



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 291 479**

51 Int. Cl.:
C07D 515/22 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02747577 .1**
86 Fecha de presentación : **17.07.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1406907**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.04.2004**

54 Título: **Derivados antitumorales de ET-743.**

30 Prioridad: **17.07.2001 GB 0117402**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

73 Titular/es: **PHARMA MAR, S.A.**
c/ de la Calera, 3
Polígono Industrial de Tres Cantos
28760 Tres Cantos, Madrid, ES

72 Inventor/es: **Martínez, Valentín;**
Flores, María;
Gallego, Pilar;
Cuevas, Carmen;
Munt, Simón y
Manzanares, Ignacio

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

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 antitumorales de ET-743.

La presente invención se refiere a derivados de las ecteinascidinas, particularmente ecteinascidina 743, ET-743.

Las ecteinascidinas tales como ET-743 son agentes antitumorales extremadamente potentes aislados del tunicado marino *Ecteinascidia turbinata*. Se han notificado varias ecteinascidinas previamente en la bibliografía científica y de patentes. Véanse, por ejemplo:

La patente estadounidense número 5.256.663, que describe composiciones farmacéuticas que comprenden materia extraída del invertebrado marino tropical, *Ecteinascidia turbinata*, y designadas en ese documento como ecteinascidinas, y el uso de tales composiciones como agentes antibacterianos, antivirales y/o antitumorales en mamíferos.

La patente estadounidense número 5.089.273, que describe composiciones novedosas de materia extraída del invertebrado marino tropical, *Ecteinascidia turbinata*, y designadas en ese documento como ecteinascidinas 729, 743, 745, 759A, 759B y 770. Estos compuestos son útiles como agentes antibacterianos y/o antitumorales en mamíferos.

La patente estadounidense número 5.478.932, que describe ecteinascidinas aisladas del tunicado caribeño *Ecteinascidia turbinata*, que proporcionan protección *in vivo* frente al linfoma P388, melanoma B16, sarcoma de ovarios M5076, carcinoma pulmonar de Lewis, y los xenoinjertos de carcinoma mamario humano MX-1 y pulmonar humano LX-1.

La patente estadounidense número 5.654.426, que describe varias ecteinascidinas aisladas del tunicado caribeño *Ecteinascidia turbinata*, que proporcionan protección *in vivo* frente al linfoma P388, melanoma B16, sarcoma de ovarios M5076, carcinoma pulmonar de Lewis, y los xenoinjertos de carcinoma mamario humano MX-1 y pulmonar humano LX-1.

La patente estadounidense número 5.721.362, que describe un procedimiento sintético para la formación de compuestos de ecteinascidina y estructuras relacionadas.

La patente estadounidense número 6.124.293, que se refiere a ecteinascidinas semisintéticas.

El documento WO 9846080, que proporciona ecteinascidinas N-óxido y sustituidas con nucleófilo.

El documento WO 9958125, que se refiere a un metabolito de ecteinascidina.

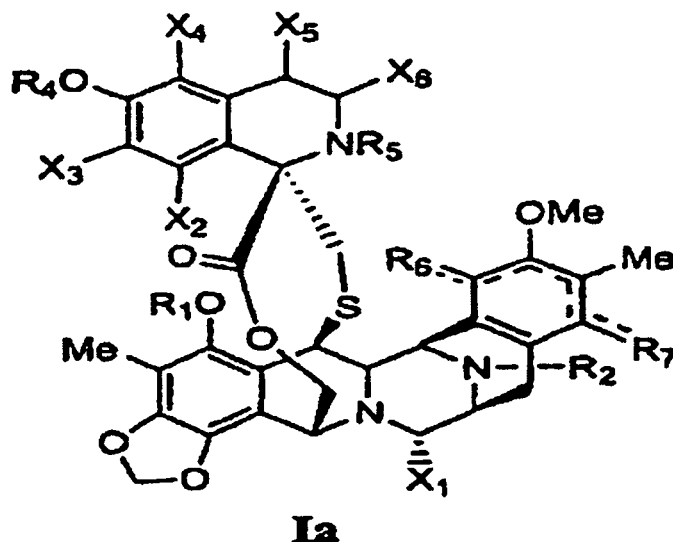
El documento WO 0069862, que describe la síntesis de compuestos de ecteinascidina a partir de cianosafracina B.

Los documentos WO 0177115, WO 0187894 y WO 0187895, que describen nuevos compuestos sintéticos de la serie de la ecteinascidina, su síntesis y propiedades biológicas.

Véanse también: Corey, E.J., J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 9202-9203; Rinehart, *et al.*, Journal of National Products 1990, "Bioactive Compounds from Aquatic and Terrestrial Sources", 53, 771-792; Rinehart *et al.*, Pure and Appl. Chem. 1990, "Biologically active natural products", 62, 1277-1280; Rinehart, *et al.*, J. Org. Chem. 1990, "Ecteinascidins 729, 743, 745, 759A, 759B, y 770: Potent Antitumor Agents from the Caribbean Tunicate *Ecteinascidia turbinata*", 55, 4512-4515; Wright *et al.*, J. Org. Chem. 1990, "Antitumor Tetrahydroisoquinoline Alkaloids from the Colonial Ascidian *Ecteinascidia turbinata*", 55, 4508-4512; Sakai *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992, "Additional antitumor ecteinascidins from a Caribbean tunicate: Crystal structures and activities *in vivo*", 89, 11456-11460; Science 1994, "Chemical Prospectors Scour the Seas for Promising Drugs", 266, 1324; Koenig, K.E., "Asymmetric Synthesis", ed. Morrison, Academic Press, Inc., Orlando, FL, vol. 5, 1985, pág. 71; Barton, *et al.*, J. Chem Soc. Perkin Trans. I 1982, "Synthesis and Properties of a Series of Sterically Hindered Guandine Bases", 2085; Fukuyama *et al.*, J. Am Chem. Soc. 1982, "Stereocontrolled Total Synthesis of (+) - Saframycin B", 104, 4957; Fukuyama *et al.*, J. Am Chem Soc. 1990, "Total Synthesis of (+) - Saframycin A", 112, 3712; Saito, *et al.*, J. Org. Chem. 1989, "Synthesis of Saframycins. Preparation of a Key Tricyclic Lactam Intermediate to Saframycin A", 54, 5391; Still, *et al.*, J. Org. Chem. 1978, "Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution", 43, 2923; Kofron, W.G.; Baclawski, L.M., J. Org. Chem. 1976, 41, 1879; Guan *et al.*, J. Biomolec. Struct. & Dynam. 1993, 10, 793-817; Shamma *et al.*, "Carbon-13 NMR Shift Assignments of Amines and Alkaloids", pág. 206, 1979; Lown *et al.*, Biochemistry 1982, 21, 419-428; Zmijewski *et al.*, Chem. Biol. Interactions 1985, 52, 361-375; Ito, CRC CRIT. Rev. Anal. Chem. 1986, 17, 65-143; Rinehart *et al.*, "Topics in Pharmaceutical Sciences 1989" págs. 613-626, D. D. Breimer, D.J. A. Cromwelin, K.K. Midha, Eds., Amsterdam Medical Press B.V., Noordwijk, Los Países Bajos (1989); Rinehart *et al.*, "Biological Mass Spectrometry," 233-258 eds. Burlingame *et al.*, Elsevier Amsterdam (1990); Guan *et al.*, Jour. Biomolec. Struct. & Dynam. 1993, 10, 793-817; Nakagawa *et al.*, J. Amer. Chem. Soc. 1989, 111: 2721-2722; Lichter *et al.*, "Food and Drugs from the Sea Proceedings" (1972), Marine Technology Society, Washington, D.C. 1973, 117-127; Sakai *et al.*, J. Amer. Chem. Soc. 1996, 118, 9017; Garcia-Rocha *et al.*, Brit. J. Cancer 1996, 73: 875-883; Pommier *et al.*, Biochemistry 1996, 35: 13303-13309, Rinehart, K. L. Med. Res. Rev. 2000, 20, 1-27 y Manzanares I. *et al.* Org. Lett. 2000, 2 (16), 2545-2548; Corey *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96, 3496-3501.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general Ia.:



en la que R_2 , R_4 , R_5 se seleccionan cada uno independientemente de H, $C(=O)R^-$, $C(=O)OR'$, $P=O(OR')_2$, alquilo C_1-C_{18} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido; en la que R_1 es $C(=O)R''$ o $C(=O)OR''$, y R'' es un alquilo opcionalmente sustituido con al menos 4 átomos de carbono o un alquenilo opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan de arilo o grupo heterocíclico; o R'' proviene de un aminoácido opcionalmente protegido; en la que R_6 y R_7 son ambos $=O$ y las líneas de puntos indican un anillo de quinona, o R_6 es $-OR_3$, en el que R_3 es H, $C(=O)R'$, $C(=O)OR$, alquilo C_1-C_{18} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, R_7 es H, y las líneas de puntos indican un anillo de fenilo;

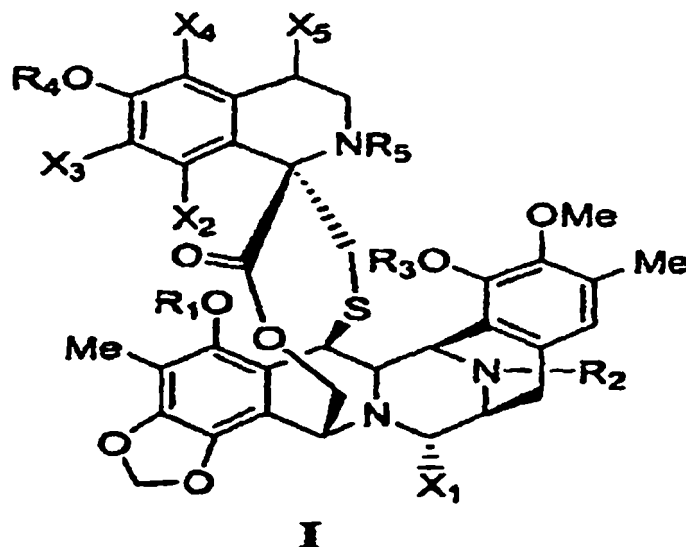
en la que X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 se seleccionan independientemente de H, OH, OR' , SH, SR' , SOR' , SO_2R' , $C(=O)R'$, $C(=O)OR'$, NO_2 , NH_2 , NHR' , $N(R')_2$, $NHC(=O)R'$, CN, halógeno, alquilo C_1-C_{24} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, grupo heteroaromático sustituido o no sustituido;

en la que X_1 se selecciona independientemente de OR_1 , CN, $(=O)$ o H;

en la que cada uno de los grupos R_1 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, NO_2 , NH_2 , SH, CN, halógeno, $C(=O)H$, $C(=O)CH_3$, CO_2H , $PO(OR')_2$, alquilo C_1-C_{18} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido; y

en la que cuando R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 están sustituidos, los sustituyentes se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en OH, OR' , SH, SR' , SOR' , SO_2R , $C(=O)R'$, $C(=O)OR'$, NO_2 , NH_2 , NHR' , $N(R')_2$, $NHC(O)R'$, CN, halógeno, $=O$, alquilo C_1-C_{18} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido.

Más particularmente, la invención proporciona compuestos de fórmula (I):



en la que R_2 , R_4 , R_5 se seleccionan cada uno independientemente de H, $C(=O)R^-$, $C(=O)OR'$, alquilo C_1-C_{18} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o $P=O(OR')_2$;

en la que R_1 es $C(=O)R''$ o $C(=O)OR''$, y R'' es un alquilo opcionalmente sustituido con al menos 4 átomos de carbono o un alquenilo opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan de arilo o grupo heterocíclico; o R'' proviene de un aminoácido opcionalmente protegido;

en la que R_3 es H, $C(=O)R'$, $C(=O)OR'$, alquilo C_1-C_{18} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, R_7 es H, y las líneas de puntos indican un anillo de fenilo;

en la que cada uno de los grupos R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, OH, NO_2 , NH_2 , SH, CN, halógeno, $C(=O)H$, $C(O)CH_3$, alquilo carbonilo, CO_2H , $P=O(OR')_2$, alquilo C_1-C_{18} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido; y

en la que los grupos sustituyentes para X_2 , X_3 , X_4 , X_5 se seleccionan independientemente de H, OH, OR' , SH, SR' , SOR^- , SO_2R^- , $C(=O)R'$, $C(=O)OR^-$, NO_2 , NH_2 , NHR' , $N(R')_2$, $NHC(=O)R'$, CN, halógeno, alquilo C_1-C_{18} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, grupo heteroaromático sustituido o no sustituido;

en la que X_1 se selecciona independientemente de OR_1 , CN, $(=O)$ o H;

en la que cuando R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 están sustituidos, los sustituyentes se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en OH, OR' , SH, SR' , SOR' , SO_2R' , $C(=O)R'$, $C(=O)OR'$, NO_2 , NH_2 , NHR' , $N(R')_2$, $NHC(O)R'$, CN, halógeno, $=O$, alquilo C_1-C_{18} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, grupo heteroaromático sustituido o no sustituido.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), en la que:

R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, R' , $C(=O)R'$, o $COOR'$, en el que R' es alquilo o alquenilo opcionalmente sustituido, eligiéndose los sustituyentes opcionales de halógeno, amino incluyendo amino derivado de aminoácido, arilo o grupo heterocíclico;

R_2 es hidrógeno, alquilo o $C(=O)OR'$, en el que R' es alquilo;

R_5 es hidrógeno, alquilo o $C(=O)OR'$, en el que R' es alquenilo;

X_1 es hidrógeno, hidroxilo, o ciano;

X_2 , X_4 y X_5 son hidrógeno;

X₃ es OR', en el que R' es alquilo; y

X₆ es hidrógeno o alquilo;

5 R₇ es H, y las líneas de puntos indican un anillo de fenilo.

Los sustituyentes de halógeno adecuados en los compuestos de la presente invención incluyen F, Cl, Br y I.

10 Los grupos alquilo tienen preferiblemente desde 1 hasta 24 átomos de carbono. Una clase más preferida de grupos alquilo tiene de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, aún más preferiblemente de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, todavía más preferiblemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, y lo más preferiblemente 1, 2, 3, 6 4 átomos de carbono. Otra clase más preferida de grupos alquilo tiene de 12 a aproximadamente 24 átomos de carbono, aún más preferiblemente de 12 a aproximadamente 18 átomos de carbono, y lo más preferiblemente 13, 15
15 ó 17 átomos de carbono. Metilo, etilo y propilo incluyendo isopropilo son grupos alquilo particularmente preferidos en los compuestos de la presente invención. Tal como se usa en el presente documento, el término alquilo, a menos que se modifique de otra manera, se refiere tanto a grupos cíclicos como no cíclicos, aunque los grupos cíclicos comprenderán al menos tres miembros del anillo de carbono.

20 Los grupos alqueno y alquino preferidos en los compuestos de la presente invención tienen uno o más enlaces insaturados y desde 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono, todavía más preferiblemente de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono, incluso más preferiblemente 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono. Los términos alqueno y alquino tal como se usan en el presente documento se refieren tanto a grupos cíclicos como no cíclicos, aunque se prefieren más generalmente grupos no cíclicos lineales o ramificados.

25 Los grupos alcoxi preferidos en los compuestos de la presente invención incluyen grupos que tienen uno o más enlaces de oxígeno y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferiblemente desde 1 hasta aproximadamente 8 átomos de carbono, y todavía más preferiblemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, y lo más preferiblemente 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

30 Los grupos alquiltio preferidos en los compuestos de la presente invención tienen uno o más enlaces tioéter y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferiblemente desde 1 hasta 8 átomos de carbono, y todavía más preferiblemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Se prefieren particularmente grupos alquiltio que tienen 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

35 Los grupos alquilsulfinilo preferidos en los compuestos de la presente invención incluyen aquellos grupos que tienen uno o más grupos sulfóxido (SO) y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferiblemente desde 1 hasta aproximadamente 8 átomos de carbono, y todavía más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Se prefieren particularmente grupos alquilsulfinilo que tienen 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

40 Los grupos alquilsulfonilo preferidos en los compuestos de la presente invención incluyen aquellos grupos que tienen uno o más grupos sulfonilo (SO₂) y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferiblemente desde 1 hasta aproximadamente 8 átomos de carbono, y todavía más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Se prefieren particularmente grupos alquilsulfonilo que tienen 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

45 Los grupos aminoalquilo preferidos incluyen aquellos grupos que tienen uno o más grupos de amina primaria, secundaria y/o terciaria, y desde 1 hasta 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, todavía más preferiblemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, incluso más preferiblemente 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono. Los grupos de amina secundaria y terciaria son generalmente más preferidos que los
50 restos de amina primaria.

Los grupos heterocíclicos adecuados incluyen grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos. Los grupos heteroaromáticos adecuados en los compuestos de la presente invención contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de átomos de N, O o S e incluyen, por ejemplo, cumarinilo incluyendo 8-cumarinilo, quinolinilo incluyendo 8-quinolinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo y benzotiazol. Los grupos heteroalíclicos adecuados en los compuestos de la presente invención contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de átomos de N, O o S e incluyen, por ejemplo, grupos tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperidinilo, morfolino y pirrolidinilo.

60 Los grupos arilo carbocíclicos adecuados en los compuestos de la presente invención incluyen compuestos de anillo único o múltiples anillos, incluyendo compuestos de múltiples anillos que contienen grupos arilo separados y/o condensados. Los grupos arilo carbocíclicos típicos contienen de 1 a 3 anillos separados o condensados y desde 6 hasta aproximadamente 18 átomos de anillo de carbono. Los grupos arilo carbocíclicos específicamente preferidos incluyen fenilo incluyendo fenilo sustituido tal como fenilo 2-sustituido, fenilo 3-sustituido, fenilo 2,3-sustituido, fenilo 2,5-sustituido, fenilo 2,3,5-sustituido y 2,4,5-sustituido, incluyendo en los que uno o más de los sustituyentes del fenilo es un grupo atractor de electrones tal como halógeno, ciano, nitro, alcanoilo, sulfinilo, sulfonilo y similares; naftilo
65 incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo; bifenilo; fenantrilo; y antracilo.

Las referencias en el presente documento a grupos R' sustituidos en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado, normalmente alquilo o alqueniilo, que puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles con uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanofilo tal como grupos alcanofilo C1-6 tal como acilo y similares, carboxamido; grupos alquilo incluyendo aquellos grupos que tienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta 6 átomos de carbono y más preferiblemente 1-3 átomos de carbono; grupos alqueniilo y alquiniilo incluyendo grupos que tienen uno o más enlaces insaturados y desde 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxilo que tienen aquellos que tienen uno o más enlaces de oxígeno y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxilo tal como fenoxilo; grupos alquiltio incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces tioéter y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces sulfonilo y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces sulfonilo y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo tales como grupos que tienen uno o más átomos de N y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos, particularmente fenilo (por ejemplo, siendo R un resto de bifenilo sustituido o no sustituido); y aralquilo tal como bencilo; grupos heterocíclicos incluyendo grupos heteroalíclicos y heteroaromáticos, especialmente con de 5 a 10 átomos de anillo de los que de 1 a 4 son heteroátomos, más preferiblemente grupos heterocíclicos con 5 ó 6 átomos de anillo y 1 ó 2 heteroátomos o con 10 átomos de anillo y de 1 a 3 heteroátomos.

