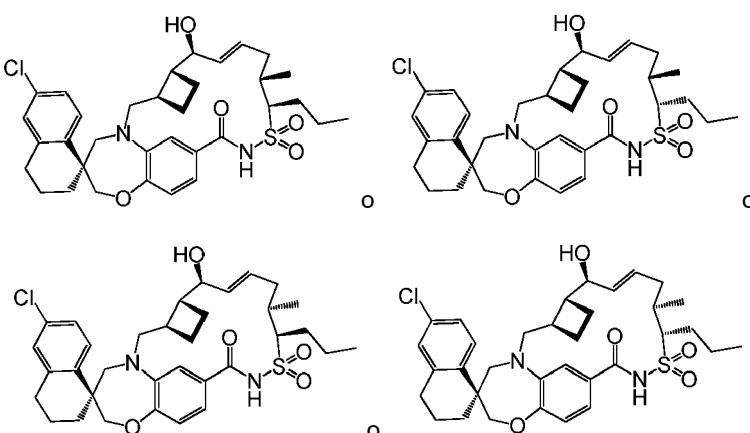
5



Se obtuvieron los compuestos del título como el segundo isómero eluido de la separación mediante HPLC de fase inversa preparativa en el ejemplo 68. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,71 ppm (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,11 - 7,08 (m, 1 H), 7,00 - 6,87 (m, 2 H), 6,84 (s a, 1 H), 6,14 (s a, 1 H), 5,81 (s a, 1 H), 4,23 (s a, 1 H), 4,19 - 4,04 (m, 3 H), 3,69 (d, J=14,4 Hz, 2 H), 3,58 (s a, 1 H), 3,40 - 3,18 (a, 2 H), 3,15 - 3,00 (s a, 1 H), 2,85 - 2,70 (m, 2 H), 2,44 (s a, 1 H), 2,35 (s a, 2 H), 2,18 (s a, 1 H), 2,10 - 1,90 (m, 3 H), 1,80 - 1,63 (m, 6 H), 1,63 - 1,54 (m, 1 H), 1,48 (s a, 1H), 1,11 (s a, 3 H), 1,05 - 0,99 (m, 3 H). m/z (ESI, ión positivo) 627,2 (M+H)⁺.

10 EJEMPLO 70. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-
15 DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-
ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-
20 DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-
ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-
25 DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-12'-PROPIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-
ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

30



Se obtuvieron los compuestos del título como el tercer isómero eluido de la separación mediante HPLC de fase

5 inversa preparativa en el ejemplo 68. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,32 ppm (s a, 1 H), 7,70 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,23 - 7,16 (m, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 6,97 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 6,66 (s a, 1 H), 6,08 (s a, 1 H), 5,66 (dd, $J=6,2, 15,3$ Hz, 1 H), 4,21 (s a, 1 H), 4,15 - 4,00 (m, 2 H), 3,83 - 3,60 (m, 3 H), 3,42 (d, $J=14,7$ Hz, 1 H), 3,25 (s a, 1 H), 2,85 - 2,74 (m, 2 H), 2,60 - 2,47 (m, 2 H), 2,38 - 2,18 (m, 2 H), 2,15 - 2,00 (m, 3 H), 2,00 - 1,58 (m, 9 H), 1,46 (s a, 1H), 1,17 - 1,08 (m, 3 H), 1,07 - 0,96 (m, 3 H). m/z (ESI, ión positivo) 627,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

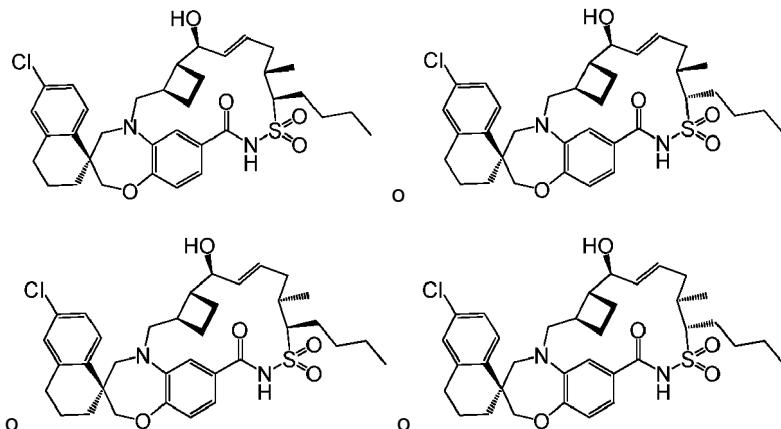
EJEMPLO 71. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-12'-BUTIL-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

10 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-12'-BUTIL-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

15 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-12'-BUTIL-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

20 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-12'-BUTIL-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']-

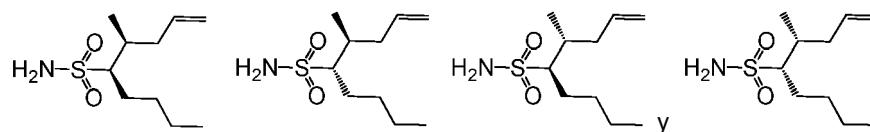
[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



25 ETAPA 1: (4S,5R)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-4-METIL-1-NONENO-5-SULFONAMIDA Y (4R,5R)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-4-METIL-1-NONENO-5-SULFONAMIDA Y (4S,5S)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-4-METIL-1-NONENO-5-SULFONAMIDA Y (4R,5S)-N,N-BIS(4-METOXBENCIL)-4-METIL-1-NONENO-5-SULFONAMIDA

30 Se prepararon los compuestos del título a partir de (2S)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida y (2R)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-metilpent-4-eno-1-sulfonamida (del ejemplo 58, etapa 1) con 1-bromobutano siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 58, etapa 2.

ETAPA 2: (4S,5R)-4-METIL-1-NONENO-5-SULFONAMIDA Y (4S,5R)-4-METIL-1-NONENO-5-SULFONAMIDA Y (4S,5R)-4-METIL-1-NONENO-5-SULFONAMIDA Y (4S,5R)-4-METIL-1-NONENO-5-SULFONAMIDA



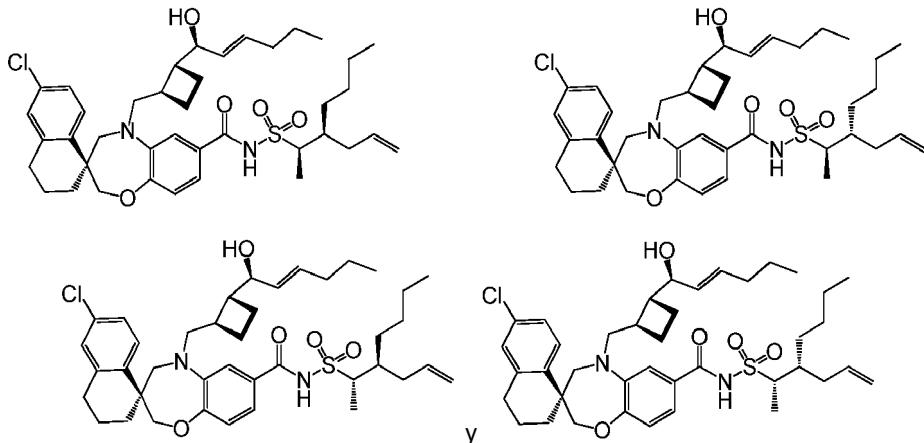
35 Se prepararon los compuestos del título a partir de una mezcla de (4S,5R)-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metil-1-nonen-5-sulfonamida, (4R,5R)-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metil-1-nonen-5-sulfonamida, (4S,5S)-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metil-1-nonen-5-sulfonamida, (4R,5S)-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metil-1-nonen-5-sulfonamida mediante un procedimiento similar descrito en el ejemplo 58, etapa 3.

40 ETAPA 3: (3S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HIDROXI-2-HEXEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-N-(((2R,3S)-3-(2-PROOPEN-1-IL)-2-HEPTANIL)SULFONIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-ESPIRO[1,5-BENZOXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA Y (3S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HIDROXI-2-HEXEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-N-(((2R,3S)-3-(2-PROOPEN-1-IL)-2-HEPTANIL)SULFONIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-ESPIRO[1,5-BENZOXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA

45 Y (3S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HIDROXI-2-HEXEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-N-(((2R,3S)-3-(2-PROOPEN-1-IL)-2-HEPTANIL)SULFONIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-ESPIRO[1,5-BENZOXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA Y (3S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HIDROXI-2-HEXEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-N-(((2R,3S)-3-(2-PROOPEN-1-IL)-2-HEPTANIL)SULFONIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-ESPIRO[1,5-BENZOXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA Y (3S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HIDROXI-2-HEXEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-N-(((2R,3S)-3-(2-PROOPEN-1-IL)-2-HEPTANIL)SULFONIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-ESPIRO[1,5-BENZOXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA

50 Y (3S)-6'-CLORO-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-HIDROXI-2-HEXEN-1-IL)CICLOBUTIL)METIL)-N-(((2R,3S)-3-(2-PROOPEN-1-IL)-2-HEPTANIL)SULFONIL)-3',4,4',5-TETRAHIDRO-2'H-ESPIRO[1,5-BENZOXAZEPIN-3,1'-NAFTALENO]-7-CARBOXAMIDA

CARBOXAMIDA

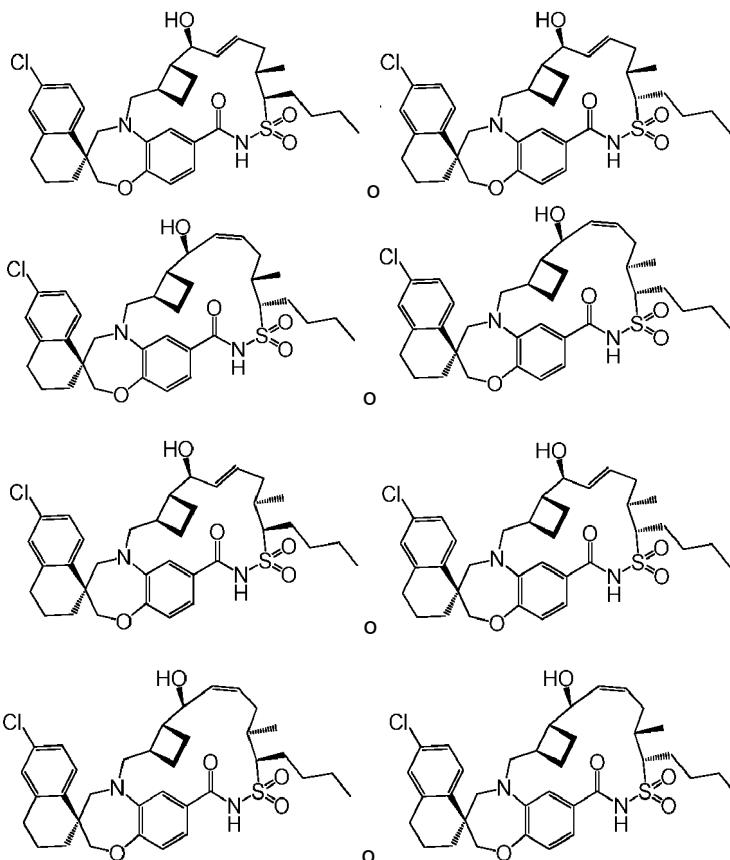


Se prepararon los compuestos del título a partir de una mezcla de (4S,5R)-4-metil-1-noneno-5-sulfonamida, (4R,5R)-4-metil-1-noneno-5-sulfonamida, (4S,5S)-4-metil-1-noneno-5-sulfonamida y (4R,5R)-4-metil-1-noneno-5-sulfonamida (etapa 2) y ácido (S)-6'-cloro-5'(((1R,2S)-2-((S,E)-1-hidroxihex-2-en-1-il)ciclobutil)metil)-3',4,4',5-tetrahidro-2H,2'H-espriobenzo[b][1,4]oxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxílico (producto intermedio AA12A) usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 58, etapa 4.

ETAPA 4: 13',13''-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-12'-BUTIL-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13''-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-12'-BUTIL-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13''-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-12'-BUTIL-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13''-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-12'-BUTIL-6-CLORO-7'-HIDROXILO-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

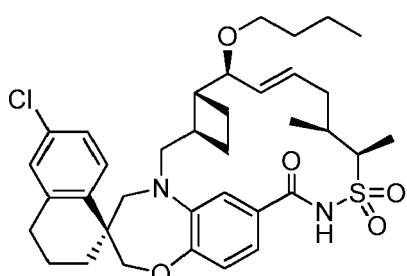
Se prepararon los compuestos del título a partir de la mezcla anterior (3S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hidroxi-2-hexen-1-il)ciclobutil)metil)-N-(((2R,3S)-3-(2-propen-1-il)-2-heptanil)sulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-espiro[1,5-benzoxazepine-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida y (3S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hidroxi-2-hexen-1-il)ciclobutil)metil)-N-(((2R,3S)-3-(2-propen-1-il)-2-heptanil)sulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-espiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida y (3S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hidroxi-2-hexen-1-il)ciclobutil)metil)-N-(((2R,3S)-3-(2-propen-1-il)-2-heptanil)sulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-espiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida y (3S)-6'-cloro-5-(((1R,2R)-2-((1S,2E)-1-hidroxi-2-hexen-1-il)ciclobutil)metil)-N-(((2R,3S)-3-(2-propen-1-il)-2-heptanil)sulfonil)-3',4,4',5-tetrahidro-2'H-espiro[1,5-benzoxazepin-3,1'-naftaleno]-7-carboxamida usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 58, etapa 5. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,07 ppm (s a, 1 H), 7,70 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,11 - 7,09 (m, 1 H), 6,99 - 6,87 (m, 3 H), 5,93 - 5,86 (m, 1H), 5,72 (dd, $J=8,2, 15,3$ Hz, 1 H), 4,26 (dd, $J=3,9, 8,3$ Hz, 1 H), 4,13 - 4,07 (m, 3 H), 3,83 (d, $J=15,4$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J=14,4$ Hz, 1 H), 3,24 (d, $J=14,2$ Hz, 1 H), 3,03 (dd, $J=9,5, 15,2$ Hz, 1 H), 2,83 - 2,72 (m, 2 H), 2,51 - 2,39 (m, 1H), 2,32 (t, $J=9,4$ Hz, 1 H), 2,20 - 1,64 (m, 6 H), 1,63 - 1,63 (m, 7 H), 1,63 - 1,53 (m, 1 H), 1,50 - 1,33 (m, 3 H), 1,06 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 0,97 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H). m/z (ESI, ión positivo) 641,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 72. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'R)-12'-BUTIL-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'R,12'S)-12'-BUTIL-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'R)-12'-BUTIL-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'Z,11'S,12'S)-12'-BUTIL-6-CLORO-7'-HIDROXI-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22']
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