Los grupos R' preferidos están presentes en grupos de fórmula R', COR' o OCOR' e incluyen alquilo o alqueniilo, que pueden estar sustituidos en una o más posiciones disponibles con uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo, especialmente ω -cloro o perfluoro; grupos aminoalquilo tales como grupos que tienen uno o más átomos de N y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono, e incluyendo especialmente aminoácidos, en particular glicina, alanina, arginina, asparagina, ácido asparagínico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina, especialmente formas protegidas de tales aminoácidos; arilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos, particularmente fenilo; y aralquilo tal como bencilo; grupos heterocíclicos incluyendo grupos heteroalíclicos y heteroaromáticos, especialmente con de 5 a 10 átomos de anillo de los que de 1 a 4 son heteroátomos, más preferiblemente grupos heterocíclicos con 5 ó 6 átomos de anillo y 1 ó 2 heteroátomos o con 10 átomos de anillo y de 1 a 3 heteroátomos, estando sustituidos opcionalmente los grupos heterocíclicos con uno o más de los sustituyentes permitidos para R' y especialmente amino tal como dimetilamino o con ceto.

35 Descripción de realizaciones preferidas

Una clase de compuestos preferidos de esta invención incluye compuestos de esta invención que tienen uno o más de los siguientes sustituyentes:

40 R₁ es: C(=O)R', en el que R' es alquilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 24 átomos de carbono, especialmente de 1 a 8 o de 12 a 18 átomos de carbono; haloalquilo, más preferiblemente ω -cloro o perfluoroalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente ω -cloroetilo o perfluorometilo, etilo o propilo; alquilo heterocíclico, más preferiblemente un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono con un sustituyente ω -heterocíclico que tiene adecuadamente de 5 a 10 átomos de anillo y de 1 a 4 heteroátomos, incluyendo grupo heteroalíclico condensado con 3 heteroátomos, tal como biotina; 45 aminoalquilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente de 2 átomos de carbono, con un grupo ω -amino opcionalmente protegido por ejemplo con alcocicarbonilo tal como (CH₃)₃C-O-C=O- u otro grupo protector;

arilalquileno, especialmente cinamofilo; alquileno, especialmente vinilo o alilo; aralquilo, tal como bencilo; o

50 C(=O)OR', en el que R' es alquilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente alquilo ramificado; alqueniilo, más preferiblemente alilo;

R₂ es hidrógeno, metilo, o un grupo protector incluyendo alcocicarbonilo tal como (CH₃)₃C-O-C=O-.

55 R₃ es hidrógeno;

alquilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

60 (C=O)R', en el que R' es alcoxilo, especialmente con un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 24 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 o de 12 a 18 átomos de carbono; haloalquilo, más preferiblemente perfluoroalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente perfluorometilo, etilo o propilo; arilalquileno, especialmente cinamofilo, alquilo heterocíclico, más preferiblemente un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono con un sustituyente ω -heterocíclico que tiene adecuadamente de 5 a 12 átomos de anillo y de 1 a 4 heteroátomos, incluyendo grupo heterocíclico condensado con 3 átomos de anillo, tal como biotina; heterocicilalquilo, 65 con preferiblemente 1 átomo de carbono en el grupo alquilo, y más preferiblemente metilo heteroalíclico con de 5 a 10 átomos de anillo y de 1 a 4 átomos de anillo, especialmente grupo heterocíclico condensado con de 1 a 4 heteroátomos, tal como dimetilaminocumarina o cumarina; alqueniilo, especialmente alilo; aralquilo, tal como bencilo;

(C=O)OR', en el que R' es alquilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilenos, especialmente vinilo o alilo; aralquilo, tal como bencilo.

R₄ es C(=O)R', en el que R' es alquilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 24 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 o de 12 a 18 átomos de carbono; haloalquilo, más preferiblemente ω -cloro o perfluoroalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente ω -cloroetilo o perfluorometilo, etilo o propilo; aralquilo, tal como bencilo o fenetilo; arilalquilenos, especialmente cinamoilo; aminoalquilo, especialmente aminoácidos, más especialmente aminoácidos protegidos, incluyendo cisteína protegida, en particular Fm-SCH₂CH(NHAlloc)-cys o alanina protegida, en particular (CH₃)₃C-O-C=O-ala; heterociclalquilo, más preferiblemente un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono con un sustituyente ω -heterocíclico que tiene adecuadamente de 5 a 12 átomos de anillo y de 1 a 4 heteroátomos, incluyendo grupo heterocíclico condensado con 3 átomos de anillo, tal como biotina; heterociclalquilo, con preferiblemente 1 átomo de carbono en el grupo alquilo, y más preferiblemente metilo heteroalíclico con de 5 a 10 átomos de anillo y de 1 a 4 átomos de anillo, especialmente compuesto heterocíclico condensado con de 1 a 4 heteroátomos, tal como cumarina o dimetilaminocumarina;

(C=O)OR', en el que R' es alquilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilenos, especialmente vinilo o alilo; aralquilo, tal como bencilo;

P=O(OR')₂, en el que R' es bencilo.

R₅ es hidrógeno;

alquilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

(C=O)OR', en el que R' es alquilenos, especialmente vinilo.

X₁ es hidrógeno, hidroxilo o ciano.

X₂ es hidrógeno

X₃ es OR', en el que R' es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente metilo.

X₄ es hidrógeno.

X₅ es hidrógeno.

X₆ es hidrógeno o alquilo, especialmente hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, de manera más especial hidrógeno.

Los compuestos en los que R₃ no es hidrógeno son una clase de compuestos preferidos. En el artículo de Corey *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96, 3496-3501, se muestra una relación de estructura-actividad para los compuestos de tipo ecteinascidina, que indica que es esencial un hidrógeno. Se establece en la página 3498 que "la protección del otro grupo hidroxilo fenólico en la subunidad E daba como resultado una disminución de la actividad". Nosotros encontramos que el hidrógeno no es esencial, véanse los compuestos 96, 97 y 98, entre muchos otros.

Los compuestos en los que R₄ es un éster o un éter están entre los compuestos preferidos, por ejemplo los compuestos 57, 60, 61, 63, 65, 68 y 76. En general, tienen propiedades toxicológicas mejoradas y por tanto proporcionan una ventana terapéutica más amplia.

En particular, se prefieren compuestos en los que tanto R₃ como R₄ no son hidrógeno. De esos, los más preferidos son los compuestos con un éster o un éter en estas posiciones, y en particular, ésteres y carbonatos. Véanse los compuestos 78, 82, 83, 84, 86, 88, 92. Los ésteres con grupos voluminosos (residuos aromáticos o alifáticos largos) dan mejores resultados. Los ejemplos de sustituyentes particularmente preferidos incluyen octanoico, palmítico, cinamoilo, hidrocinamoilo. Véanse los compuestos 86, 92. Entre los carbonatos, terc-butiloxycarbonilo (tBOC) y viniloxycarbonilo (VOC) son los sustituyentes más preferidos para estas posiciones. Véanse los compuestos 86 y 92, que están entre los mejores en actividad y toxicología. Para los otros sustituyentes en estas posiciones, se prefiere etilo o un grupo voluminoso.

Se prefieren compuestos con etilo en R₅, N 2', dado que hay actividad a concentraciones inferiores que aquellas a las que el compuesto comienza a ser tóxico.

Los compuestos con cambios en R₁ son parte de esta invención, especialmente grupos éster, R₁=R'CO-, siendo R' un grupo aromático o alifático largo. Véanse los compuestos 161, 162, 164, 165, 168, 169, 170, 171, 172, 174, 175. Algunos de estos compuestos tienen sustituyentes tanto en R₁ como en R₃. Tienen buenas propiedades de actividad/toxicidad. Por ejemplo, 170 es activo y no mielotóxico o tóxico en el corazón. El compuesto 174 es muy activo (E-10) y tóxico a concentraciones superiores (E-8).

Hay compuestos que tienen buenas propiedades ADME (absorción-distribución-metabolismo-excreción) que son buenos indicadores de la farmacocinética.

Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos de la presente invención, preferiblemente aquellos con grupos sustituidos voluminosos, tiene una buena ventana terapéutica y la esterificación de los fenoles con diferentes ácidos y carbonatos da como resultado una mejora general de las propiedades farmacéuticas: hay un descenso significativo de la toxicidad en hepatocitos, y también un buen perfil de interacciones fármaco-fármaco dado que estos derivados no muestran inhibición de citocromo teniendo además una estabilidad metabólica superior.

En un aspecto relacionado de esta invención, los compuestos tienen una o más de las siguientes características:

R_1 no es acetilo. Preferiblemente, tiene al menos 4, 5 ó 6 átomos de carbono, por ejemplo hasta 18 ó 24 átomos de carbono. Los sustituyentes adecuados incluyen ésteres COR' , en los que R' es alquilo, alquenilo, a menudo con uno o más sustituyentes. Se prefieren alquilo, alquilo sustituido, alquenilo y arilalquenilo, incluyendo los sustituyentes adecuados arilo, grupo heterocíclico. Otras definiciones para R_1 incluyen ésteres de fórmula COR' derivados de un aminoácido, opcionalmente un aminoácido protegido.

R_3 no es hidrógeno. Preferiblemente es R' , COR' o $COOR'$ en los que R' es un sustituyente con algo de volumen. Tales sustituyentes voluminosos incluyen aquellos con grupos de cadena ramificada, grupos insaturados o grupos cíclicos incluyendo grupos aromáticos. Por tanto, se prefieren grupos alquilo ramificados, cicloalquilo, alquenilo ramificados, arilo, heteroaromáticos y relacionados para su inclusión dentro de la estructura del sustituyente R_3 . Preferiblemente, el número total de átomos de carbono en R_3 es de 2 a 24, más preferiblemente de 6 a 18 átomos de carbono. Normalmente, R_3 es un éster, éter o carbonato, siendo de fórmula COR' , R' o $COOR'$.

R_4 no es hidrógeno. Preferiblemente es R' , COR' o $COOR'$ en los que R' es un sustituyente con algo de volumen. Tales sustituyentes voluminosos incluyen aquellos con grupos de cadena ramificada, grupos insaturados o grupos cíclicos incluyendo grupos aromáticos. Por tanto, se prefieren grupos alquilo ramificados, cicloalquilo, alquenilo ramificados, arilo, heteroaromáticos y relacionados para su inclusión dentro de la estructura del sustituyente R_4 . Preferiblemente, el número total de átomos de carbono en R_4 es de 2 a 24, más preferiblemente de 6 a 18 átomos de carbono. Normalmente, R_4 es un éster, éter o carbonato, siendo de fórmula COR' , R' o $COOR'$.

Se proporcionan ejemplos de grupos protectores para amino y otros sustituyentes en el documento WO 0069862, y se incorpora expresamente esa descripción.

Sin ser exhaustivo, otra clase de compuestos preferidos de esta invención tiene una o más de las siguientes definiciones:

X_1 es H, -CN u -OH, lo más especialmente -OH o -CN.

X_2 es hidrógeno.

X_3 es metoxilo.

X_4 y X_5 son hidrógeno.

R_1 es preferiblemente H o acetilo; arilalquilo, especialmente bencilo; alquil-CO- (siendo el alquilo de hasta 25 átomos de carbono, tal como hasta 17, 19 ó 21 átomos de carbono y preferiblemente un número impar de átomos de carbono correspondiente a un ácido carboxílico de ácido graso de número par de átomos de carbono o de lo contrario un número bajo de átomos de carbono tal como de 1 a 6) especialmente $CH_3-(CH_2)_n-CO$ en el que n es por ejemplo 1, 2, 4, 6, 12, 14 ó 16; haloalquil-CO-, especialmente trifluorometilcarbonilo; arilalquil-CO-, especialmente bencil-CO-; arilalquenil-CO-, especialmente cinamoil-CO-; lo más especialmente R_1 es H, acetilo o cinamoilo.

R_2 es H; alquilo, especialmente metilo; alquil-O-CO-, especialmente t-butil-O-CO- o alquenil-O-CO-, especialmente alil-O-CO-.

R_3 es preferiblemente H o acetilo; alquilo (siendo el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), especialmente alquilo C_1 a C_3 ; alquenilo, especialmente alilo; arilalquilo, especialmente bencilo; alquil-CO- (siendo el alquilo de hasta 25 átomos de carbono, tal como hasta 17, 19 ó 21 átomos de carbono y preferiblemente un número impar de átomos de carbono correspondiente a un ácido carboxílico de ácido graso de número par de átomos de carbono o de lo contrario un número bajo de átomos de carbono tal como de 1 a 6) especialmente $CH_3-(CH_2)_n-CO$ en el que n es por ejemplo 1, 2, 4, 6, 12, 14 ó 16 y derivados del mismo, tal como en biotín- $(CH_2)_4-CO$ -; arilalquenil-CO-, especialmente cinamoil-CO-; alquil-O-CO-, especialmente t-butil-O-CO-; arilalquil-O-CO-, especialmente bencil-O-CO-; alquenil-O-CO-, especialmente alil-O-CO-.

R_4 es preferiblemente H, acetilo, alquilo (siendo el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) especialmente alquilo C_1 a C_3 ; alquenilo, especialmente alilo; arilalquilo, especialmente bencilo; alquil-CO- (siendo el alquilo de hasta 25 átomos de carbono, tal como hasta 17, 19 ó 21 átomos de carbono y preferiblemente un número impar de átomos de carbono correspondiente a un ácido carboxílico de ácido graso de número par de átomos de carbono o de lo contrario un número

bajo de átomos de carbono tal como de 1 a 6) especialmente $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-}$ en el que n es por ejemplo 1, 2, 4, 6, 12, 14 ó 16 y derivados del mismo, tal como en biotin- $\text{(CH}_2\text{)}_4\text{-CO-}$; haloalquil-CO- especialmente trifluorometilcarbonilo; acil-aminoácido o un derivado del mismo, tal como en $\text{FmSCH}_2\text{CH(NHAlloc)CO-}$; arilalquenil-CO-, especialmente cinamoil-CO-; alquil-O-CO-, especialmente terc-butil-O-CO-; alquenil-O-CO-, especialmente alil-O-CO-; arilalquil-O-CO-, especialmente bencil-O-CO-; grupo protector tal como en PO(OBn)_2 ; lo más especialmente R_4 es H, acilo o cinamoilo.

R_5 es H o alquilo (siendo el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) y R_5 es lo más especialmente H o alquilo C_1 a C_3 .

Esta solicitud reivindica prioridad de una solicitud de patente británica. Se incorpora expresamente como referencia cualquier descripción que esté en la memoria descriptiva de esa solicitud de prioridad británica y que no esté en la presente solicitud.

Además, se incorpora expresamente como referencia cada uno de los documentos WO 0069862, WO 0177115, WO 0187894 y WO 0187895 para su discusión sobre los sustituyentes que corresponden a los sustituyentes de la presente invención. Cualquier definición proporcionada en cualquiera de estas solicitudes anteriores para un sustituyente particular puede adoptarse para un sustituyentes de un compuesto de esta invención.

Además, no se reivindica ninguno de los compuestos descritos en las solicitudes anteriores, y se renuncia expresamente a cualquiera de tales compuestos. Se incorporan expresamente como referencia cada una de las solicitudes anteriores para la redacción de cualquier descargo de responsabilidad que pudiera ser necesario.

En un aspecto, esta invención se refiere a un derivado de Et-743 o Et-770 o Et-729 que difiere en uno o más de los siguientes aspectos:

R_1 no es acetilo, y en particular es un grupo que no es COR' cuando R' es hidrógeno, metilo o etilo, o que no es COR' cuando R' es hidrógeno, metilo, etilo o propilo.

R_1 no es R' cuando R' es metilo o etilo, o cuando R' es metilo, etilo o propilo o cuando R' es metilo, etilo, propilo o butilo.

R_2 no es metilo.

R_6 es R_3 y no es hidrógeno.

R_4 no es hidrógeno.

R_5 no es hidrógeno.

R_6 y R_7 son =O.

X_1 no es hidroxilo ni ciano.

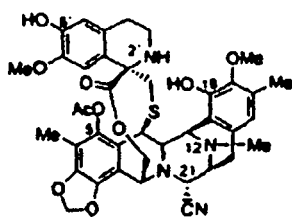
En un aspecto, esta invención proporciona un derivado en el que: R_1 no es acetilo, y en particular es un grupo que no es COR' cuando R' es hidrógeno, metilo o etilo, o que no es COR' cuando R' es hidrógeno, metilo, etilo o propilo; R_1 no es R' cuando R' es metilo o etilo, o cuando R' es metilo, etilo o propilo o cuando R' es metilo, etilo, propilo o butilo; y R_6 es R_3 y no es hidrógeno.

En un aspecto adicional, esta invención proporciona un derivado en el que: R_1 no es acetilo, y en particular es un grupo que no es COR' cuando R' es hidrógeno, metilo o etilo, o que no es COR' cuando R' es hidrógeno, metilo, etilo o propilo; R_1 no es R' cuando R' es metilo o etilo, o cuando R' es metilo, etilo o propilo o cuando R' es metilo, etilo, propilo o butilo; y R_4 no es hidrógeno.

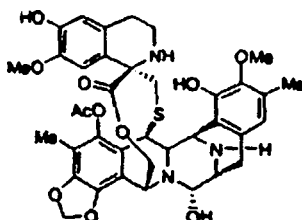
En un aspecto relacionado, esta invención proporciona un derivado en el que: R_6 es R_3 y no es hidrógeno; y R_4 no es hidrógeno.

Aún en otro aspecto, esta invención proporciona un derivado en el que: R_1 no es acetilo, y en particular es un grupo que no es COR' cuando R' es hidrógeno, metilo o etilo, o que no es COR' cuando R' es hidrógeno, metilo, etilo o propilo; R_1 no es R' cuando R' es metilo o etilo, o cuando R' es metilo, etilo, propilo o cuando R' es metilo, etilo, propilo o butilo; R_6 es R_3 y no es hidrógeno; R_4 no es hidrógeno.

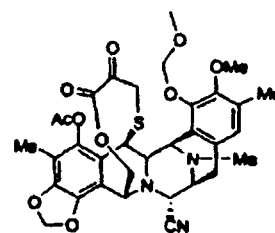
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse sintéticamente a partir del compuesto intermedio 15 descrito en la patente estadounidense número 5.721.362, ET-770 y ET-729. Se han preparado numerosos compuestos antitumorales activos a partir de este compuesto y se cree que pueden formarse muchos más compuestos de acuerdo con las enseñanzas de la presente descripción.



ET-770 (1)



ET-729 (19)



15 (34)

Las actividades antitumorales de estos compuestos incluyen leucemias, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de próstata, cáncer de ovarios, cáncer de mama, sarcomas y melanomas.

Otra realización especialmente preferida de la presente invención son composiciones farmacéuticas útiles como agentes antitumorales que contienen como principio activo un compuesto o compuestos de la invención, así como los procedimientos para su preparación.