Se obtuvieron los compuestos del título como isómero único (segundo pico eluido) a partir de la separación mediante HPLC de fase inversa preparativa en el ejemplo 71. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ = 9,92 (s a, 1 H), 7,71 (d, J =8,6 Hz, 1 H), 7,47 (d, J =8,1 Hz, 1 H), 7,20 - 7,12 (m, 1 H), 7,12 - 7,06 (m, 2 H), 6,98 (d, J =8,3 Hz, 1 H), 5,75 (s a, 1 H), 5,53 (td, J =2,4, 2,4, 11,8 Hz, 1 H), 4,41 (s a, 1 H), 4,13 - 4,01 (m, 2 H), 3,88 (d, J =15,4 Hz, 1 H), 3,64 (d, J =14,4 Hz, 1 H), 3,57 (s a, 1 H), 3,19 - 2,99 (m, 2 H), 2,83 - 2,71 (m, 2 H), 2,29 - 2,15 (m, 2 H), 2,13 - 2,02 (m, 2 H), 2,02 - 1,87 (m, 4 H), 1,77 - 1,63 (m, 7 H), 1,62 - 1,50 (m, 1 H), 1,49 - 1,31 (m, 3 H), 1,12 - 1,03 (m, 3 H), 1,02 - 0,88 (m, 3 H). m/z (ESI, ión positivo) 641,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

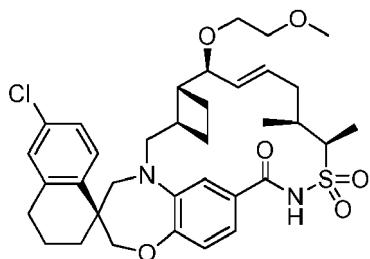
10 EJEMPLO 73. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-7'-BUTOXI-6-CLORO-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona



15 A una disolución de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2h,15'h-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 2; 60 mg, 0,1 mmol) en THF (2 ml) se le añadió hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (20 mg, 0,5 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 min. Se añadió 1-yodobutano (92 mg, 54 ul, 0,5 mmol) y se agitó la mezcla así obtenida a 0°C durante 4 h y el análisis de HPLC-EM indicó la finalización de la reacción. Se extinguíó la reacción con NH_4Cl sat. y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre MgSO_4 . Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de SiO_2 (24 g, HP SiO_2 , Teledyne ISCO) eluyendo con del 15% al 65% de EtOAc en hexano para proporcionar 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-7'-butoxi-6-cloro-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2h,15'h-espiro[naftaleno-1,22'[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona como un sólido blanco

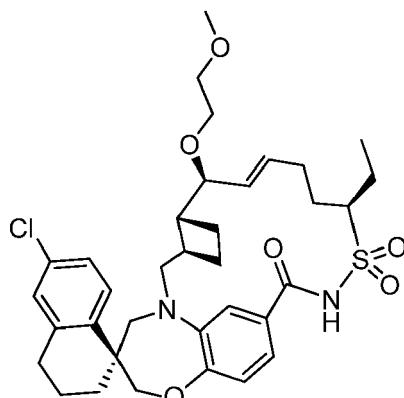
(15 mg, rendimiento del 23%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,13 ppm (s, 1 H), 7,70 (d, $J=8,4, 2,3$ Hz, 1 H), 7,09 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 6,92 - 6,95 (m, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 5,80 (ddd, $J=15,1, 9,6, 3,2$ Hz, 1 H), 5,54 (dd, $J=15,1, 9,6$ Hz, 1 H), 4,31-4,36 (m, 1 H), 4,07-4,11 (m, 2 H), 3,84 (d, $J=15,4$ Hz, 1 H), 3,68-3,74 (m, 2 H), 3,39 (dt, $J=9,3, 6,7$ Hz, 1 H), 3,22-3,27 (m, 2 H), 3,00 (dd, $J=15,2, 10,3$ Hz, 1 H), 2,75-2,83 (m, 2 H), 2,41-2,47 (m, 1 H), 2,30-2,36 (m, 1 H), 2,14-2,21 (m, 1 H), 1,94-2,12 (m, 2 H), 1,73-1,88 (m, 4 H), 1,58-1,62 (m, 1 H), 1,48-1,55 (m, 4 H), 1,20-1,42 (m, 4 H), 1,05 (d, $J=10,0$ Hz, 3 H), 0,92 (t, $J=10,0$ Hz, 3 H); EM m/z (ESI, ión positivo) 656,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 74. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-(2-METOXIETOXI)-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
10 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



A una disolución de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-espriro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 2, 100 mg, 0,167 mmol) en DMF (3,34 ml) enfriada hasta 0°C se le añadió hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (66,8 mg, 1,67 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 15 min, y luego se añadió 2-bromoetil metil éter (Alfa Aesar, 0,078 ml, 0,834 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Tras 48 h, se extinguío la mezcla con NH_4Cl ac. y se diluyó con agua, luego se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Reddi-Sep (12 g), eluyendo con el 10-40% de EtOAc (que contenía el 0,3% de AcOH)/heptanos para proporcionar el compuesto del título (61 mg, 0,093 mmol, rendimiento del 55,6%). ^1H -RMN (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,02 (s, 1 H), 7,70 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,17 (dd, $J=2,2, 8,6$ Hz, 1 H), 7,09 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 6,91 (s, 2 H), 6,86 (s, 1 H), 5,79 (ddd, $J=3,3, 9,6, 15,2$ Hz, 1 H), 5,54 (dd, $J=9,8, 14,4$ Hz, 1 H), 4,26 (ddd, $J=1,0, 7,3, 14,4$ Hz, 1 H), 4,12 - 4,04 (m, 2 H), 3,82 (d, $J=15,2$ Hz, 1 H), 3,75 (dd, $J=3,3, 9,2$ Hz, 1 H), 3,69 (d, $J=14,7$ Hz, 1 H), 3,53 - 3,49 (m, 1 H), 3,48 - 3,41 (m, 2 H), 3,39 - 3,34 (m, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 3,25 (d, $J=14,2$ Hz, 1 H), 3,02 (dd, $J=10,3, 15,4$ Hz, 1 H), 2,83 - 2,70 (m, 2 H), 2,49 - 2,41 (m, 1 H), 2,36 - 2,28 (m, 1 H), 2,21 - 2,13 (m, 1 H), 2,13 - 2,07 (m, 1 H), 2,05 (d, $J=13,7$ Hz, 1 H), 1,99 - 1,91 (m, 3 H), 1,89 - 1,77 (m, 3 H), 1,71 - 1,59 (m, 1 H), 1,44 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,39 (t, $J=13,1$ Hz, 1 H), 1,02 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H). EM (ESI, ión positivo) m/z 657,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 75. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-(2-METOXIETOXI)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
30 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

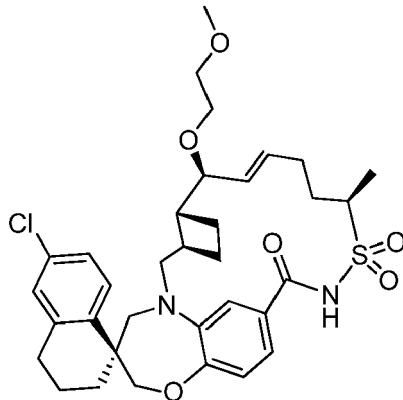


35 Se preparó el compuesto del título de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 74 usando 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-3,4-dihidro-2H,15'H-espriro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 17) y 1-bromo-2-metoxietano (Aldrich). ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,19 (dd, $J=2,2, 8,8$ Hz, 1 H), 7,12 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 7,01 (dd, $J=1,6, 8,2$ Hz, 1 H), 6,94 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 6,88 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 5,89 (ddd, $J=6,1, 13,1, 21,5$ Hz, 1 H), 5,60 (dd, $J=9,0, 15,1$ Hz, 1 H), 4,09 (dd, $J=12,7, 15,3$ Hz, 2 H), 4,05 - 3,99 (m, 1 H), 3,91 - 3,82 (m, 2 H), 3,69 (d, $J=14,5$ Hz, 1 H), 3,62 - 3,57 (m, 1 H), 3,53 (dd, $J=4,1, 8,0$ Hz, 2 H), 3,50 - 3,45 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,08 (dd, $J=10,3, 15,2$ Hz, 1 H), 2,87 - 2,73 (m, 2 H), 2,55 - 2,40 (m, 2 H), 2,40 - 2,26 (m, 2 H), 2,11 (dd, $J=7,4, 15,1$ Hz, 2 H),

1,98 - 1,65 (m, 10H), 1,46 (t, J=10,9 Hz, 1H), 1,20 (t, J=7,4 Hz, 3H). m/z (ESI, ión positivo) 657,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 76. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-CLORO-7'-(2-METOXIETOXI)-12'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

5 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



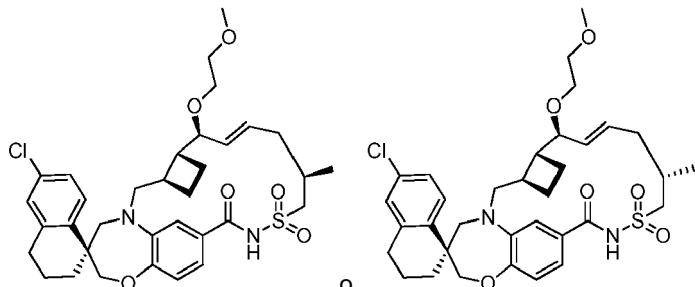
Se preparó el compuesto del título de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 74 usando 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-12'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-

10 [20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraциclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 11) y 1-bromo-2-metoxietano (Aldrich). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,72 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J=1,8 Hz, 1H), 5,80 - 5,87 (m, 1H), 5,58 (dd, J=15,5, 8,8 Hz, 1H), 4,03 - 4,18 (m, 3H), 3,80 - 3,86 (m, 2H), 3,41 - 3,68 (m, 5H), 3,35 (s, 3H), 3,06 (dd, J=15,3, 10,4 Hz, 1H), 2,70 - 2,81 (m, 2H), 2,24 - 2,53 (m, 4H), 2,09 (d, J=13,7 Hz, 1H), 1,68 - 1,96 (m, 7H), 1,50 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,39 - 1,47 (m, 2H). m/z (ESI, ión positivo) 643,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 77. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-CLORO-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

20 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-CLORO-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



Se preparó el compuesto del título de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 74 usando 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-

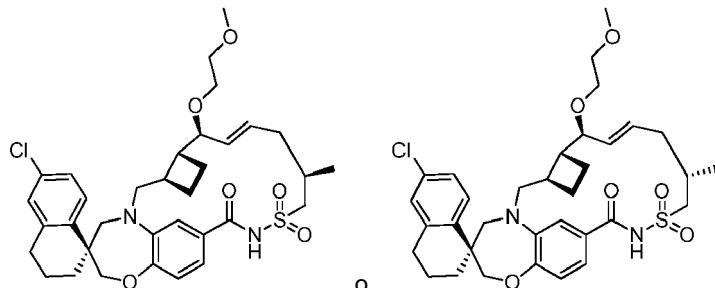
30 [20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraцило[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona o 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-cloro-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-

[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraцило[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-она (ejemplo 30) y 1-bromo-2-metoxietano (Aldrich). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,32 ppm (s, 1H), 7,68 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,05 - 6,97 (m, 1H), 6,92 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,94 - 5,85 (m, 1H), 5,51 (dd, J=7,0, 15,3 Hz, 1H), 4,17 - 4,04 (m, 2H), 3,75 - 3,68 (m, 2H), 3,66 - 3,46 (m, 7H), 3,44 - 3,34 (m, 4H), 2,80 - 2,72 (m 2H), 2,45 - 2,40 (m, 2H), 2,22 - 2,10 (m, 3H), 2,00 - 1,75 (m, 6H), 1,75 - 1,55 (m, 2H), 1,53 - 1,48 (m, 1H), 1,18 (d, J=6,4 Hz, 3H). m/z (ESI, ión positivo) 643,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 78. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-CLORO-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

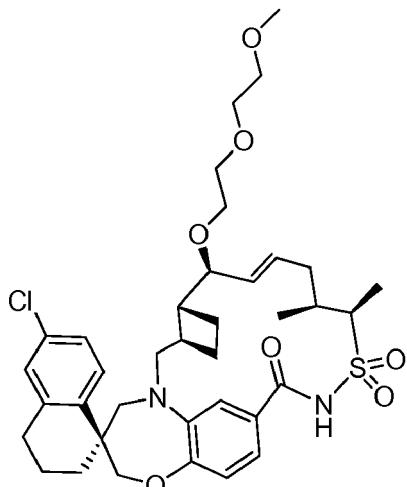
40 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-CLORO-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-