Los ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier sólido (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc) o líquido (soluciones, suspensiones o emulsiones) con composición adecuada para administración oral, tópica o parenteral.

La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede ser mediante cualquier método adecuado, tal como infusión intravenosa, preparación oral, preparación intraperitoneal e intravenosa.

La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede ser mediante cualquier método adecuado, tal como infusión intravenosa, preparaciones orales, administración intraperitoneal e intravenosa. Se prefiere usar tiempos de infusión de hasta 24 horas, más preferiblemente de 2-12 horas, siendo lo más preferido de 2-6 horas. Son especialmente deseables tiempos de infusión cortos que permitan que se lleve a cabo el tratamiento sin pasar la noche en el hospital. Sin embargo, la infusión puede ser de 12 a 24 horas o incluso más larga si se requiere. La infusión puede llevarse a cabo a intervalos adecuados, es decir, de 2 a 4 semanas. Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención pueden administrarse mediante encapsulación en liposomas o nanoesferas, en formulaciones de liberación sostenida o mediante otros medios de administración convencionales.

La dosificación correcta de los compuestos variará según la formulación particular, el modo de aplicación y el sitio particular, huésped y tumor que se está tratando. Deben tenerse en cuenta otros factores como la edad, el peso corporal, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, el estado del huésped, las combinaciones de fármaco, las sensibilidades de reacción y la gravedad de la enfermedad. La administración puede llevarse a cabo de manera continua o periódica dentro de la dosis máxima tolerada.

Los compuestos y composiciones de esta invención pueden usarse con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición, o proporcionarse como una composición separada para su administración al mismo tiempo o a un tiempo diferente. La identidad del otro fármaco no está particularmente limitada, y los candidatos adecuados incluyen:

a) fármacos con efectos antimetabólicos, especialmente aquellos que seleccionan como diana elementos citoesqueléticos, incluyendo moduladores de microtúbulos tales como fármacos de taxano (tales como taxol, paclitaxel, taxotere, docetaxel), podofilotoxinas o alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina);

b) fármacos antimetabólicos tales como 5-fluorouracilo, citarabina, gemcitabina, análogos de purina tales como pentostatina, metotrexato);

c) agentes alquilantes tales como mostazas de nitrógeno (tales como ciclofosfamida o ifosfamida);

d) fármacos que seleccionan como diana el ADN tales como los fármacos de antraciclina adriamicina, doxorubicina, farmorubicina o epirubicina;

e) fármacos que seleccionan como diana topoisomerasas tales como etopósido;

f) hormonas y agonistas o antagonistas de hormonas tales como estrógenos, antiestrógenos (tamoxifeno y compuestos relacionados) y andrógenos, flutamida, leuprorelina, goserelina, ciproterona u octreotida;

g) fármacos que seleccionan como diana la transducción de señales en células tumorales incluyendo derivados de anticuerpos tales como herceptina;

h) fármacos alquilantes tales como fármacos de platino (cis-platino, carboplatino, oxaliplatino, paraplato) o nitrosoureas;

i) fármacos que afectan potencialmente a la metástasis de tumores tales como inhibidores de la metaloproteína de la matriz;

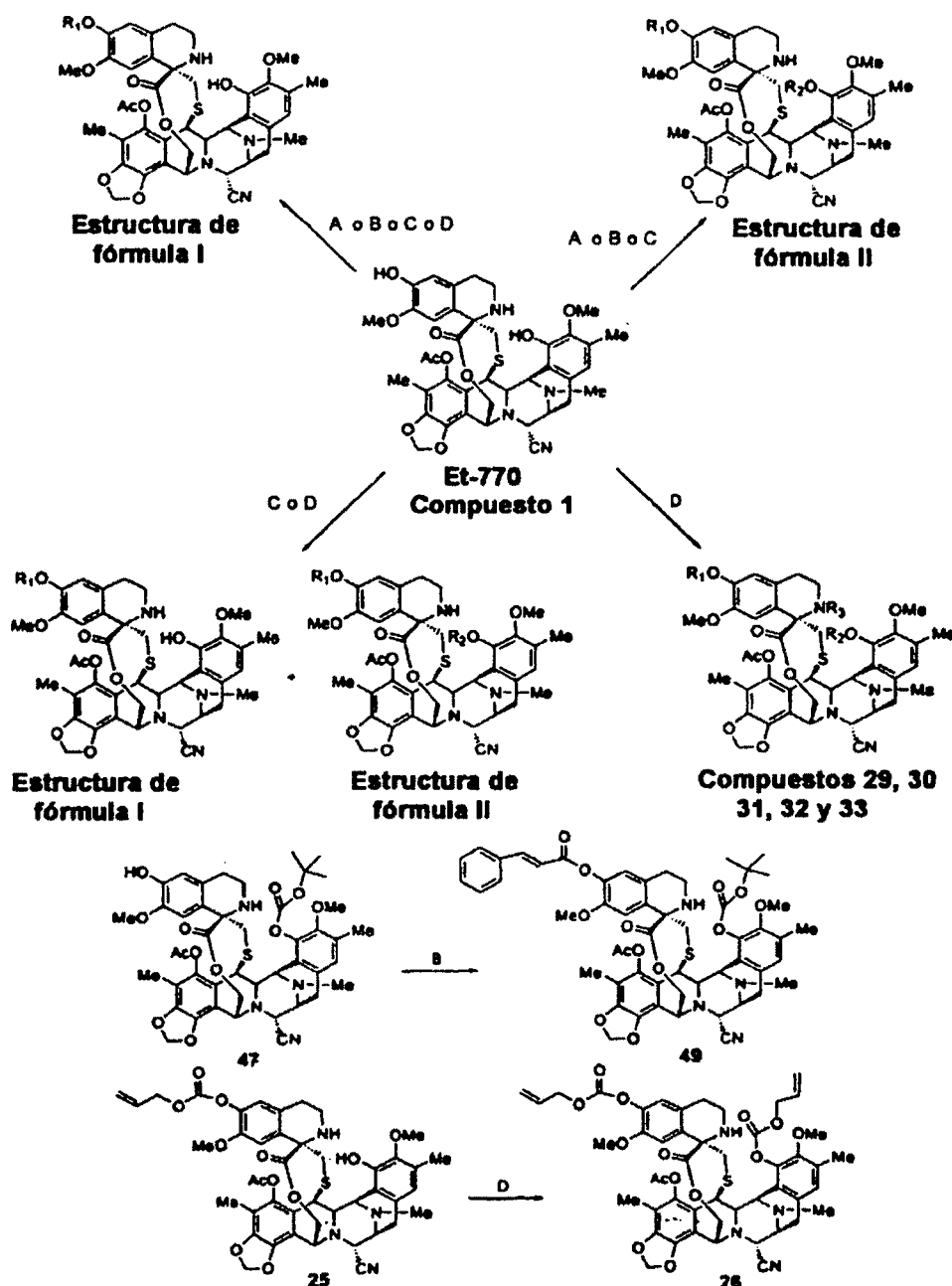
- j) terapia génica y agentes antisentido;
- k) productos terapéuticos de anticuerpos;
- l) otros compuestos bioactivos de origen marino, en particular las didemninas tales como aplidina;
- m) análogos de esteroides, en particular dexametasona;
- n) fármacos antiinflamatorios, en particular dexametasona; y
- o) fármacos antieméticos, en particular dexametasona.

Se incluyen ejemplos de actividades biológicas de los compuestos de la presente invención en las tablas I, II y III al final del documento.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Los métodos preferidos para producir los compuestos se describen a continuación en los esquemas I-VI.

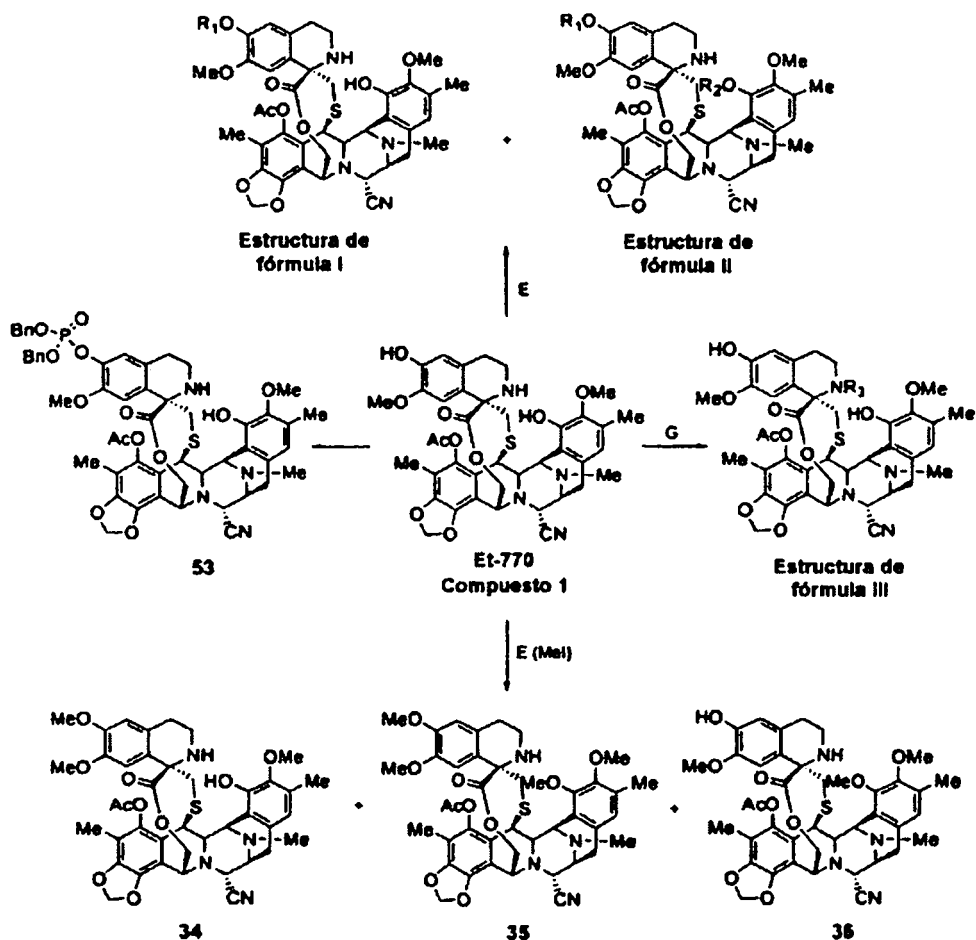
Esquema I



El esquema I incluye reacciones de acilación mediante los diferentes procedimientos descritos en la parte experimental. El compuesto I corresponde a Et-770. Partiendo de este compuesto es posible obtener compuestos diana siguiendo métodos de acilación: A ((RCO)₂O/base), B (RCOCl/base), C (RCOOH/DMAP/EDC.HCl) y D (ROCO-Cl/base). Se han realizado otras reacciones de acilación a partir del compuesto 25 que pertenece a la familia de las estructuras de fórmula I y el compuesto 47 cuya estructura se describe adicionalmente.

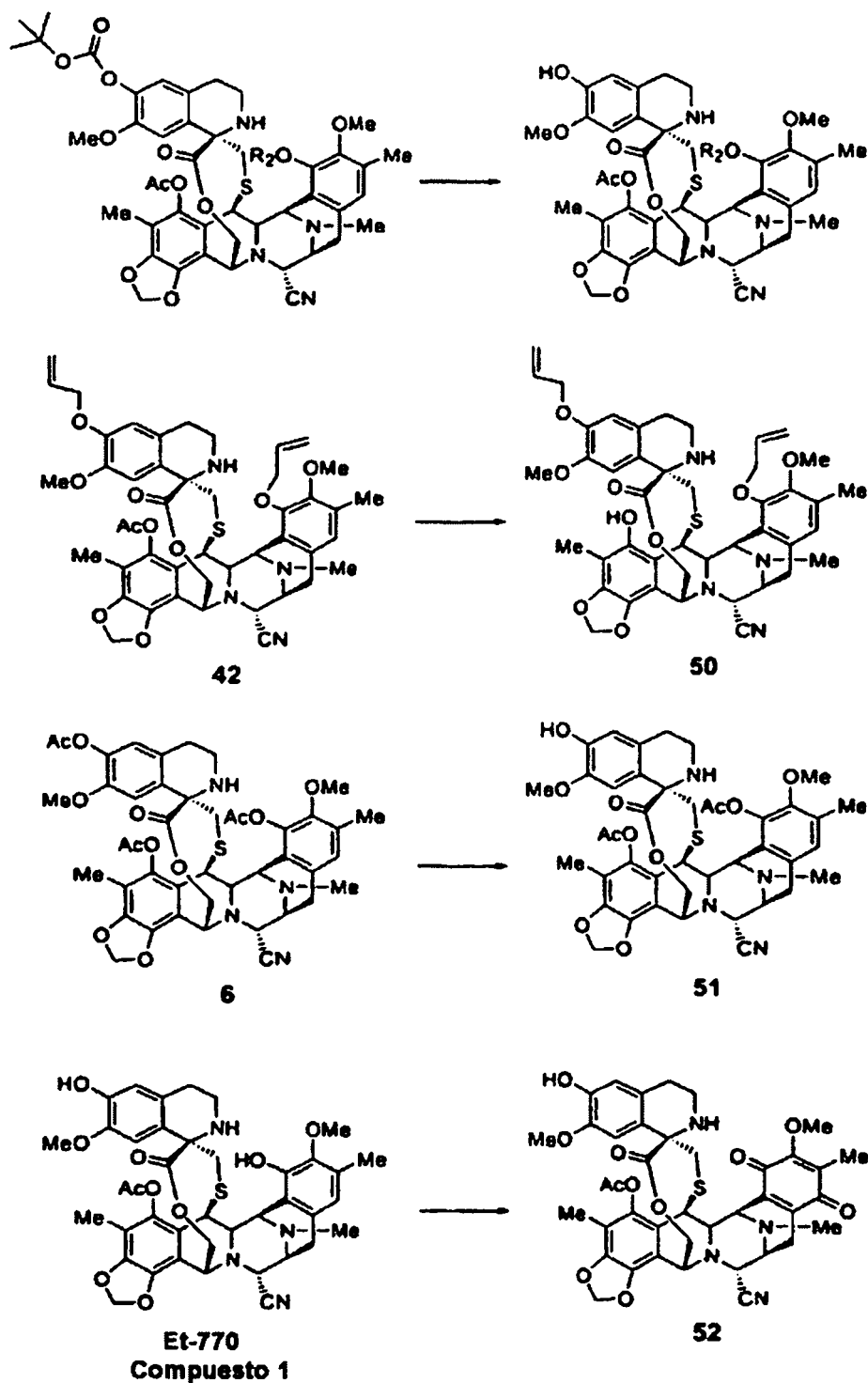
Los compuestos 29, 30, 31, 32 y 33 con compuestos en los que R₁, R₂ y R₃ son un radical vinilo o un átomo de hidrógeno.

Esquema II



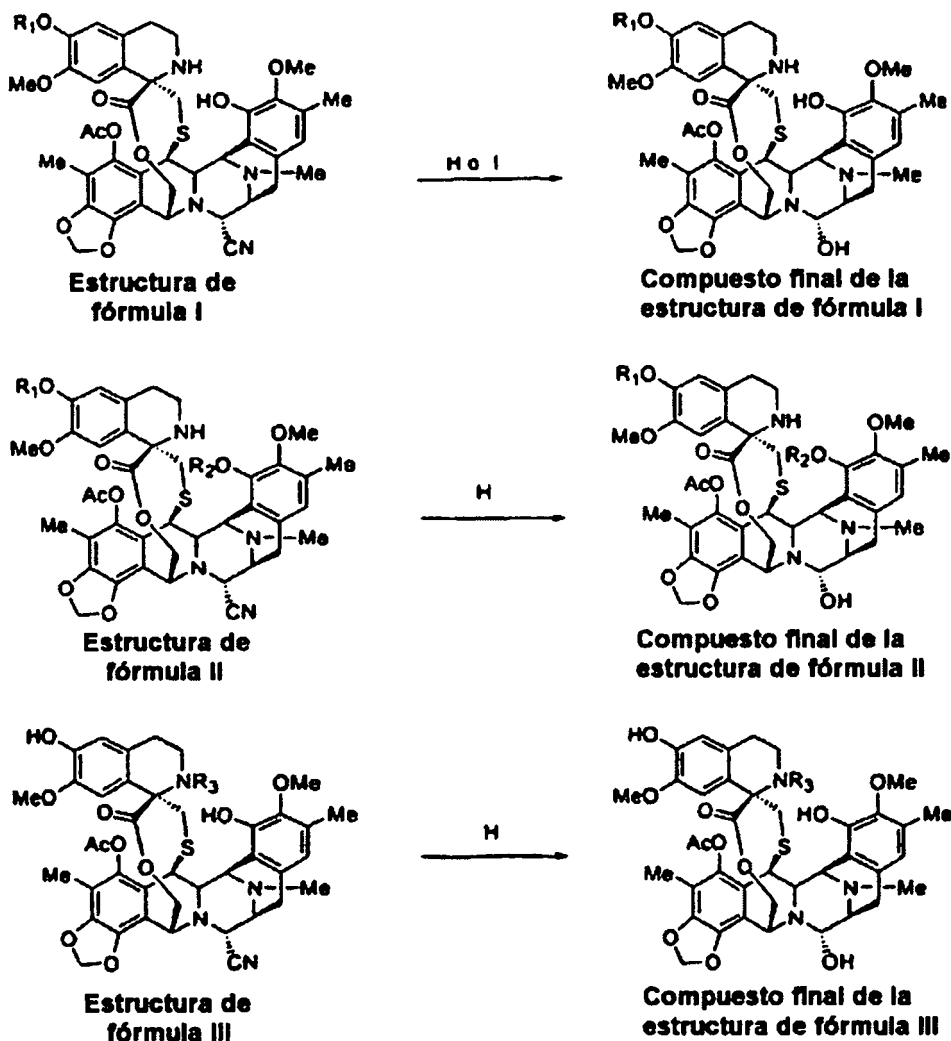
En el esquema II el método E implica reacciones de alquilación (RBr/Cs₂CO₃) y el método G (RCHO/NaBCNBH₃/AcOH) es la alquilación reductora en N-2'. Los compuestos 34, 35 y 36 se obtienen cuando la reacción de alquilación se realiza con MeI. Con estas metodologías se generan derivados de N y O-alquilo partiendo del compuesto 1. En el compuesto 53 se introduce un grupo fosfato en la posición C-6' usando fosfito de dibencilo.