[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



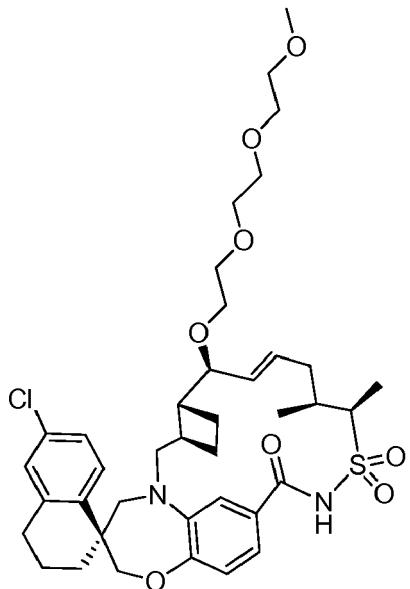
5 Se preparó el compuesto del título de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 74 usando 13',13'-dióxido de
 (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S)-6-cloro-7'-metoxi-11'-methyl-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-
 [20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^3,6,0^19,24]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona o 13',13'-dióxido de
 (15,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R)-6-cloro-7'-metoxi-11'-methyl-3,4-dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-1,22'-
 [20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^3,6,0^19,24]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 31) y 1-bromo-2-
 metoxietano (Aldrich). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,22 ppm (s, 1 H), 7,70 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J=2,1,
 10 8,4 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 6,95 - 6,88 (m, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 5,88 - 5,80 (m, 1 H), 5,56 (dd, J=9,0,
 15,2 Hz, 1 H), 4,36 (dd, J=4,8, 15,3 Hz, 1 H), 4,14 - 4,04 (m, 2 H), 3,85 - 3,78 (m, 2 H), 3,71 (d, J=14,2 Hz, 1 H), 3,60 -
 3,48 (m, 3 H), 3,45 - 3,34 (m, 4 H), 3,23 (d, J=14,4 Hz, 1 H), 3,09 - 2,91 (m, 2 H), 2,84 - 2,71 (m, 2 H), 2,53 - 2,44 (m,
 1 H), 2,36 - 2,23 (m, 2 H), 2,13 - 1,92 (m, 5 H), 1,89 - 1,74 (m, 3 H), 1,69 - 1,54 (m, 1 H), 1,39 (t, J=12,6 Hz, 1 H), 1,16
 (d, J=6,6 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión positivo) 643,2 (M+H)⁺.

15 EJEMPLO 79. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-(2-(2-METOXIETOXI)ETOXI)-
 11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^3,6,0^19,24]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



20 20 Se agitó una mezcla de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-
 dihidro-2H,15'H-spiro[naftaleno-
 1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^3,6,0^19,24]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona seco (15 mg,
 25 0,025 mmol) (ejemplo 2) e hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (9,9 mg, 0,43 mmol) en DMF bajo
 argón durante 10 min. Se añadió 1-(2-bromoetoxi)-2-metoxietano (22,6 mg, 0,124 mmol) a temperatura ambiente. Se
 agitó la mezcla de reacción durante 18 h, se extinguío con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (X3). Se
 secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se concentraron. Se sometió a cromatografía el residuo (gel de
 sílice, 0-50%, EtOAc + el 0,3% de HOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.
 30 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 ppm (s, 1 H), 7,70 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J=2,2, 8,5 Hz, 1 H), 7,09 (d,
 J=2,2 Hz, 1 H), 6,95 - 6,87 (m, 3 H), 5,82 (ddd, J=3,2, 9,4, 15,1 Hz, 1 H), 5,54 (dd, J=9,1, 15,2 Hz, 1 H), 4,35 - 4,24
 (m, 1 H), 4,16 - 4,05 (m, 2 H), 3,87 - 3,74 (m, 2 H), 3,70 - 3,54 (m, 8 H), 3,45 - 3,44 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,23 (d,
 J=14,3 Hz, 1 H), 2,99 (dd, J=10,2, 15,3 Hz, 1 H), 2,84 - 2,71 (m, 2 H), 2,53 - 2,42 (m, 1 H), 2,38 - 2,24 (m, 1 H), 2,15 -
 1,93 (m, 4 H), 1,90 - 1,72 (m, 3 H), 1,72 - 1,57 (m, 3 H), 1,49 (d, J=7,2 Hz, 3 H), 1,42 - 1,35 (m, 1 H), 1,05 (d,
 35 J=6,8 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión positivo) 701,2 (M+H)⁺.

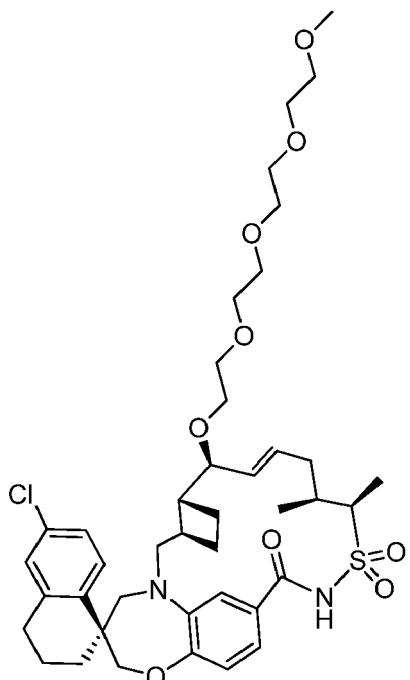
EJEMPLO 80. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-7'-(2-(2-(2-
 METOXIETOXI)ETOXI)ETOXI)-11',12'-DIMETIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-
 [20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^3,6,0^19,24]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



Se preparó el compuesto del título a partir de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-

- 5 1,22'[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 2) usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 79, sustituyendo 1-(2-bromoetoxi)-2-metoxietano por 1-bromo-2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etano. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 ppm (s, 1 H), 7,70 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J=2,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,10 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 6,95 - 6,87 (m, 3 H), 5,86 - 5,75 (m, 1H), 5,54 (dd, J=9,0, 15,1 Hz, 1 H), 4,35 - 4,22 (m, 1 H), 4,13 - 4,05 (m, 2 H), 3,86 - 3,76 (m, 2 H), 3,72 - 3,63 (m, 7 H), 3,63 - 3,54 (m, 5 H), 3,44 - 3,42 (m, 1H), 3,40 (s, 3 H), 3,23 (d, J=14,3 Hz, 1H), 2,99 (dd, J=10,1, 15,4 Hz, 1H), 2,84 - 2,71 (m, 2 H), 2,48 (d, J=10,6 Hz, 1 H), 2,38 - 2,26 (m, 1 H), 2,21 - 1,90 (m, 4 H), 1,89 - 1,72 (m, 3 H), 1,70 - 1,58 (m, 3 H), 1,50 (d, J=7,2 Hz, 3 H), 1,45 - 1,32 (m, 1 H), 1,06 (d, J=6,8 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión positivo) 745,2 (M+H)⁺.
- 10

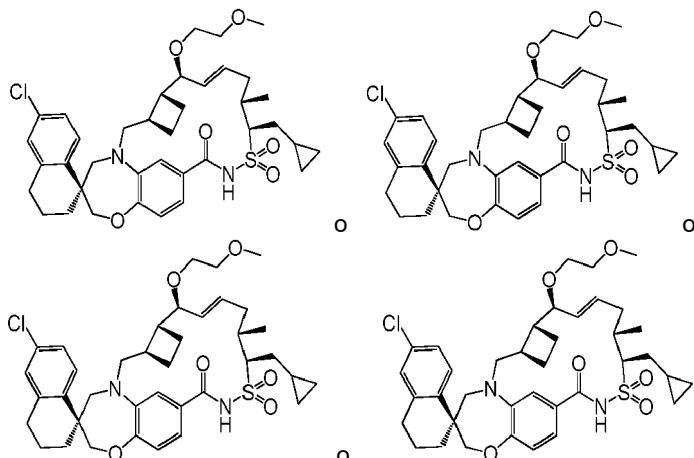
- 15 EJEMPLO 81. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-11',12'-DIMETIL-7'-(3,6,9,12-TETRAOXATRIDECA-1-ILOXI)-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0}^{19,24}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