Esquema III



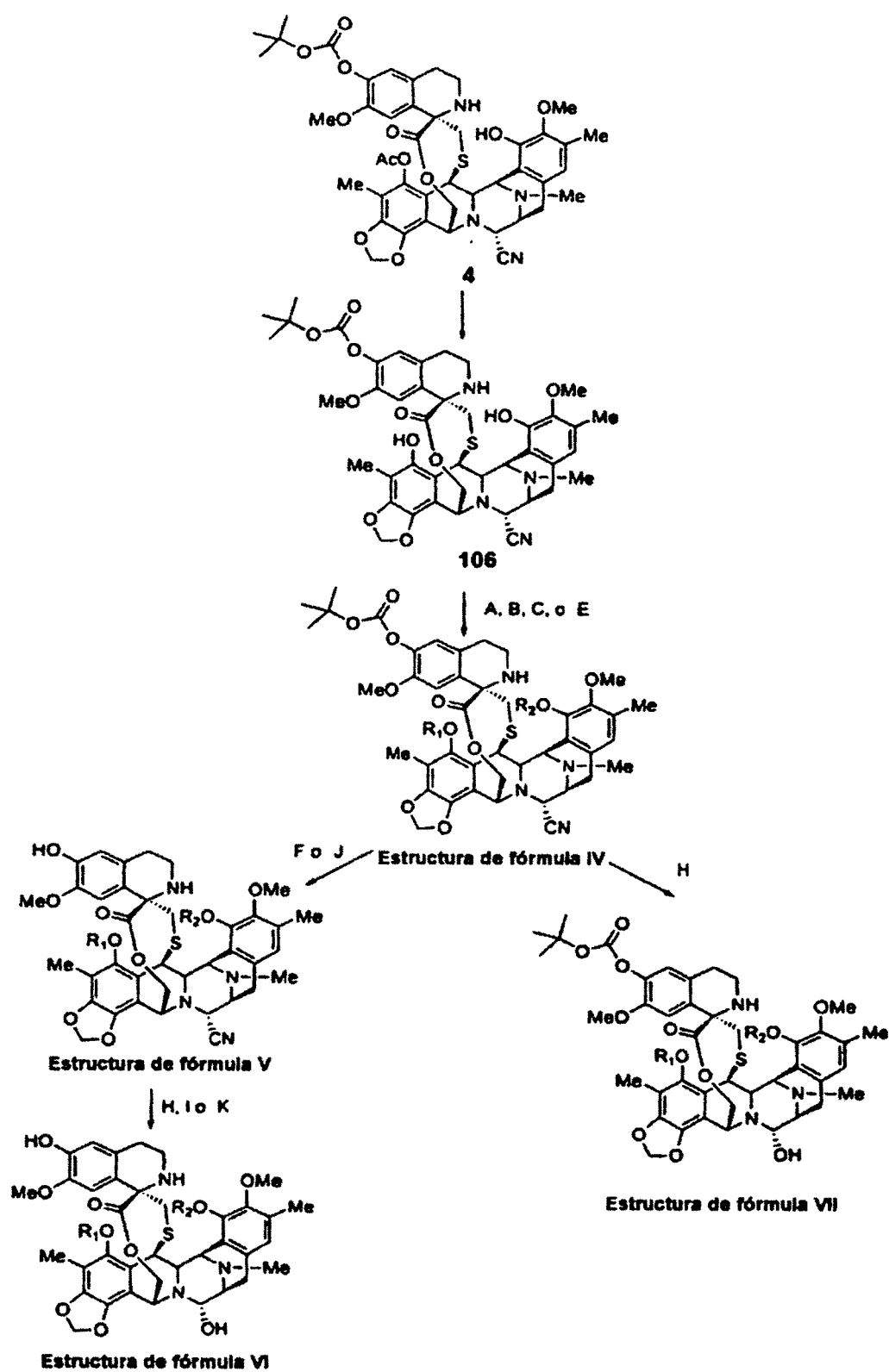
El esquema III incluye la hidrólisis de terc-butilcarbonato en C-6' mediante el método F (TFA/H₂O/CH₂Cl₂) y la hidrólisis de grupos acetilo en C-5 a partir del compuesto 42 con KOH/H₂O/THF y en C-6' a partir del compuesto 6 con TEA/MeOH/THF. También se describe la formación del compuesto 52 partiendo del compuesto 1 mediante una reacción de oxidación del anillo aromático correcto.

Esquema IV



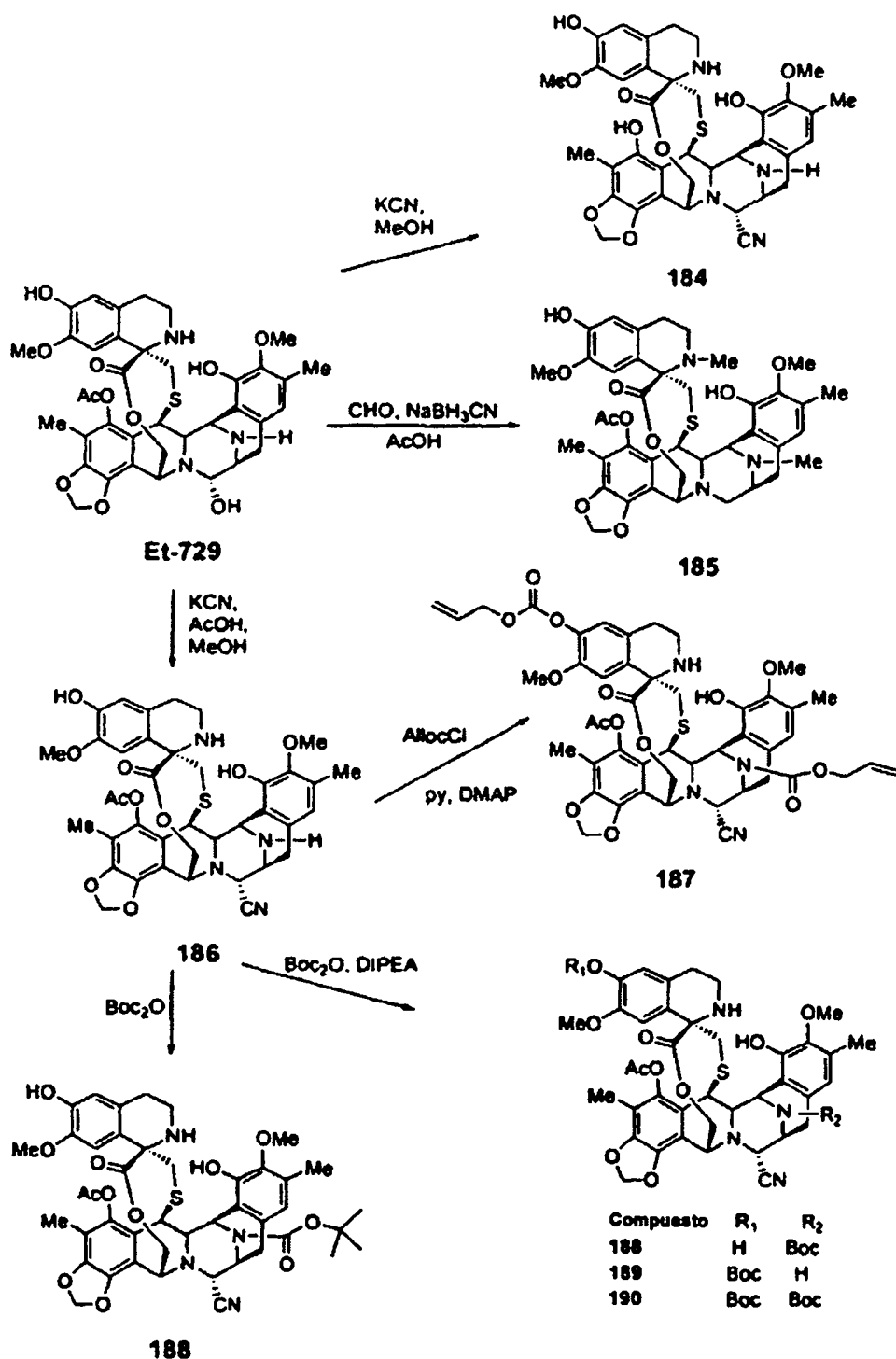
Los diferentes análogos de Et-743 en los que R_1 , R_2 y R_3 son grupos acilo, carbonato, carbamato o alquilo se preparan siguiendo el método H ($\text{AgNO}_3/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) o I ($\text{CuBr}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$) a partir de los derivados de Et-770 (esquema IV). En ambos casos la reacción implica la transformación del grupo nitrilo en C-21 en el grupo hidroxilo. Otros derivados específicos como los compuestos 96, 97, 98, 99, 100, 101 y 102 se sintetizan a partir de sus análogos correspondientes de Et-770, los compuestos 51, 47, 36, 31, 32, 52 y 48 siguiendo la misma metodología.

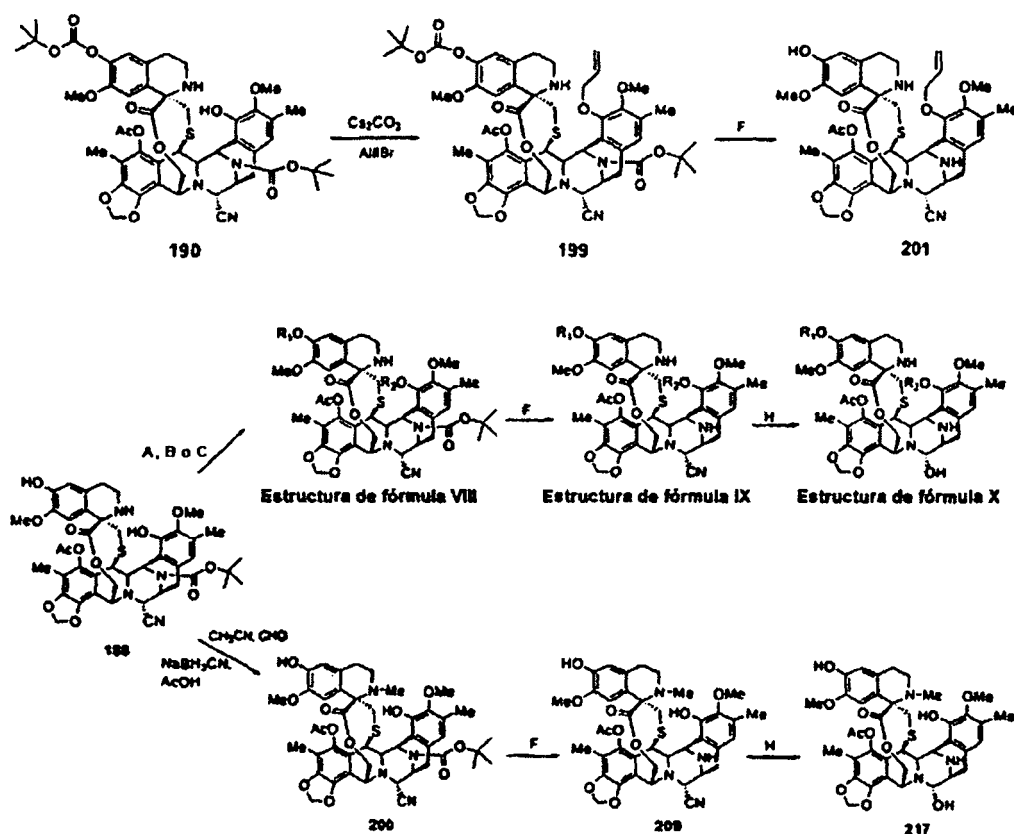
Esquema V



En el esquema V el material de partida es el compuesto 106 obtenido a partir del compuesto 4 mediante hidrólisis del grupo acetilo en C-5 con KOH/THF/H₂O. A partir del compuesto 106 y mediante reacciones de esterificación y alquilación, pueden prepararse derivados con estructuras de fórmula I. La siguiente etapa incluye la hidrólisis del grupo terc-butilcarbonato (método F: TFA/H₂O/CH₂Cl₂ o método J: TMSCl, NaI; CH₃CN/H₂O) para dar derivados de estructuras de fórmula III que se transforman en los compuestos finales (estructura de fórmula IV) mediante conversión del grupo nitrilo en C-21 en el grupo hidroxilo. Esta última etapa se logra siguiendo el método H (AgNO₃/CH₃CN/H₂O), método I (CuBr/THF/H₂O) o método K (CuCl/THF/H₂O). En el caso de derivados de estructura de fórmula I en los que R₁ y R₂ son Boc, R₁ es radicales Boc, AlaBoc y Voc, la hidrólisis del terc-butilcarbonilo implica también la hidrólisis de estas funcionalidades éster. Estos compuestos se transforman en los análogos finales mediante el método H.

Esquema VI

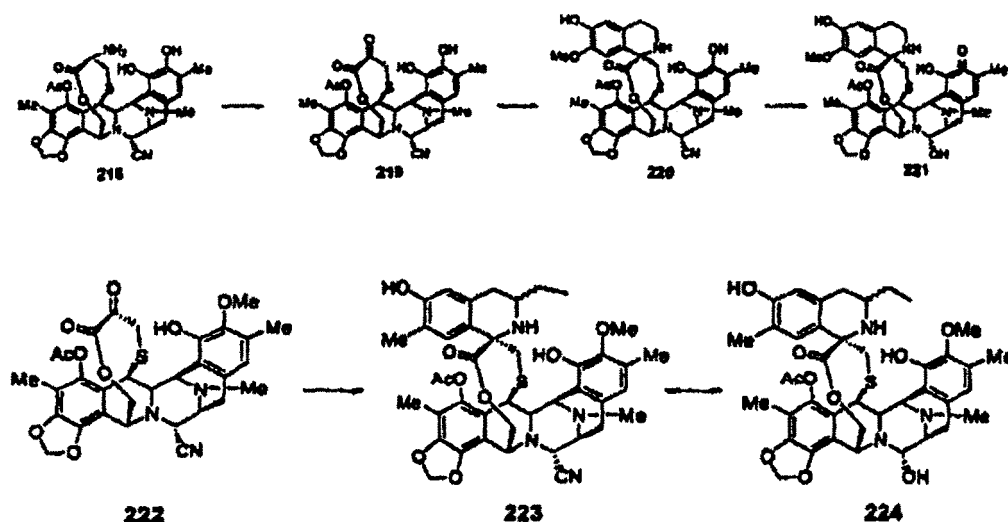




A partir de Et-729 es posible obtener compuestos diana mediante diferentes condiciones experimentales. En los intentos para preparar el compuesto 186, se aislaron otros dos compuestos (184 y 185) tal como se describe en el esquema VI. El tratamiento del compuesto 186 con clorofornato de Alloc, piridina y DMAP da el compuesto 187. Con anhídrido de Boc con o sin DIPEA pueden obtenerse derivados de Boc (compuestos 188, 189 y 190). A partir del compuesto 190, mediante una reacción de alquilación (Cs_2CO_3 , bromuro de alilo) se prepara el compuesto 199 que se transforma en el compuesto 201 mediante hidrólisis de grupos carbonato de terc-butilo siguiendo el método F.

A partir del compuesto clave 188, mediante reacciones de esterificación, es posible generar compuestos de estructura de fórmula I mono o disustituídos. La hidrólisis del grupo carbonato de terc-butilo (método F) y la transformación del grupo nitrilo en C-21 en el grupo hidroxilo (método H) conducen a los compuestos de estructura de fórmula III. También a partir del compuesto 188, mediante una metilación reductora, se obtiene el compuesto 200 con un grupo metilo en la posición N-2'. La hidrólisis del enlace amida (método F) y la conversión del grupo nitrilo en el grupo hidroxilo (método H) da el compuesto 217.

Esquema VII

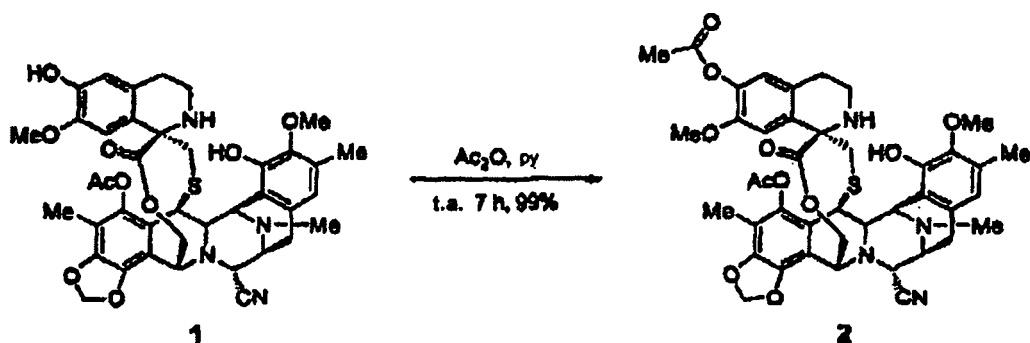


En este esquema, puede obtenerse el compuesto 221 a partir del compuesto 218, descrito en la patente WO 01/77115 A1 como compuesto 24, siguiendo una reacción de transaminación para dar 219 y una ciclación de Pictet-Spengler para proporcionar el compuesto 220. La etapa final es la conversión del grupo nitrilo en OH en C-21 con la metodología habitual (método K) usando AgNO_3 . También puede obtenerse el compuesto 224 a partir del compuesto 222, descrito en el documento WO 00/69862 como compuesto 36, siguiendo una ciclación Pictet-Spengler para dar el compuesto 223. La etapa final es la conversión del grupo nitrilo en OH en C-21 con la metodología habitual (método K).

Parte experimental

Método A: a una disolución de 1 equivalente de ET-770 (1) en CH_2Cl_2 (0,032 M) bajo argón se añadieron 2 equivalentes del anhídrido y 2 equivalentes de piridina. Se siguió la reacción mediante CCF y se extinguió con NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 y se secaron las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 . La cromatografía ultrarrápida da compuestos puros.

Ejemplo 1

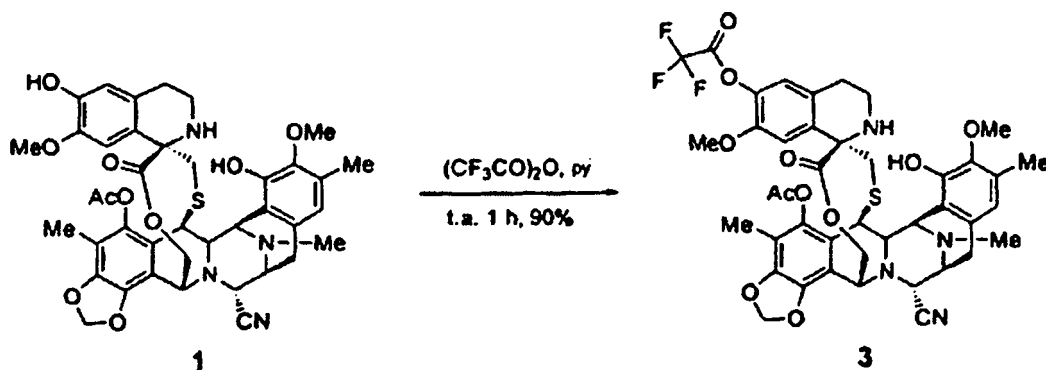


2. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,60 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,56 (s, 1H); 6,00 (dd, 2H); 5,73 (s, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,55 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,27 (d, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,11 (dd, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,55 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,42 (s, 1H); 3,16-3,06 (m, 1H); 2,94-2,92 (m, 2H); 2,81-2,75 (m, 1H); 2,64-2,58 (m, 1H); 2,51-2,44 (m, 1H); 2,35-2,12 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,03 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,1, 168,9, 168,1, 148,4, 147,8, 145,3, 143,0, 141,3, 140,1, 138,5, 132,5, 130,8, 129,3, 128,7, 122,4, 121,0, 120,7, 118,1, 118,0, 114,0, 111,8, 102,0, 101,8, 64,8, 61,1, 60,3, 60,1, 59,5, 55,1, 54,7, 53,3, 42,3, 41,9, 41,6, 39,5, 29,6, 28,6, 24,1, 20,5, 20,3, 15,7, 9,6.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 812,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 813,3.

Ejemplo 2

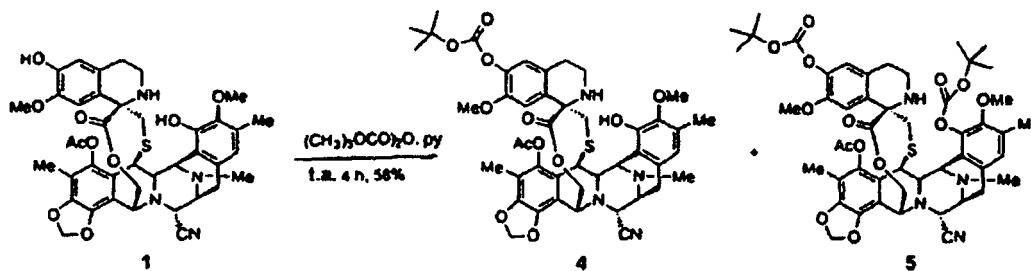


3. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,48 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,44 (s, 1H); 6,01 (dd, 2H); 5,70 (s, 1H); 5,50 (s, 1H); 4,70-4,78 (m, 2H); 4,39 (s, 1H); 4,24 (dd, 1H); 4,12-4,08 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,59 (s, 3H); 3,55 (d, 1H); 3,42-3,39 (m, 1H); 3,22 (d, 1H); 2,90 (d, 2H); 2,65 (t, 2H); 2,51 (d, 1H); 2,32 (s, 3H); 2,27-2,03 (m, 2H); 2,40 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 2,03 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 168,5, 167,6, 147,3, 145,4, 145,2, 143,1, 141,8, 140,7, 130,8, 129,7, 127,0, 126,3, 125,3, 122,5, 121,4, 118,5, 117,8, 114,3, 114,0, 113,8, 109,5, 102,1, 71,4, 62,2, 61,0, 60,3, 60,2, 60,1, 55,3, 55,1, 54,9, 42,6, 41,9, 39,0, 31,7, 29,3, 24,8, 22,8, 20,5, 15,7, 14,2, 9,9.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 867,2 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 866,2.

Ejemplo 3



4. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,68 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,57 (s, 1H); 6,00 (dd, 2H); 5,74 (s, 1H); 5,00 (d, 1H); 4,54 (s, 1H); 4,31 (s, 1H); 4,26 (dd, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,11 (dd, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,42-3,40 (m, 1H); 3,14-3,06 (m, 1H); 2,94-2,92 (m, 2H); 2,81-2,75 (m, 1H); 2,64-2,58 (m, 1H); 2,51-2,44 (m, 1H); 2,35-2,21 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,50 (s, 9H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,0, 168,0, 151,5, 148,5, 147,8, 145,3, 143,0, 141,2, 140,0, 138,8, 132,4, 130,7, 129,2, 128,6, 122,1, 122,0, 120,6, 118,1, 118,0, 113,9, 111,9, 101,8, 83,3, 64,7, 61,0, 60,2, 60,0, 59,6, 59,5, 55,2, 54,6, 54,5, 42,2, 41,8, 41,5, 39,5, 28,6, 27,5, 24,1, 20,3, 15,7, 9,6.

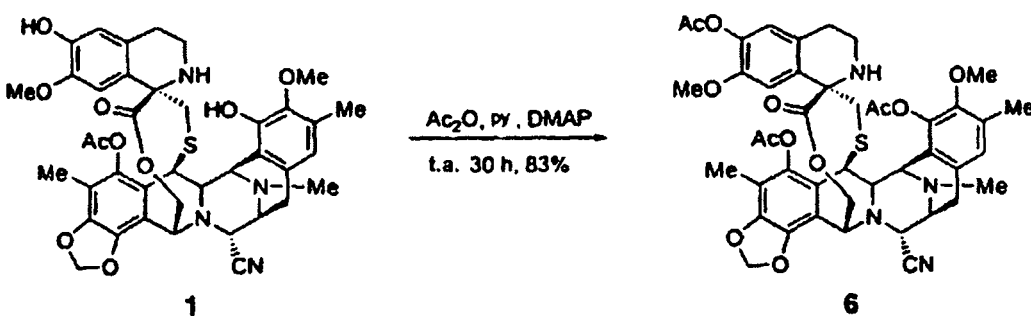
EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 870,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 871,3.

5: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,92 (s, 1H); 6,69 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,00 (dd, 2H); 5,73 (s, 1H); 5,00 (d, 1H); 4,44 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,09 (dd, 1H); 3,93 (d, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,53 (d, 1H); 3,46-3,44 (m, 1H); 3,12-3,04 (m, 1H); 2,97 (d, 2H); 2,83-2,77 (m, 1H); 2,65-2,58 (m, 1H); 2,51-2,46 (m, 1H); 2,32-2,03 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,53 (s, 9H); 1,50 (s, 9H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,0, 168,4, 151,5, 151,2, 148,5, 148,1, 145,6, 144,0, 141,3, 140,1, 138,9, 132,3, 131,3, 130,3, 128,7, 126,9, 124,3, 122,2, 121,0, 117,8, 113,8, 111,8, 101,9, 83,4, 83,2, 64,9, 61,1, 60,0, 59,9, 59,6, 59,1, 55,6, 55,2, 54,4, 42,2, 41,9, 41,5, 39,5, 28,6, 27,6, 27,5, 23,9, 20,1, 15,7, 9,6.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{50}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}$: 970,1 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 971,3.

Ejemplo 4



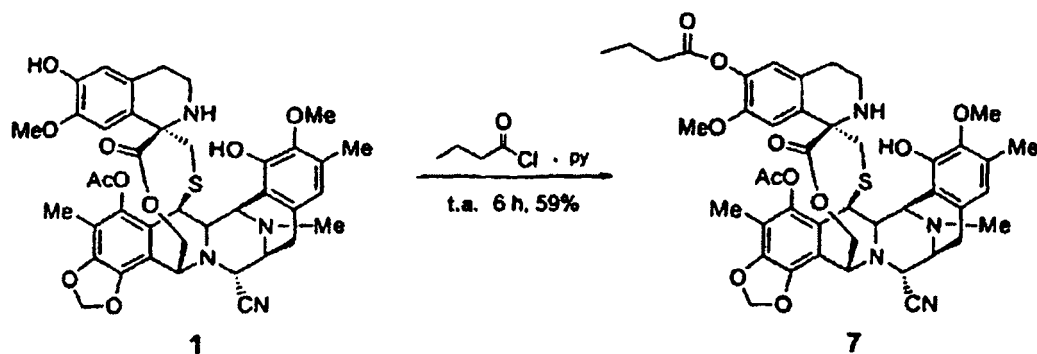
Se obtiene el compuesto 6 con 45 equivalentes de Ac_2O y 113 equivalentes de piridina y una cantidad catalítica de DMAP.

6. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,95 (s, 1H); 6,62 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 6,02 (dd, 2H); 5,01 (d, 1H); 4,44 (sa, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,19 (d, 1H); 4,12 (dd, 1H); 3,82 (d, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 3,53 (da, 1H); 3,47-3,43 (m, 1H); 3,14-3,05 (m, 1H); 3,00-2,97 (m, 2H); 2,86-2,78 (m, 1H); 2,69-2,58 (m, 1H); 2,52-2,44 (m, 1H); 2,38-2,15 (m, 2H); 2,38 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 2,30 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,04 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 854,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 855,3.

Ejemplo 5

Método B: a una disolución de 1 equivalente de Et-770 (1) en CH_2Cl_2 (0,032 M) bajo argón a temperatura ambiente se añadieron 2 equivalentes de base y 2 equivalentes del cloruro de ácido. Se siguió la reacción mediante CCF y se extinguió con NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 y se secaron las fases orgánicas con Na_2SO_4 . La cromatografía ultrarrápida da compuestos puros.



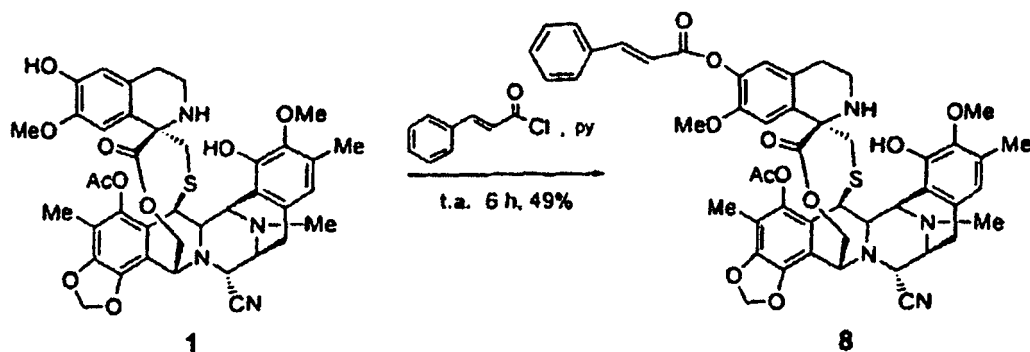
Tras la purificación cromatográfica se recuperó el 25% del material de partida.

7. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,59 (s, 2H); 6,56 (s, 1H); 6,00 (dd, 2H); 5,74 (s, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,55 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,27 (dd, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,11 (dd, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,54 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,42 (s, 1H); 3,16-3,05 (m, 1H); 2,94-2,93 (m, 2H); 2,81-2,75 (m, 1H); 2,64-2,58 (m, 1H); 2,51-2,44 (m, 1H); 2,48 (t, 2H); 2,35-2,11 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,73 (m, 2H); 1,00 (t, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,1, 168,9, 168,1, 148,4, 147,8, 145,3, 143,0, 141,3, 140,1, 132,4, 130,8, 129,3, 128,6, 122,4, 121,0, 120,7, 118,1, 114,0, 111,7, 107,2, 101,8, 64,8, 61,0, 60,3, 60,0, 59,6, 59,5, 55,1, 54,7, 54,6, 42,3, 41,9, 41,6, 39,5, 35,8, 33,7, 29,6, 28,6, 24,1, 20,3, 18,5, 15,7, 14,0, 9,6.

EM-ESI m/z: Calc., para $\text{C}_{44}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 840,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 841,3.

Ejemplo 6



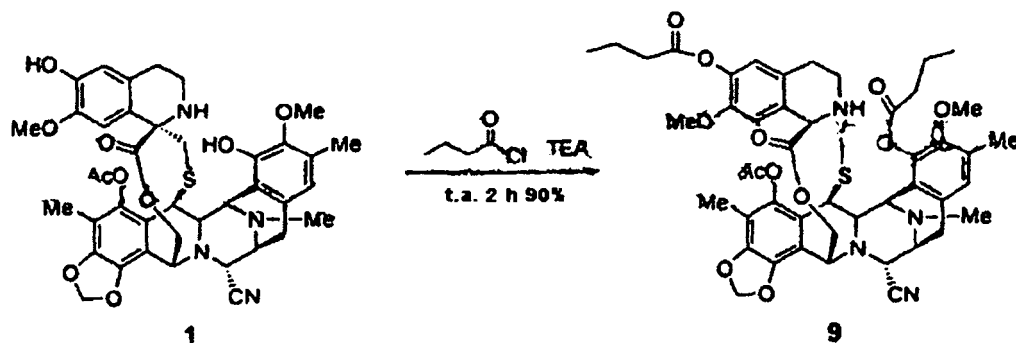
Tras la purificación cromatográfica se recuperó el 28% del material de partida.

8. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,80 (d, 1H); 7,56-7,54 (m, 2H); 7,41-7,39 (m, 3H); 6,69 (s, 1H); 6,60 (s, 2H); 6,59 (d, 1H); 6,00 (dd, 2H); 5,74 (s, 1H); 5,03 (d, 1H); 4,56 (s, 1H); 4,33 (s, 1H); 4,28 (dd, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,11 (dd, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,52 (d, 1H); 3,42-3,40 (m, 1H); 3,16-3,06 (m, 1H); 2,96-2,93 (m, 2H); 2,82-2,75 (m, 1H); 2,64-2,59 (m, 1H); 2,54-2,46 (m, 1H); 2,38-2,12 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,04 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,1, 169,0, 148,4, 147,8, 145,3, 143,0, 141,3, 140,1, 138,5, 132,5, 130,8, 129,3, 128,9, 128,6, 127,4, 127,3, 122,4, 121,0, 120,7, 118,1, 114,0, 111,7, 101,8, 64,8, 61,1, 60,3, 60,1, 59,6, 59,5, 55,1, 54,7, 54,6, 42,3, 41,9, 41,6, 39,5, 29,7, 28,6, 24,1, 20,6, 20,4, 15,8, 9,7.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{49}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 900,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 901,3.

Ejemplo 7

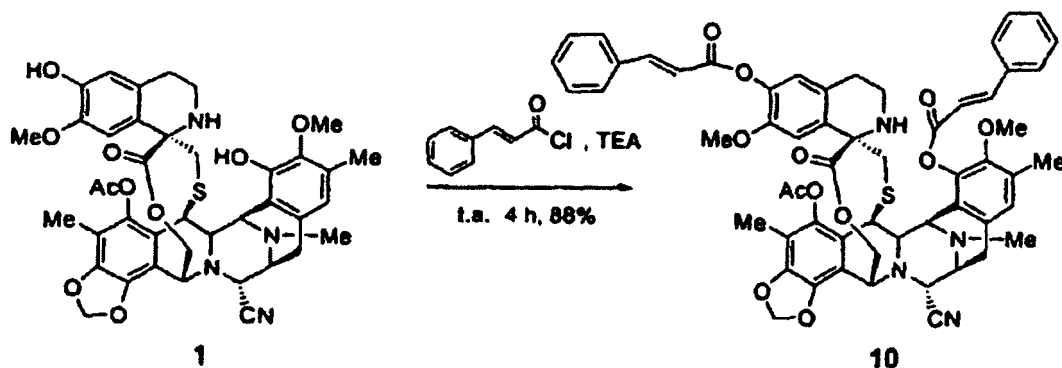


Se obtuvo el compuesto 9 usando 10 equivalentes de cloruro de butirilo y 10 equivalentes de TEA.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,95 (s, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 6,01 (dd, 2H); 5,01 (d, 1H); 4,45 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,09 (dd, 1H); 3,80 (d, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,54 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,44 (s, 1H); 3,16-3,05 (m, 1H); 2,99-2,97 (m, 2H); 2,85-2,79 (m, 1H); 2,64-2,58 (m, 1H); 2,61 (t, 2H); 2,51-2,44 (m, 1H); 2,48 (t, 2H); 2,33-2,02 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,29 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,86 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 1,09 (t, 3H); 1,00 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc., para C₄₈H₅₄N₄O₁₂S: 910,3 encontrado (M+ H⁺): 911,3.

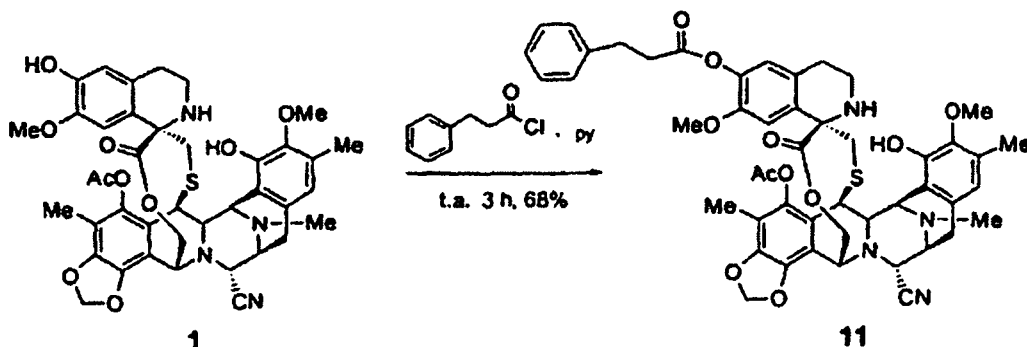
Ejemplo 8



10. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (d, 1H); 7,81 (d, 1H); 7,63-7,54 (m, 4H); 7,46-7,39 (m, 6H); 6,99 (s, 1H); 6,70 (s, 1H); 6,66 (d, 1H); 6,60 (d, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,02 (dd, 2H); 5,04 (d, 1H); 4,55 (s, 1H); 4,35 (s, 1H); 4,21 (d, 1H); 4,13 (dd, 1H); 3,92 (d, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 3,54 (d, 1H); 3,48-3,45 (m, 1H); 3,20-3,10 (m, 1H); 3,01-2,99 (m, 2H); 2,88-2,80 (m, 1H); 2,74,2,62 (m, 1H); 2,56-2,50 (m, 1H); 2,41-2,15 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,06 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para C₅₈H₅₄N₄O₁₂S: 1030,3 encontrado (M+H⁺):1031,3.

Ejemplo 9



ES 2 291 479 T3

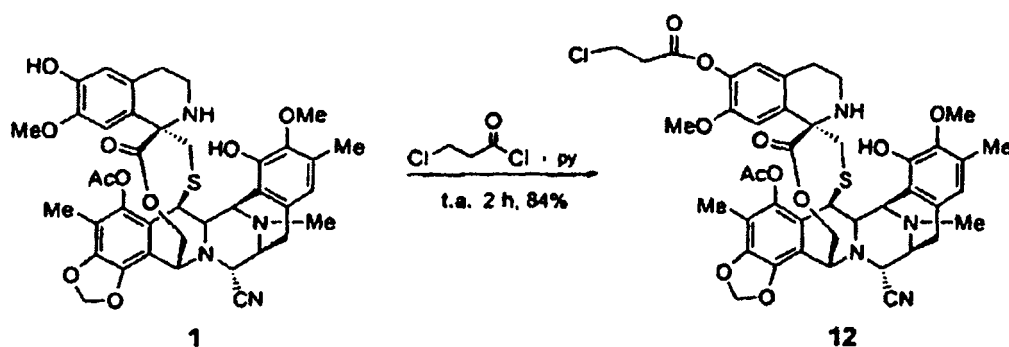
Se realizó la reacción usando 4 equivalentes de cloruro de hidrocinaomólo y 2 equivalentes de piridina. Tras la purificación cromatográfica se recuperó el 25% del material de partida.

11. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,31-7,20 (m, 5H); 6,59 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,53 (s, 1H); 6,03 (s, 1H); 5,97 (s, 1H); 5,76 (s, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,56 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,28 (d, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,11 (dd, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,56-3,50 (m, 1H); 3,51 (s, 3H); 3,42 (s, 1H); 3,14-2,92 (m, 3H); 3,02 (t, 2H); 2,87-2,78 (m, 1H); 2,83 (t, 2H); 2,67-2,43 (m, 4H); 2,3,2,25 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,03 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,2, 171,2, 148,6, 148,0, 145,5, 143,2, 141,5, 140,4, 140,3, 138,7, 132,6, 131,0, 129,6, 128,8, 128,7, 128,6, 128,5, 126,5, 122,6, 121,2, 120,9, 118,3, 118,2, 114,2, 111,9, 102,1, 65,0, 61,3, 60,5, 60,3, 59,8, 59,7, 55,3, 54,8, 54,7, 42,3, 42,1, 41,8, 39,6, 35,6, 35,5, 31,4, 30,9, 29,9, 28,6, 24,3, 20,6, 16,0, 9,9.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{49}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 902,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 903,2.

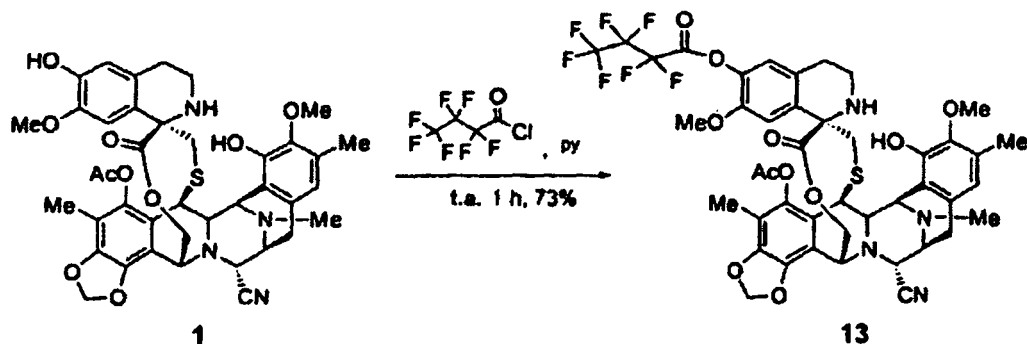
Ejemplo 10



12. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,68 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,06 (d, 1H); 5,97 (d, 1H); 5,02 (d, 1H); 4,59 (s, 1H); 4,37 (s, 1H); 4,29 (d, 1H); 4,19-4,16 (m, 2H); 3,85 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,55 (s, 3H); 3,53 (s, 1H); 3,43 (d, 1H); 3,07-2,80 (m, 5H); 3,00 (t, 2H); 2,83 (t, 2H); 2,61-2,57 (m, 1H); 2,44-2,33 (m, 1H); 2,37 (m, 3H); 2,29 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 2,03 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{43}\text{H}_{45}\text{ClN}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 860,2 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 861,3.

Ejemplo 11

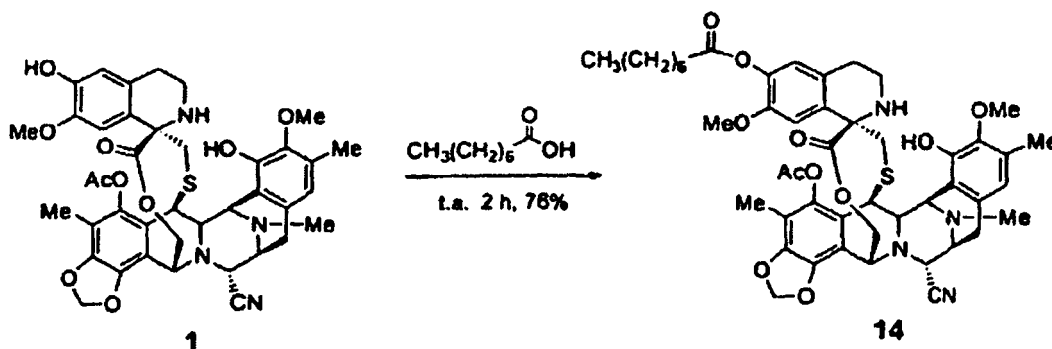


13. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,69 (s, 1H); 6,63 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,04 (s, 1H); 5,96 (s, 1H); 5,74 (s, 1H); 5,02 (d, 1H); 4,58 (s, 1H); 4,33 (s, 1H); 4,28 (d, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,13 (dd, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,42 (s, 1H); 3,14-3,06 (m, 1H); 2,94 (d, 2H); 2,82-2,76 (m, 1H); 2,69-2,59 (m, 1H); 2,54-2,48 (m, 1H); 2,36-2,14 (m, 1H); 2,32 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,03 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{44}\text{H}_{41}\text{F}_7\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 966,2 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 967,3.

Ejemplo 12

Método C: a una disolución de 1 equivalente de ET-770 (1) en CH_2Cl_2 (0,032 M) bajo argón se añadieron 2 equivalentes de ácido, 2 equivalentes de DMAP y 2 equivalentes de EDC.HCl. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Tras este tiempo, se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera y se secó la capa orgánica con Na_2SO_4 . La cromatografía ultrarrápida da compuestos puros.

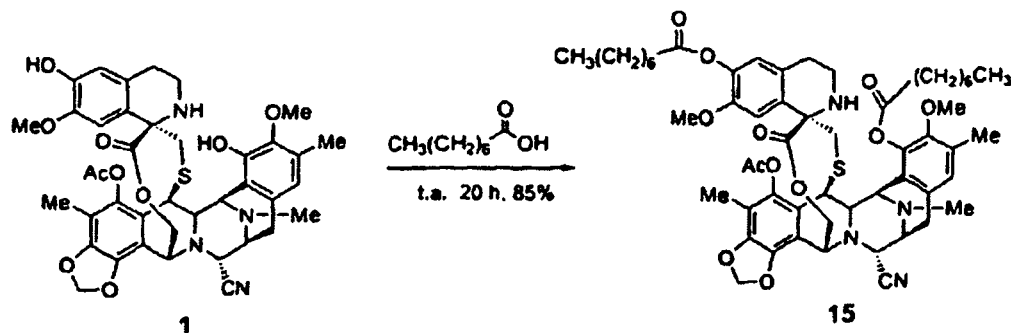


14. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,59 (s, 2H); 6,56 (s, 1H); 6,00 (dd, 2H); 5,72 (s, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,55 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,27 (dd, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,10 (dd, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,54 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,42 (s, 1H); 3,16-3,05 (m, 1H); 2,94-2,93 (m, 2H); 2,81-2,75 (m, 1H); 2,64-2,58 (m, 1H); 2,51-2,44 (m, 1H); 2,49 (t, 2H); 2,35-2,11 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,73-1,68 (m, 2H); 1,25-1,15 (m, 8H); 1,02 (t, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,1, 171,8, 148,4, 147,8, 145,3, 143,0, 141,3, 140,1, 138,6, 132,4, 130,8, 129,3, 128,6, 122,9, 122,4, 121,0, 120,7, 120,6, 118,1, 114,0, 111,7, 101,8, 64,8, 61,0, 60,3, 60,0, 59,6, 59,5, 55,1, 54,7, 54,6, 42,3, 41,8, 41,5, 39,5, 33,9, 33,7, 31,9, 31,6, 30,1, 29,3, 28,9, 28,8, 28,6, 26,9, 24,9, 24,1, 22,6, 22,5, 20,3, 15,7, 14,0, 9,6.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 896,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 897,3.

Ejemplo 13



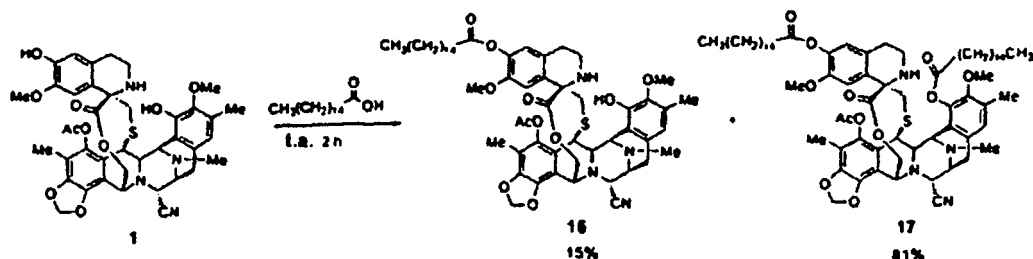
Se obtiene el compuesto 15 siguiendo el método C, usando 10 equivalentes de ácido octanoico y 10 equivalentes de EDC.HCl y 10 equivalentes de DMAP:

15. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,94 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,53 (s, 1H); 6,01 (dd, 2H); 5,01 (d, 1H); 4,45 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,10 (dd, 1H); 3,80 (d, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,54 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,44 (s, 1H); 3,16-3,05 (m, 1H); 2,99-2,97 (m, 2H); 2,88-2,79 (m, 1H); 2,64-2,58 (m, 1H); 2,61 (t, 2H); 2,51-2,44 (m, 1H); 2,49 (t, 2H); 2,35-2,15 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,29 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,88-1,78 (m, 2H); 1,74-1,56 (m, 4H); 1,39-1,24 (m, 20H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 182,1, 172,2, 172,0 171,4, 148,7, 148,2, 145,7, 143,9, 141,5, 140,4, 138,9, 132,3, 131,7, 130,8, 128,8, 127,4, 124,6, 122,8, 121,0, 118,0, 114,1, 111,9, 102,2, 65,1, 61,3, 60,3, 60,2, 59,8, 59,4, 56,1, 55,3, 54,6, 42,6, 42,3, 41,8, 39,7, 34,4, 34,1, 33,8, 31,8, 29,9, 29,4, 29,2, 29,1, 29,0, 28,7, 25,4, 25,2, 24,9, 24,2, 22,7, 20,5, 16,0, 14,2, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{56}\text{H}_{70}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 1022,4 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 1023,5.

Ejemplo 14



Se obtuvieron los compuestos 16 y 17 usando el método C.

16: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,61 (s, 2H); 6,56 (s, 1H); 6,00 (dd, 2H); 5,75 (s, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,56 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,27 (dd, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,09 (dd, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,53 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,41 (s, 1H); 3,16-3,05 (m, 1H); 2,95-2,93 (m, 2H); 2,81-2,75 (m, 1H); 2,68-2,55 (m, 1H); 2,51-2,44 (m, 1H); 2,49 (t, 2H); 2,39-2,11 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,73-1,64 (m, 2H); 1,40-1,17 (m, 27H).

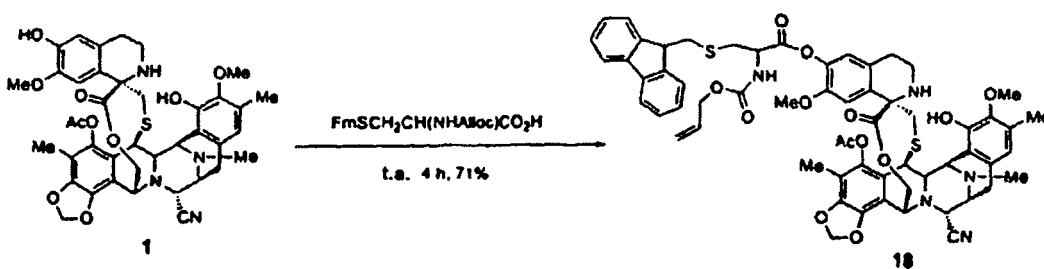
^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,0, 171,8, 168,0, 148,4, 147,8, 145,3, 143,0, 141,3, 140,1, 138,6, 132,3, 130,8, 129,8, 129,3, 128,6, 122,4, 121,0, 120,7, 118,0, 114,0, 111,7, 101,8, 64,8, 61,0, 60,2, 60,0, 59,6, 59,5, 55,1, 54,6, 54,6, 42,2, 41,8, 41,5, 39,5, 33,9, 31,8, 29,7, 29,63, 29,60, 29,44, 29,30, 29,21, 29,07, 28,9, 28,5, 24,9, 24,1, 22,6, 20,3, 15,7, 14,0, 9,6.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{56}\text{H}_{72}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 1008,4 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 1009,5.

17: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,94 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 6,02 (dd, 2H); 5,01 (d, 1H); 4,45 (s, 1H); 4,33 (s, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,10 (dd, 1H); 3,79 (d, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,54 (s, 3H); 3,52 (d, 1H); 3,49 (s, 1H); 3,15-3,05 (m, 1H); 2,99-2,97 (m, 2H); 2,83-2,75 (m, 1H); 2,68-2,55 (m, 1H); 2,62 (t, 2H); 2,51-2,44 (m, 1H); 2,49 (t, 2H); 2,36-2,11 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,29 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,86-1,78 (m, 2H); 1,72-1,75 (m, 2H); 1,40-1,10 (m, 54H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{72}\text{H}_{102}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 1246,7 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 1247,6.

Ejemplo 15

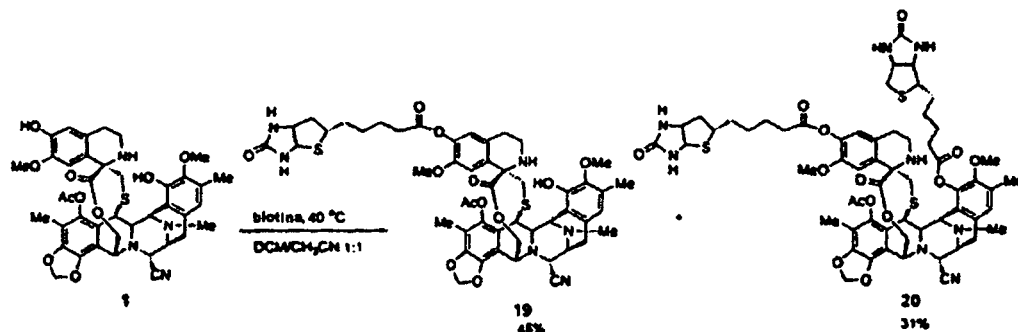


Se obtiene el compuesto 18 con 1,5 equivalentes de ácido, 2,5 equivalentes de DMAP y 2,5 equivalentes de EDC.HCl (método C).

18: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,74 (d, 2H); 7,64 (t, 2H); 7,38 (t, 2H); 7,31-7,27 (m, 2H); 6,60 (s, 1H); 6,57 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 5,98 (d, 2H); 5,96-5,83 (m, 1H); 5,72 (s, 1H); 5,58 (d, 1H); 5,37-5,18 (m, 2H); 5,04 (d, 1H); 4,88-4,79 (m, 1H); 4,58 (da, 3H); 4,32 (s, 1H); 4,25 (d, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,12-4,08 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,45 (s, 3H); 3,45-3,42 (m, 1H); 3,16-3,11 (m, 5H); 2,95-2,93 (m, 2H); 2,82-2,75 (m, 1H); 2,63-2,50 (m, 1H); 2,46-2,41 (m, 1H); 2,32-2,13 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,03 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{61}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_{13}\text{S}_2$: 1135,4 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 1136,3.

Ejemplo 16



Se obtuvo una mezcla de los compuestos 19 y 20 con 1,5 equivalentes de biotina, 2,5 equivalentes de DMAP y 2,5 equivalentes de EDCI (método C).

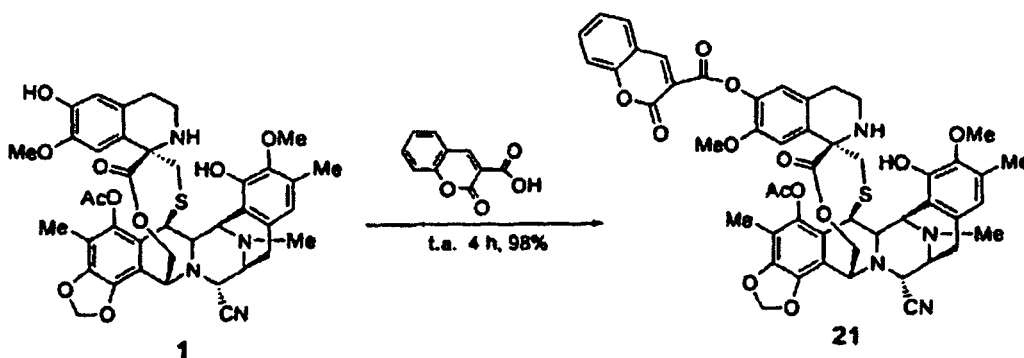
19: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,59 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,00 (d, 2H), 5,81 (sa, 1H), 5,26 (sa, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,83 (sa, 1H), 4,57 (sa, 3H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 3H), 4,18 (d, 1H), 4,14-4,11 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,52-3,50 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,94-2,87 (m, 3H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,62-2,48 (m, 4H), 2,38-2,16 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,79-1,50 (m, 6H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{50}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{O}_{12}\text{S}_2$: 996,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 997,3.

20: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,95 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,52 (sa, 1H), 6,01 (d, 2H), 5,57 (sa, 1H), 5,40 (sa, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,99 (sa, 1H), 4,92 (sa, 1H), 4,51-4,28 (m, 6H), 4,18 (d, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,80-3,77 (m, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,55-3,52 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 3,24-3,12 (m, 3H), 3,02-2,52 (m, 13H), 2,33-2,15 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,87-1,47 (m, 12H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{60}\text{H}_{70}\text{N}_8\text{O}_{14}\text{S}_3$: 1222,4 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 1223,3.

Ejemplo 17

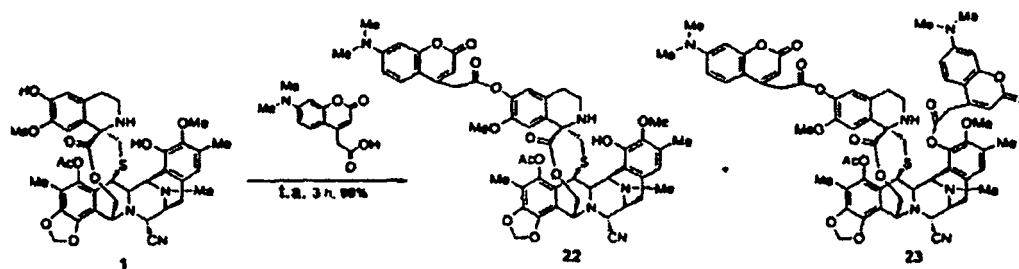


Se obtuvo el compuesto 21 usando el método C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,66 (s, 1H); 7,66-7,59 (m, 2H); 7,35-7,29 (m, 2H); 6,74 (s, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 5,94 (d, 1H); 5,81 (s, 1H); 5,02 (d, 1H); 4,55 (s, 1H); 4,31 (s, 1H); 4,26 (d, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,13-4,06 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,55 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,41 (s, 1H); 3,15-3,06 (m, 1H); 2,94 (d, 2H); 2,80-2,75 (m, 1H); 2,68-2,58 (m, 1H); 2,52-2,47 (m, 1H); 2,37-2,11 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,02 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{50}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{S}$: 942,8 encontrado ($\text{M}+\text{Na}^+$): 965,1.