- 20 Se preparó el compuesto del título a partir de 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-7'-hidroxi-11',12'-dimetil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-

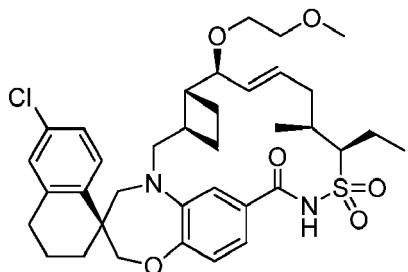
1,22'[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 2) usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 79, sustituyendo 1-(2-bromoetoxi)-2-metoxietano por trietilenglicol-2-bromoetil metil éter. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 ppm (s, 1 H), 7,70 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J=2,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 6,94 - 6,88 (m, 3 H), 5,85 - 5,77 (m, 1H), 5,54 (dd, J=8,5, 15,4 Hz, 1 H), 4,31 (c, J=7,4 Hz, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 3,85 - 3,75 (m, 2 H), 3,74 - 3,62 (m, 11 H), 3,62 - 3,50 (m, 5 H), 3,45 - 3,42 (m, 1H), 3,39 (s, 3 H), 3,23 (d, J=14,3 Hz, 1 H), 3,03 - 2,95 (m, 1 H), 2,83 - 2,72 (m, 2 H), 2,52 - 2,43 (m, 1 H), 2,32 (t, J=9,5 Hz, 1 H), 2,21 - 1,92 (m, 4 H), 1,90 - 1,74 (m, 3 H), 1,68 - 1,56 (m, 3 H), 1,50 (d, J=7,2 Hz, 3 H), 1,40 (t, J=13,2 Hz, 1 H), 1,06 (d, J=6,8 Hz, 3 H). m/z (ESI, ión positivo) 789,2 (M+H)⁺.

- 10 EJEMPLO 82. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA O 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-CLORO-12'-(CICLOPROPILMETIL)-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA



- 25 Se preparó el compuesto del título de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 74 usando 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-12'-(ciclopropilmetil)-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2h,15'h-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona o 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-cloro-12'-(ciclopropilmetil)-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2h,15'h-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona o 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-cloro-12'-(ciclopropilmetil)-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2h,15'h-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona o 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-cloro-12'-(ciclopropilmetil)-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2h,15'h-espiro[naftaleno-1,22'-[20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 59), y 1-bromo-2-metoxietano (Aldrich). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 ppm (s, 1 H), 7,70 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J=2,2, 8,5 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 6,96 - 6,90 (m, 3 H), 5,91 - 5,83 (m, 1H), 5,56 (dd, J=9,0, 15,1 Hz, 1 H), 4,30 (dd, J=4,5, 7,2 Hz, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 3,87 - 3,79 (m, 2 H), 3,74 - 3,67 (m, 1 H), 3,59 - 3,50 (m, 3 H), 3,48 - 3,41 (m, 1H), 3,41 - 3,35 (s, 3 H), 3,23 (d, J=14,5 Hz, 1H), 3,00 (dd, J=10,2, 15,3 Hz, 1H), 2,84 - 2,71 (m, 2 H), 2,50 (d, J=10,6 Hz, 1 H), 2,37 - 2,16 (m, 3 H), 2,13 - 1,92 (m, 4 H), 1,91 - 1,73 (m, 3 H), 1,71 - 1,52 (m, 2 H), 1,51 - 1,34 (m, 2 H), 1,23 - 1,14 (m, 1 H), 1,05 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 0,67 - 0,58 (m, 2 H), 0,29 (dd, J=4,4, 9,1 Hz, 1H), 0,08 (dd, J=4,1, 9,0 Hz, 1H). m/z (ESI, ión positivo) 697,3 (M+H)⁺.

- 40 EJEMPLO 83. 13',13'-DIÓXIDO DE (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-CLORO-12'-ETIL-7'-(2-METOXIETOXI)-11'-METIL-3,4-DIHIDRO-2H,15'H-ESPIRO[NAFTALENO-1,22'-[20]OXA[13]TIA[1,14]DIAZATETRACICLO[14.7.2.0^{3,6,0^{19,24}}]PENTACOSA[8,16,18,24]TETRAEN]-15'-ONA

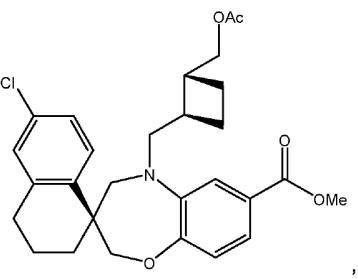
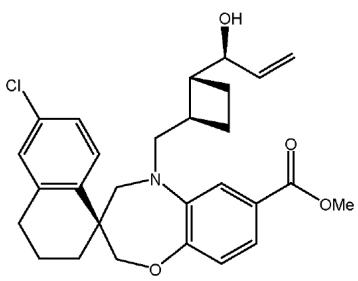
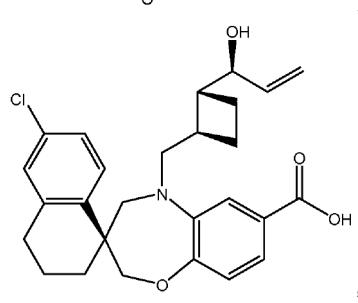
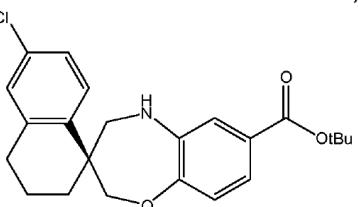
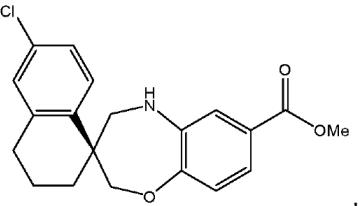
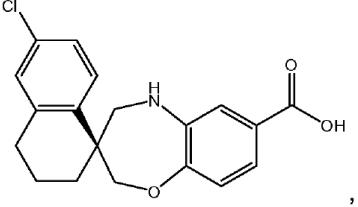
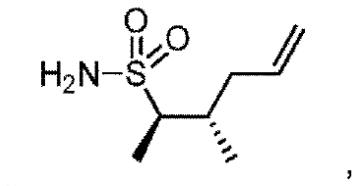


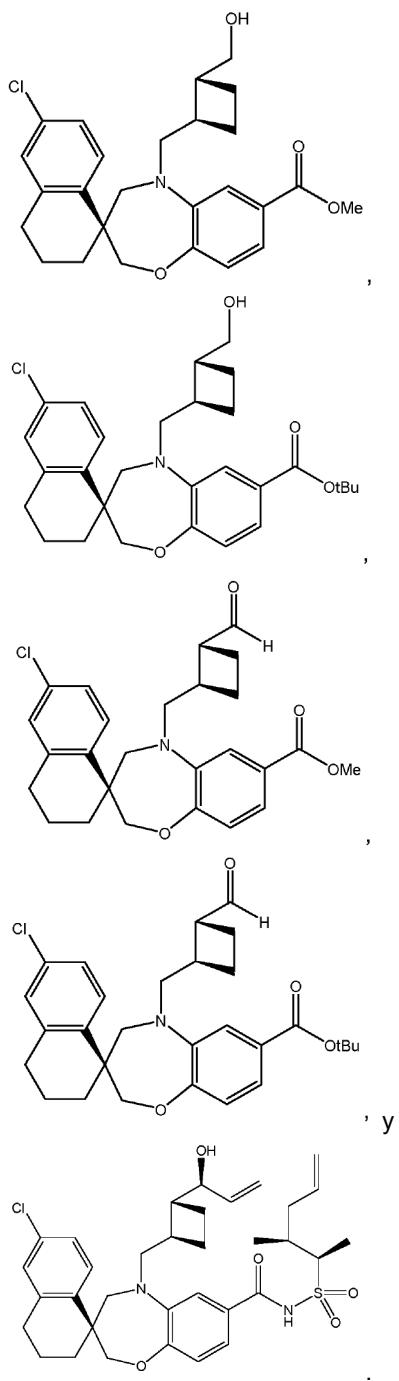
Se preparó el compuesto del título de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 74 usando 13',13'-dióxido de (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-cloro-12'-etil-7'-hidroxi-11'-metil-3,4-dihidro-2H,15'H-espiro[naftaleno-1,22'-5 [20]oxa[13]tia[1,14]diazatetraciclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-ona (ejemplo 24) y 1-bromo-2-metoxietano (Aldrich). ¹H-RMN (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,08 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,4, 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J=0,7 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,82 (ddd, J=3,4, 9,4, 15,3 Hz, 1H), 5,54 (dd, J=9,4, 15,8 Hz, 1H), 4,11 - 4,05 (m, 2H), 4,00 (dd, J=2,8, 9,4 Hz, 1H), 3,82 (d, J=14,9 Hz, 1H), 3,78 (dd, J=3,2, 9,0 Hz, 1H), 3,69 (d, J=14,4 Hz, 1H), 3,53 (ddd, J=3,4, 5,4, 9,3 Hz, 1H), 3,45 (dt, J=3,7, 5,0 Hz, 2H), 3,38 (ddd, J=3,4, 5,9, 9,5 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,25 (d, J=14,4 Hz, 1H), 3,02 (dd, J=10,3, 15,4 Hz, 1H), 2,84 - 2,70 (m, 2H), 2,45 (ddd, J=3,7, 10,0, 19,1 Hz, 1H), 2,37 - 2,29 (m, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 2,13 - 2,08 (m, 1H), 2,08 - 2,01 (m, 2H), 2,00 - 1,89 (m, 3H), 1,89 - 1,77 (m, 4H), 1,66 (quin, J=8,6 Hz, 1H), 1,44 - 1,35 (m, 1H), 1,28 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,02 (d, J=6,8 Hz, 3H). EM (ESI, ión positivo) m/z 671,1 (M+H)⁺; 693,1 (M+Na)⁺.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto, seleccionado del grupo que consiste en