Ejemplo 18

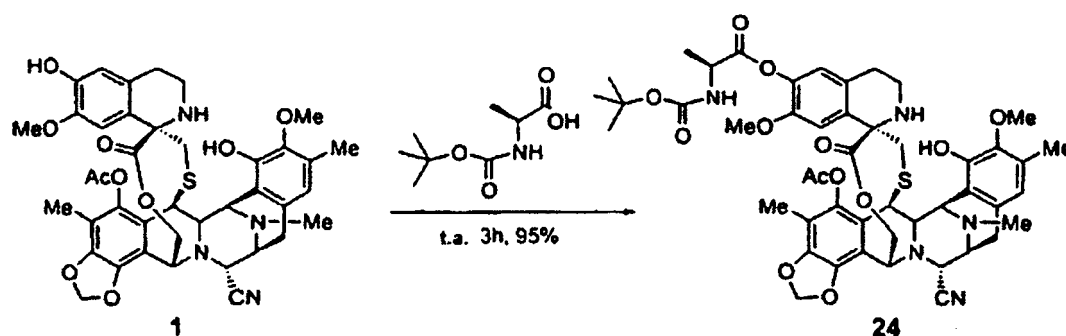


Se obtienen los compuestos 22 y 23 usando el método C como una mezcla 3:1 y se describen juntos en ^1H -RMN.

22, 23. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,46 (d, 1H); 7,43 (d, 1H); 6,89 (s, 1H); 6,64-6,34 (m, 9H); 6,19 (s, 1H); 6,18 (s, 1H); 6,03 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 5,97 (d, 1H); 5,95 (d, 1H); 5,80 (s, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,99 (d, 1H); 4,55 (s, 2H); 4,30 (s, 2H); 4,27-4,23 (m, 2H); 4,19-4,15 (m, 2H); 4,10 (dd, 1H); 4,09 (dd, 1H); 4,01-3,90 (m, 2H); 3,85 (s, 4H); 3,77 (s, 6H); 3,68 (s, 2H); 3,59 (s, 1H); 3,56-3,46 (m, 2H); 3,49 (s, 6H); 3,40 (s, 2H); 3,13-3,06 (m, 2H); 3,04 (s, 12H); 2,96 (s, 6H); 2,92 (d, 4H); 2,81-2,73 (m, 2H); 2,63-2,56 (m, 2H); 2,49-2,41 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 2,01 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{53}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_{13}\text{S}$ (22) 1000,08 y calc. para $\text{C}_{66}\text{H}_{64}\text{N}_6\text{O}_{16}\text{S}$ (23) 1229,3, encontrado (M^+): 1000,2 (22) y 1229,2 (23).

Ejemplo 19



Se obtuvo el compuesto 24 usando el método C.

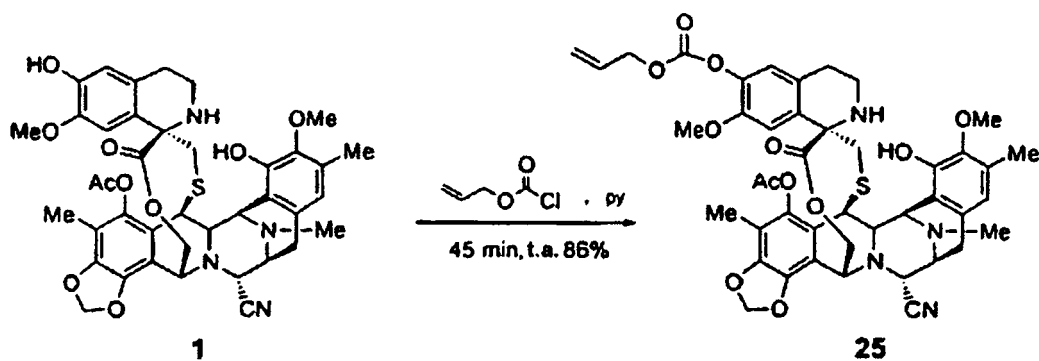
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,61 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,56 (s, 1H); 5,98 (d, 2H); 5,84 (s, 1H); 5,09 (da, 1H); 5,00 (d, 1H); 4,54-4,51 (m, 2H); 4,31 (s, 1H); 4,27 (d, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,12-4,07 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,53 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,42-3,39 (m, 1H); 3,13-3,04 (m, 1H); 2,94-2,92 (m, 2H); 2,79-2,75 (m, 1H); 2,66-2,56 (m, 1H); 2,50-2,45 (m, 1H); 2,35-2,02 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,48 (d, 3H); 1,43 (s, 9H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,0, 171,5, 168,1, 154,9, 148,1, 147,8, 145,3, 142,9, 141,2, 140,0, 138,2, 132,7, 130,7, 129,3, 128,6, 122,2, 120,9, 120,6, 118,0, 113,9, 113,3, 111,7, 101,8, 79,8, 64,8, 61,0, 60,2, 60,1, 59,5, 59,5, 55,1, 54,6, 54,5, 42,1, 41,8, 41,5, 39,4, 28,5, 28,2, 24,1, 20,4, 18,7, 15,7, 9,6.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{48}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_{13}\text{S}$: 941,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 942,3.

Ejemplo 20

Método D: a una disolución de 1 equivalente de material de partida en CH_2Cl_2 (0,032 M) bajo argón se añadieron 2 equivalentes de cloroformiato y 2 equivalentes de base y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se siguió la reacción mediante CCF y se extinguió con NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 y se secaron las fases orgánicas con Na_2SO_4 . La cromatografía ultrarrápida da compuestos puros.

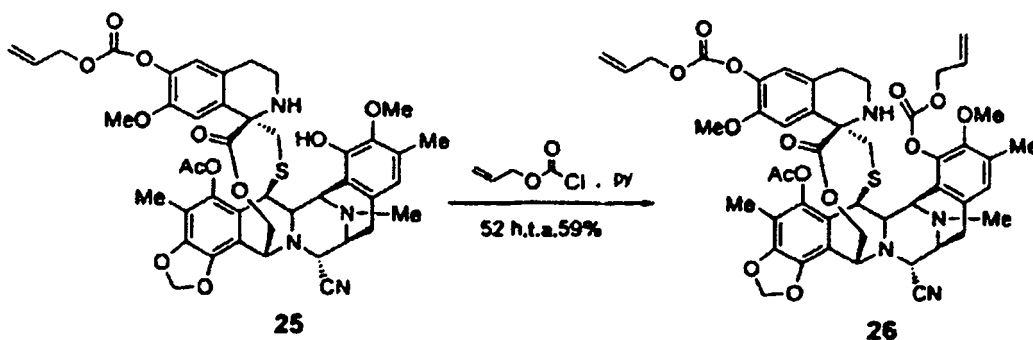


La reacción se realiza con 3,3 equivalentes de cloruro de Alloc y 3,3 equivalentes de piridina.

25. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,07-5,89 (m, 1H), 6,00 (d, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,42-5,27 (m, 2H), 5,01 (d, 1H), 4,69-4,66 (m, 2H), 4,56 (sa, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,51 (da, 1H), 3,45-3,40 (m, 1H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,70-2,57 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,37-2,12 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 854,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 855,0.

Ejemplo 21

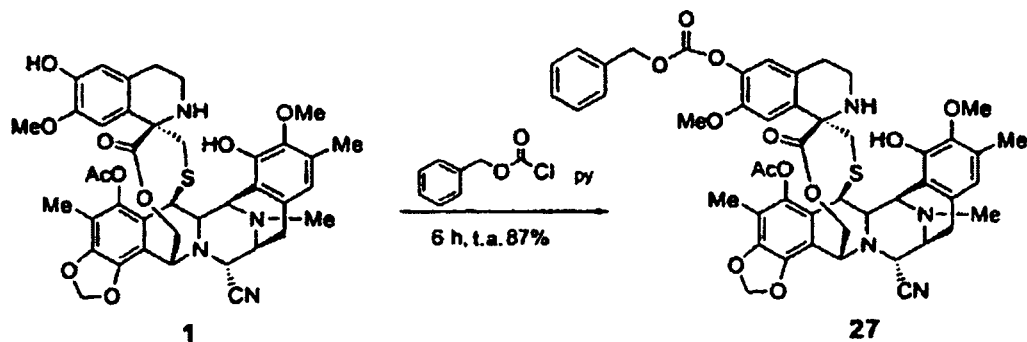


Se realizó la reacción con exceso de cloruro de Alloc y piridina y DMAP catalítico (método D). Se recuperó algo de material de partida tras la purificación cromatográfica.

26. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,96 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,06-5,89 (m, 2H), 6,01 (d, 2H), 5,44-5,27 (m, 4H), 5,00 (d, 1H), 4,82-4,67 (m, 4H), 4,47 (sa, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,19-4,09 (m, 2H), 3,94 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,54-3,45 (m, 2H), 3,15-3,03 (m, 1H), 2,99-2,97 (m, 2H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 1H), 2,53-2,44 (m, 1H), 2,32-2,17 (m, 8H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{48}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}$: 938,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 939,3.

Ejemplo 22



ES 2 291 479 T3

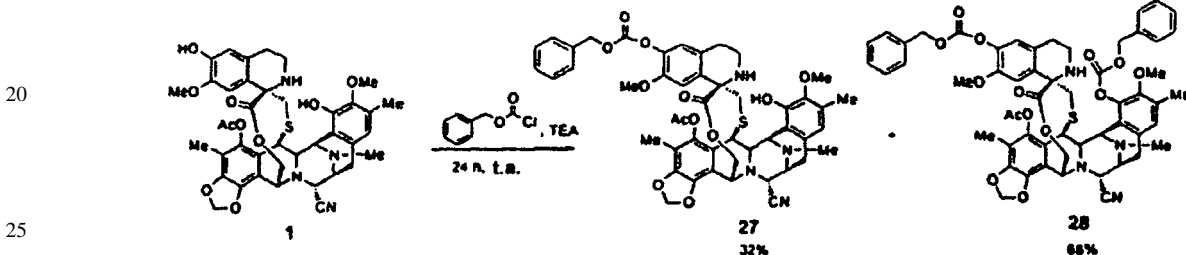
Se realizó la reacción con 3,0 equivalentes de piridina (método D).

27. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,38-7,33 (m, 5H); 6,69 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,57 (s, 1H); 5,99 (dd, 2H); 5,75 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 5,00 (d, 1H); 4,56 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,27 (dd, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,10 (dd, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,54 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,41 (s, 1H); 3,16-3,06 (m, 1H); 2,94-2,93 (m, 2H); 2,81-2,75 (m, 1H); 2,68-2,58 (m, 1H); 2,49-2,44 (m, 1H); 2,35-2,13 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,03 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,0, 168,1, 148,4, 147,8, 145,3, 143,0, 141,3, 140,1, 138,9, 134,9, 132,8, 130,7, 129,3, 128,7, 128,5, 128,3, 121,9, 121,0, 120,7, 118,0, 114,0, 111,9, 101,8, 70,2, 64,8, 61,0, 60,3, 60,1, 59,6, 59,5, 55,1, 54,7, 54,6, 42,2, 41,8, 41,5, 39,5, 29,6, 28,6, 24,1, 20,3, 15,7, 9,6.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{48}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 904,3 encontrado ($\text{M} + \text{H}^+$): 905,3.

Ejemplo 23



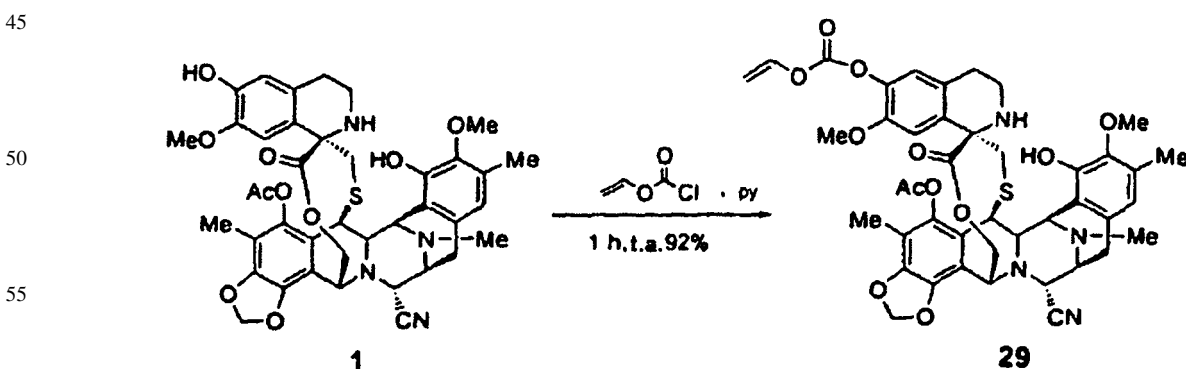
28: se obtuvo siguiendo el método C, usando TEA como base.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,40-7,34 (m, 10H); 6,95 (s, 1H); 6,69 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 5,99 (dd, 2H); 5,33 (d, 1H); 5,23 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 5,00 (d, 1H); 4,43 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,10 (dd, 1H); 3,90 (d, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,53 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,44 (s, 1H); 3,20-3,01 (m, 1H); 2,97-2,96 (m, 2H); 2,82-2,75 (m, 1H); 2,68-2,56 (m, 1H); 2,51-2,42 (m, 1H); 2,28-2,00 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 2,03 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,2, 168,7, 153,4, 153,1, 148,6, 148,2, 145,7, 144,3, 141,5, 140,4, 139,1, 135,1, 132,8, 131,7, 130,8, 129,0, 128,9, 128,8, 128,7, 128,5, 128,4, 127,5, 124,5, 122,4, 122,2, 121,1, 117,9, 114,0, 113,6, 112,1, 102,1, 70,7, 70,5, 65,2, 61,3, 60,4, 60,2, 59,8, 59,4, 55,7, 55,3, 54,6, 42,4, 42,1, 41,7, 39,7, 28,8, 24,1, 20,2, 15,9, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{56}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}$: 1038,3 encontrado ($\text{M} + \text{H}^+$): 1039,8.

Ejemplo 24

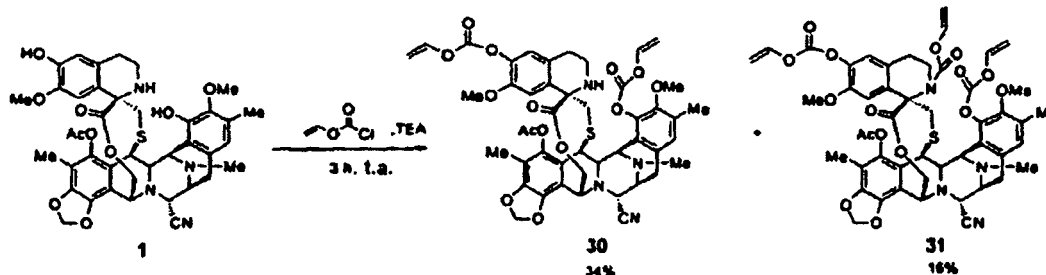


Se obtuvo el compuesto 29 usando el método D.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,08 (dd, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,03 (s, 1H); 5,96 (s, 1H); 5,77 (s, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,99 (dd, 1H); 4,63 (dd, 1H); 4,56 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,27 (d, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,11 (dd, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,42 (s, 1H); 3,15-3,06 (m, 1H); 2,93 (d, 2H); 2,82-2,75 (m, 1H); 2,68-2,57 (m, 1H); 2,52-2,46 (m, 1H); 2,36-2,14 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,02 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{43}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 840,2 encontrado ($\text{M} + \text{H}^+$): 841,3.

Ejemplo 25



Se realizó la reacción con 5,0 equivalentes de TEA y 10 equivalentes de cloroformiato de vinilo (método D).

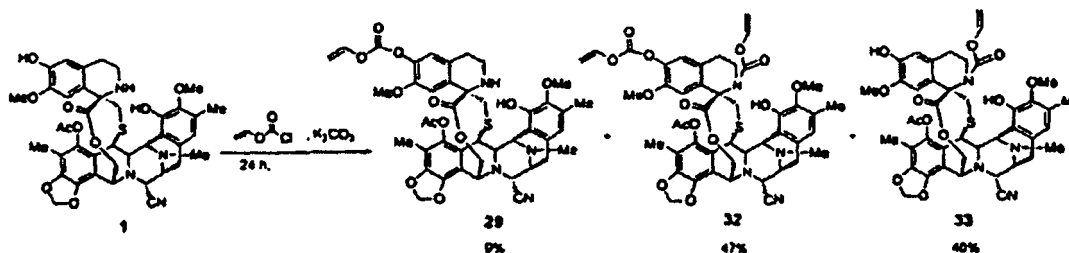
30: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,14 (dd, 1H); 7,08 (dd, 1H); 6,99 (s, 1H); 6,73 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,04 (d, 1H); 5,97 (d, 1H); 5,03-4,97 (m, 2H); 4,70 (dd, 1H); 4,63 (dd, 1H); 4,48 (s, 1H); 4,33 (s, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,13 (dd, 1H); 3,95 (d, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,59 (s, 3H); 3,54 (d, 1H); 3,46 (s, 1H); 3,13-3,05 (m, 1H); 2,99 (d, 2H); 2,88-2,77 (m, 1H); 2,70-2,59 (m, 1H); 2,52-2,46 (m, 1H); 2,27-2,12 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,05 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{46}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}$: 910,2 encontrado ($\text{M} + \text{H}^+$): 911,2.

31: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,17 (dd, 1H); 7,07 (dd, 1H); 7,02 (dd, 1H); 6,86 (s, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,33 (s, 1H); 6,07 (d, 1H); 5,95 (d, 1H); 5,01 (dd, 1H); 4,99 (dd, 1H); 4,83 (d, 1H); 4,75 (dd, 1H); 4,68 (dd, 1H); 4,65 (dd, 1H); 4,51 (s, 1H); 4,43 (dd, 1H); 4,35 (s, 1H); 4,12 (d, 1H); 4,05 (dd, 1H); 3,92 (d, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,56 (s, 3H); 3,52 (d, 1H); 3,46-3,44 (m, 1H); 3,34 (d, 1H); 3,02-2,88 (m, 2H); 2,77-2,66 (m, 1H); 2,52-2,27 (m, 3H); 2,41 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 2,04 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{49}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_{16}\text{S}$: 980,2 encontrado ($\text{M} + \text{Na}^+$): 1003,2.

Ejemplo 26



32: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,07 (dd, 1H); 7,01 (dd, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,35 (s, 1H); 6,06 (s, 1H); 5,94 (s, 1H); 5,74 (s, 1H); 5,00 (dd, 1H); 4,84 (d, 1H); 4,72 (d, 1H); 4,65 (dd, 1H); 4,62 (s, 1H); 4,41 (dd, 1H); 4,34 (s, 1H); 4,25 (d, 1H); 4,15-3,99 (m, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,55 (s, 3H); 3,51-3,27 (m, 3H); 2,96-2,82 (m, 2H); 2,77-2,66 (m, 1H); 2,54-2,44 (m, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,01 (s, 3H).

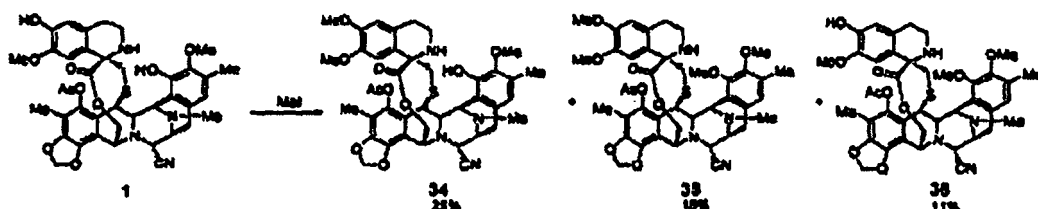
EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{46}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}$: 910,2 encontrado ($\text{M} + \text{H}^+$): 911,2.