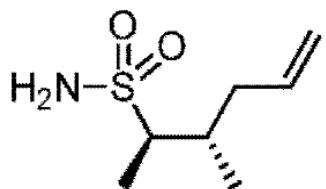
5





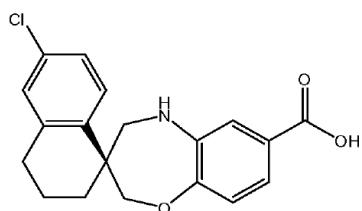
5

2. Compuesto según la reivindicación 1, que es el compuesto

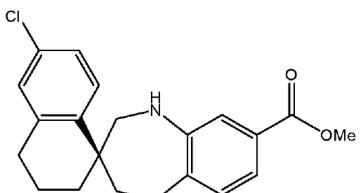


10

3. Compuesto según la reivindicación 1, que es el compuesto

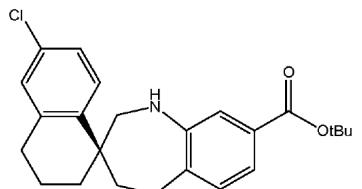


4. Compuesto según la reivindicación 1, que es el compuesto



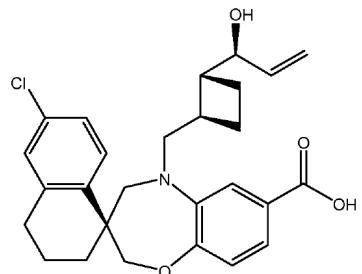
5

5. Compuesto según la reivindicación 1, que es el compuesto



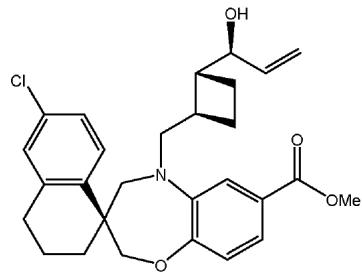
10

6. Compuesto según la reivindicación 1, que es el compuesto



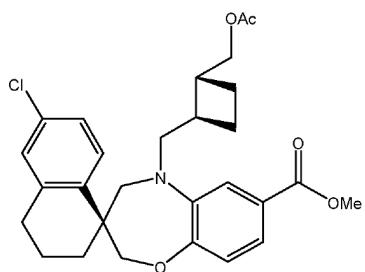
15

7. Compuesto según la reivindicación 1, que es el compuesto

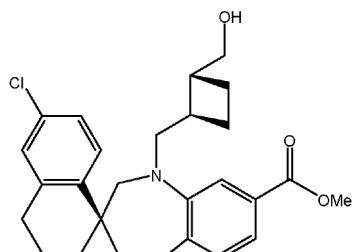


20

8. Compuesto según la reivindicación 1, que es el compuesto

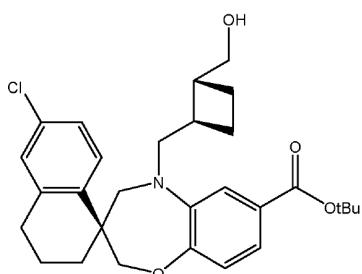


9. Compuesto según la reivindicación 1, que es el compuesto



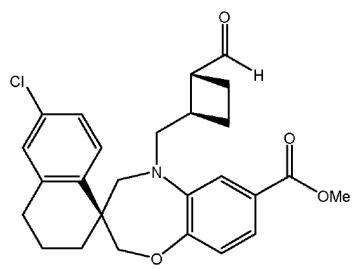
5

10. Compuesto según la reivindicación 1, que es el compuesto



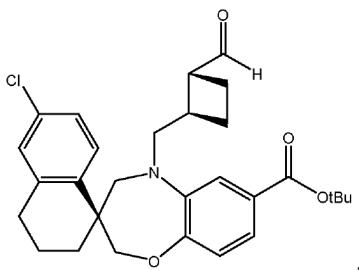
10

11. Compuesto según la reivindicación 1, que es el compuesto



15

12. Compuesto según la reivindicación 1, que es el compuesto



13. Compuesto según la reivindicación 1, que es el compuesto

20

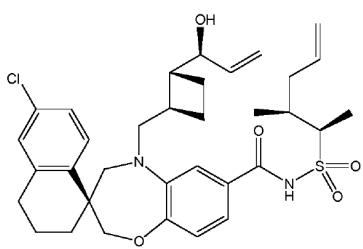


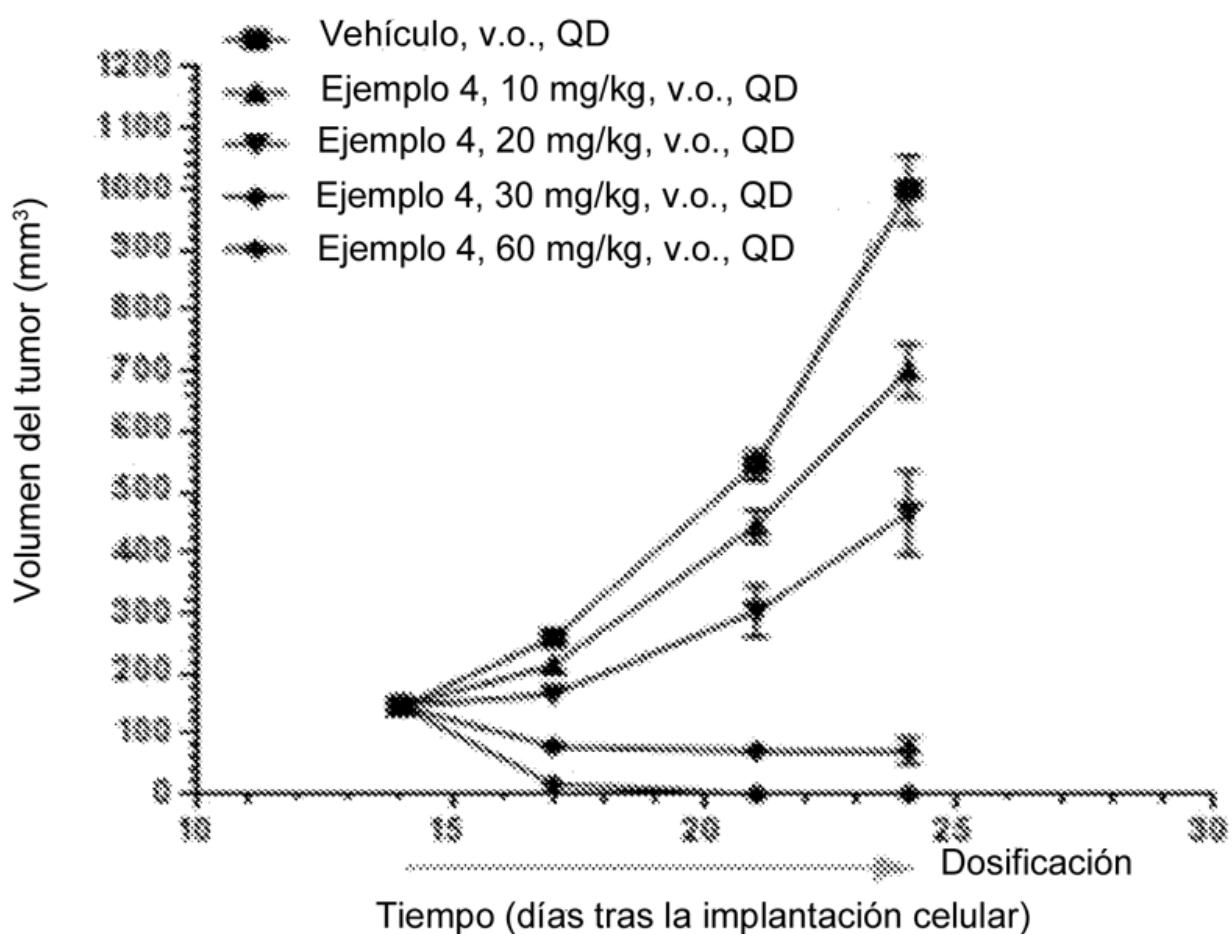
Fig. 1

Fig. 2

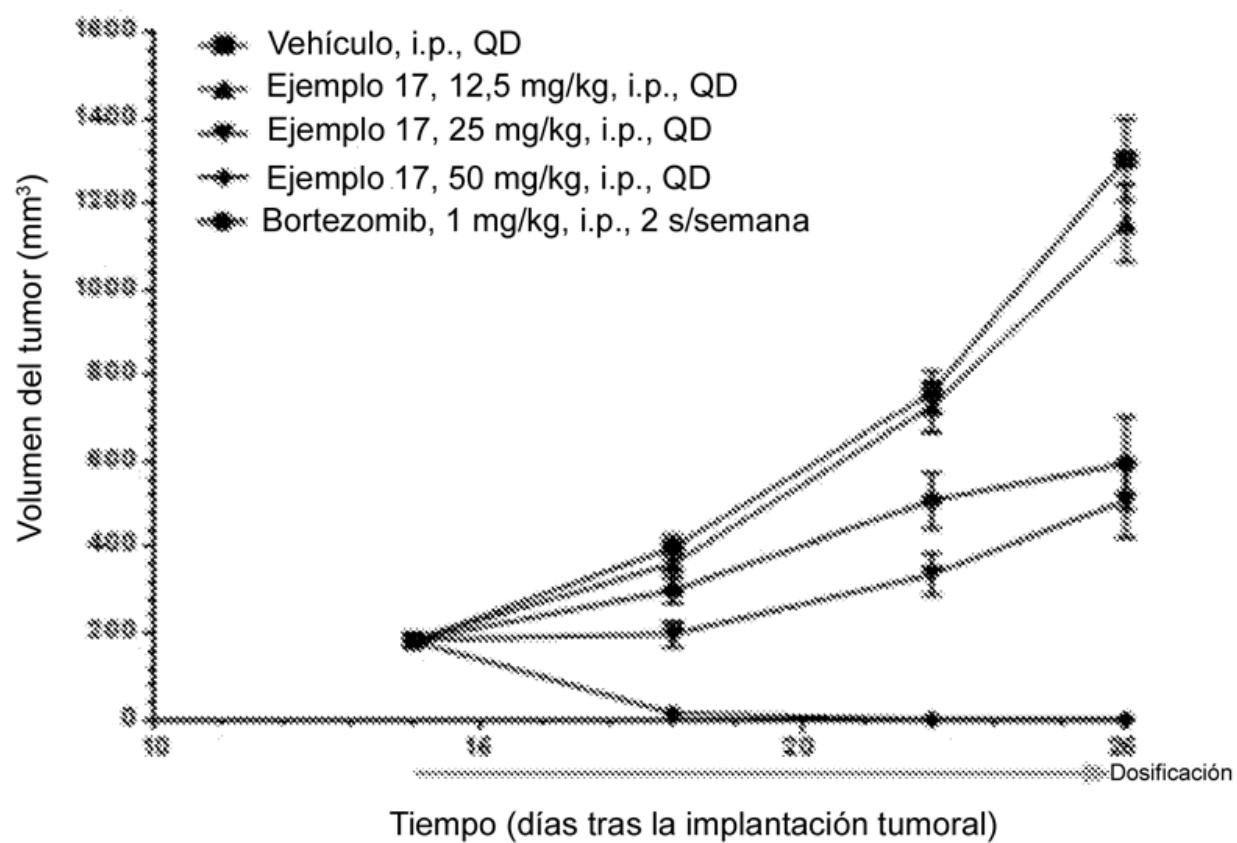


Fig. 3