33: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,02 (dd, 1H); 6,46 (s, 1H); 6,46 (s, 1H); 6,17 (s, 1H); 6,06 (d, 1H); 5,95 (d, 1H); 5,75 (s, 1H); 5,47 (s, 1H); 4,82 (d, 1H); 4,72 (d, 1H); 4,62 (s, 1H); 4,40 (dd, 1H); 4,33 (s, 1H); 4,25 (d, 1H); 4,11 (d, 1H); 4,01 (dd, 1H); 4,03-3,96 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,59 (s, 3H); 3,51-3,38 (m, 3H); 3,22 (d, 1H); 2,96-2,82 (m, 2H); 2,72-2,62 (m, 1H); 2,52-2,40 (m, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,28-2,18 (m, 1H); 2,22 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,03 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{43}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 840,2 encontrado ($\text{M} + \text{Na}^+$): 863,2.

Ejemplo 27

Método E: a una disolución de 1 equivalente de Et-770 (1), o compuesto 4 en DMF (0,032 M) bajo argón a temperatura ambiente, se añadieron 2 equivalentes de Cs_2CO_3 y 2 equivalentes de haluro de alquilo. Se siguió la reacción mediante CCF y se extinguió con NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 y se secaron las fases orgánicas con Na_2SO_4 . La cromatografía ultrarrápida da compuestos puros.



Se obtiene esta mezcla de compuestos con 1,5 equivalentes de MeI y 1,0 equivalentes de Cs_2CO_3 . Tras la purificación cromatográfica, se recupera el 21% del material de partida y una fracción de la mezcla de los tres compuestos.

34: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,60 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,01 (d, 2H), 5,72 (s, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,57 (pa, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,13-4,11 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,51 (d, 1H), 3,44-3,41 (m, 1H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,95-2,94 (m, 2H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,52-2,47 (m, 1H), 2,38-2,04 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 784,8 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 785,3.

35: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,78 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,02 (d, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,47 (pa, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,13-4,11 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,51 (d, 1H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,96-2,93 (m, 2H), 2,85-2,81 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,53-2,48 (m, 1H), 2,34-2,01 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

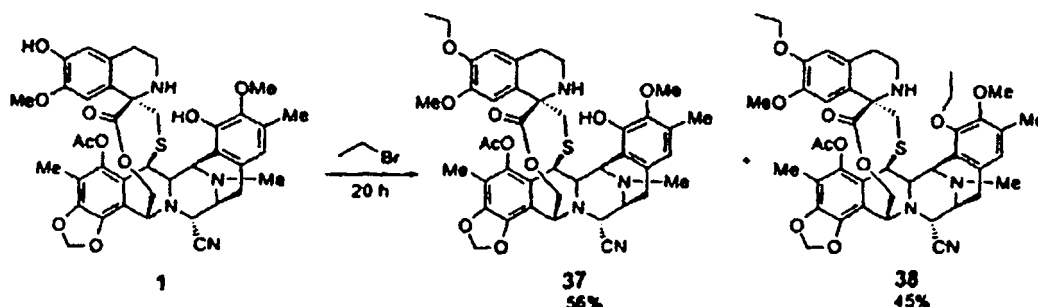
EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 798,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 799,2

36: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,76 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,01 (d, 2H), 5,41 (sa, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,47 (pa, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,50 (d, 1H), 3,44-3,42 (m, 1H), 3,14-3,06 (m, 1H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,67-2,56 (m, 1H), 2,50-2,44 (m, 1H), 2,32-2,11 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,6, 168,1, 164,3, 151,7, 148,6, 145,3, 144,5, 144,2, 141,2, 140,1, 131,4, 130,2, 129,0, 127,6, 125,6, 124,3, 121,3, 118,1, 114,1, 109,7, 101,8, 64,7, 61,2, 60,0, 59,7, 59,4, 59,1, 55,1, 54,9, 54,5, 42,2, 41,9, 41,7, 39,5, 28,7, 24,1, 20,2, 15,8, 9,7.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 784,8 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 785,3.

Ejemplo 28



37. (Método E) ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,59 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 6,01 (dd, 2H); 5,76 (s, 1H); 5,02 (d, 1H); 4,55 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,27 (d, 1H); 4,19 (d, 1H); 4,12 (dd, 1H); 3,98 (q, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,59 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,42 (s, 1H); 3,15-3,06 (m, 1H); 2,94-2,92 (m, 2H); 2,81-2,75 (m, 1H); 2,68-2,58 (m, 1H); 2,56-2,42 (m, 1H); 2,39-2,10 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,37 (t, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,8, 167,9, 148,0, 147,5, 146,3, 143,2, 141,7, 141,6, 141,5, 132,7, 131,0, 130,1, 129,5, 129,0, 128,6, 121,3, 120,9, 118,3, 114,2, 112,8, 111,3, 102,1, 68,3, 64,3, 61,3, 60,5, 60,2, 59,8, 55,4, 54,9, 54,8, 39,9, 29,6, 29,1, 24,4, 22,8, 20,6, 16,0, 14,3, 9,6.

ES 2 291 479 T3

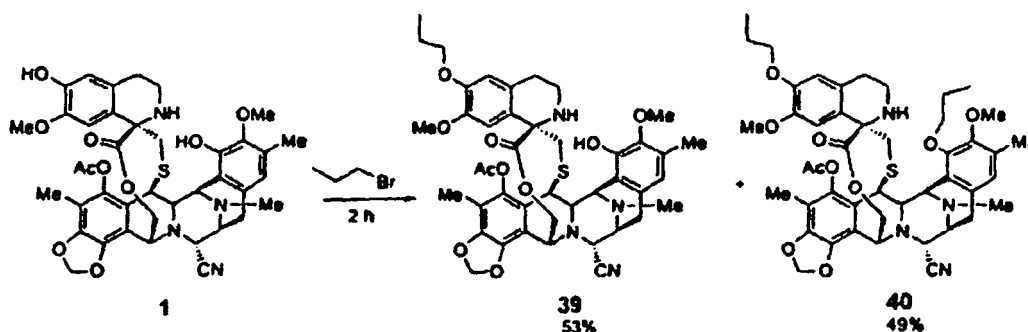
EM-ESI m/z: Calc. para $C_{42}H_{46}N_4O_{10}S$: 798,2 encontrado ($M+H^+$): 799,3.

38. (Método E) ^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,72 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 6,02 (dd, 2H); 5,02 (d, 1H); 4,50 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,24 (d, 1H); 4,20 (d, 1H); 4,13 (dd, 1H); 3,99 (q, 2H); 3,96 (q, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,42 (s, 1H); 3,15-3,06 (m, 1H); 2,96-2,93 (m, 2H); 2,84-2,78 (m, 1H); 2,70-2,58 (m, 1H); 2,53-2,42 (m, 1H); 2,33-2,11 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,40 (t, 3H); 1,37 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172,8, 168,2, 151,0, 147,5, 147,0, 145,5, 141,4, 140,4, 131,4, 130,4, 129,0, 128,5, 128,4, 124,4, 121,5, 118,3, 114,2, 112,8, 111,0, 102,0, 68,3, 64,3, 61,5, 60,0, 59,4, 55,4, 55,3, 54,9, 54,5, 42,2, 42,1, 41,9, 39,8, 29,5, 29,2, 24,4, 22,8, 20,4, 16,4, 16,0, 14,3, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para $C_{44}H_{50}N_4O_{10}S$: 826,3 encontrado ($M+H^+$): 827,3.

Ejemplo 29



39. (Método E) ^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,59 (s, 1H); 6,48 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 6,01 (dd, 2H); 5,74 (s, 1H); 5,02 (d, 1H); 4,55 (s, 1H); 4,31 (s, 1H); 4,27 (d, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,11 (dd, 1H); 3,84 (q, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,59 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,41 (s, 1H); 3,16-3,06 (m, 1H); 2,96-2,92 (m, 2H); 2,81-2,73 (m, 1H); 2,68-2,58 (m, 1H); 2,54-2,42 (m, 1H); 2,39-2,10 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,80-1,71 (m, 2H); 0,96 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172,8, 167,9, 148,0, 147,5, 146,3, 143,2, 141,7, 141,6, 141,5, 131,0, 130,1, 129,5, 129,0, 128,6, 121,3, 120,9, 118,3, 114,2, 112,8, 111,3, 102,1, 70,5, 61,3, 60,5, 60,2, 60,0, 59,8, 59,7, 55,5, 54,9, 54,8, 42,3, 42,1, 41,8, 39,9, 29,9, 24,4, 22,5, 20,6, 16,0, 10,5, 9,9.

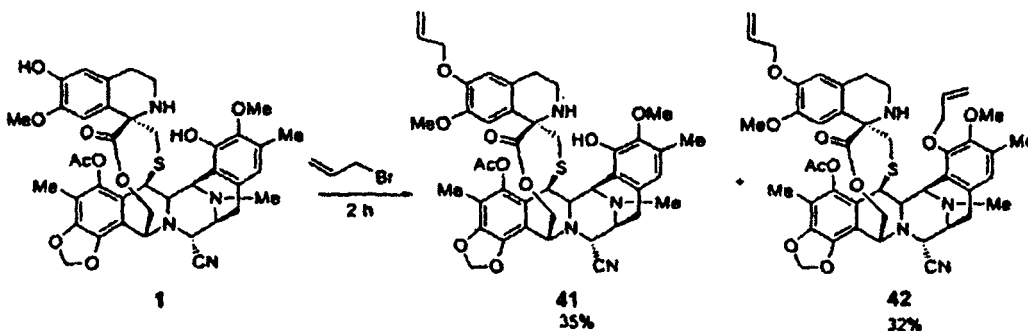
EM-ESI m/z: Calc. para $C_{43}H_{48}N_4O_{10}S$: 812,3 encontrado ($M+H^+$): 813,3.

40. (Método E) ^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,77 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 6,03 (dd, 2H); 5,02 (d, 1H); 4,52 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,22 (d, 1H); 4,19 (d, 1H); 4,12 (dd, 1H); 3,87-3,80 (m, 4H); 3,82 (s, 3H); 3,59 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,43 (s, 1H); 3,15-3,06 (m, 1H); 2,96-2,93 (m, 2H); 2,84-2,74 (m, 1H); 2,68-2,58 (m, 1H); 2,53-2,42 (m, 1H); 2,38-2,07 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,83-1,72 (m, 4H); 1,10 (t, 3H); 0,96 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172,8, 168,2, 151,2, 147,8, 147,1, 145,5, 141,7, 141,4, 131,4, 130,4, 128,6, 127,8, 125,4, 124,4, 121,5, 118,3, 114,2, 113,0, 111,3, 102,0, 74,3, 70,5, 61,4, 60,0, 59,6, 59,5, 55,5, 55,4, 54,9, 42,2, 42,1, 41,9, 39,8, 31,7, 29,9, 24,4, 24,2, 22,8, 22,5, 20,4, 16,0, 14,3, 11,1, 10,5, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para $C_{46}H_{54}N_4O_{10}S$: 854,3 encontrado ($M+H^+$): 855,3.

Ejemplo 30



ES 2 291 479 T3

Se obtuvieron los compuestos 41 y 42 usando el método E.

41: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,59 (s, 1H); 6,48 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 6,04-5,92 (m, 1H); 6,01 (dd, 2H); 5,72 (s, 1H); 5,31 (dd, 1H); 5,22 (dd, 1H); 5,02 (d, 1H); 4,55 (s, 1H); 4,49 (d, 2H); 4,32 (s, 1H); 4,27 (d, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,12 (dd, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,41 (s, 1H); 3,16-3,06 (m, 1H); 2,95-2,92 (m, 2H); 2,82-2,74 (m, 1H); 2,67-2,58 (m, 1H); 2,52-2,42 (m, 1H); 2,37-2,10 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,03 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,8, 167,9, 148,0, 147,2, 143,2, 141,5, 140,3, 133,4, 131,0, 129,5, 128,6, 126,8, 121,3, 120,9, 118,4, 118,3, 117,9, 114,2, 113,4, 111,2, 102,1, 69,9, 64,7, 61,3, 60,5, 60,2, 59,8, 59,7, 55,5, 54,9, 54,8, 42,4, 42,0, 41,9, 41,8, 39,9, 29,9, 29,2, 24,4, 20,6, 16,0, 9,9.

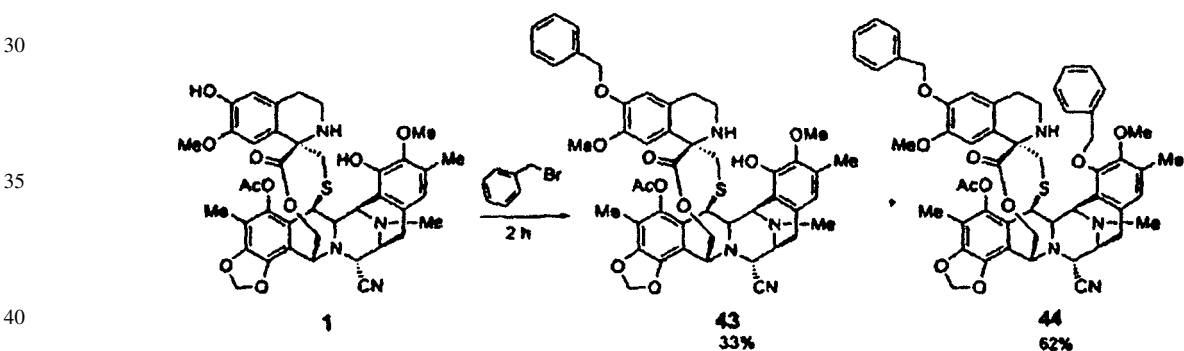
EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 810,2 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 811,2.

42: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,79 (s, 1H); 6,48 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 6,16-5,92 (m, 2H); 6,03 (dd, 2H); 5,45 (dd, 1H); 5,31 (dd, 1H); 5,24 (dd, 1H); 5,21 (dd, 1H); 5,02 (d, 1H); 4,82-4,77 (m, 1H); 4,53 (s, 1H); 4,49 (d, 2H); 4,37-4,31 (m, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,24 (d, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,12 (dd, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,42 (s, 1H); 3,15-3,06 (m, 1H); 2,96-2,93 (m, 2H); 2,84-2,74 (m, 1H); 2,68-2,58 (m, 1H); 2,53-2,42 (m, 1H); 2,34-2,11 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,03 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,8, 169,5, 150,7, 149,0, 147,2, 146,3, 141,5, 140,3, 134,8, 133,4, 131,4, 130,5, 128,5, 124,9, 124,7, 121,4, 118,2, 118,0, 116,9, 114,2, 113,4, 111,2, 102,1, 73,1, 69,8, 61,4, 60,0, 59,6, 59,5, 55,4, 55,3, 54,8, 42,3, 42,1, 41,9, 39,8, 29,9, 29,1, 24,4, 20,5, 16,0, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{46}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 850,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 851,3.

Ejemplo 31



Se obtuvieron los compuestos 43 y 44 usando el método E.

43: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,38-7,26 (m, 5H); 6,59 (s, 1H); 6,51 (s, 1H); 6,41 (s, 1H); 6,02 (dd, 2H); 5,73 (s, 1H); 5,03 (s, 2H); 5,01 (d, 1H); 4,56 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,27 (d, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,12 (dd, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,61 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,42 (s, 1H); 3,13-3,06 (m, 1H); 2,94-2,92 (m, 2H); 2,80-2,72 (m, 1H); 2,62-2,53 (m, 1H); 2,47-2,37 (m, 1H); 2,34-2,10 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,03 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,8, 169,5, 168,3, 148,0, 147,3, 145,5, 143,2, 141,5, 140,3, 137,3, 132,4, 131,0, 128,6, 127,9, 127,3, 127,0, 121,3, 120,9, 118,3, 114,2, 113,9, 111,4, 102,1, 70,9, 64,7, 61,3, 60,5, 60,2, 59,8, 59,7, 55,5, 54,9, 54,8, 42,3, 42,0, 41,8, 39,9, 29,9, 29,1, 24,4, 20,6, 16,0, 9,9.

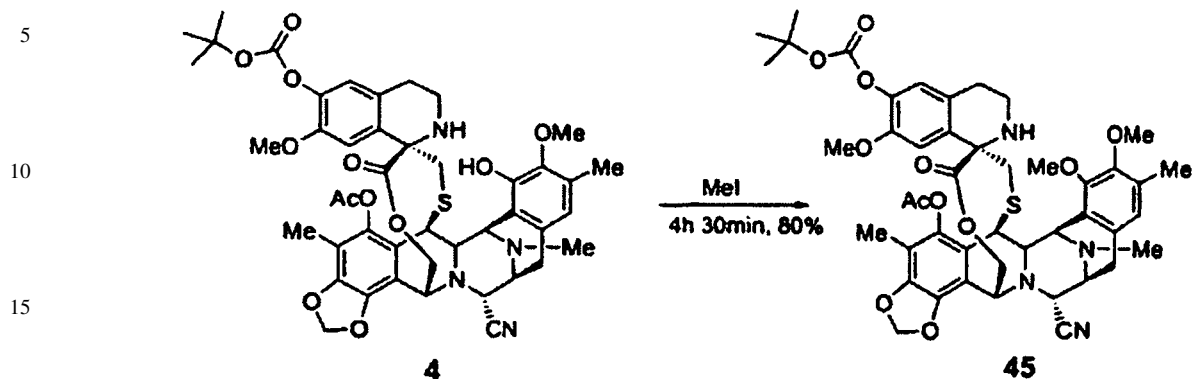
EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{47}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 860,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 861,3.

44: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,47-7,25 (m, 10H); 6,81 (s, 1H); 6,48 (s, 1H); 6,41 (s, 1H); 6,01 (dd, 2H); 5,32 (d, 1H); 5,03 (s, 2H); 5,01 (d, 1H); 4,84 (d, 1H); 4,50 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,21 (d, 1H); 4,19 (d, 1H); 4,13 (dd, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,49 (d, 1H); 3,40 (s, 1H); 3,15-3,06 (m, 1H); 2,96-2,93 (m, 2H); 2,81-2,71 (m, 1H); 2,64-2,51 (m, 1H); 2,50-2,40 (m, 1H); 2,33-2,11 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 2,00 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,7, 168,3, 149,2, 147,4, 147,3, 145,5, 141,4, 140,3, 138,1, 137,2, 131,5, 130,3, 128,8, 128,7, 128,6, 128,2, 128,1, 127,9, 127,3, 127,0, 125,0, 124,9, 121,4, 118,2, 114,2, 114,0, 111,3, 102,0, 74,3, 70,9, 64,9, 61,4, 60,1, 60,0, 59,7, 59,5, 55,5, 55,4, 54,8, 42,2, 42,1, 41,7, 39,7, 31,7, 29,9, 24,4, 22,8, 20,1, 16,0, 14,3, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{54}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 950,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 951,3.

Ejemplo 32



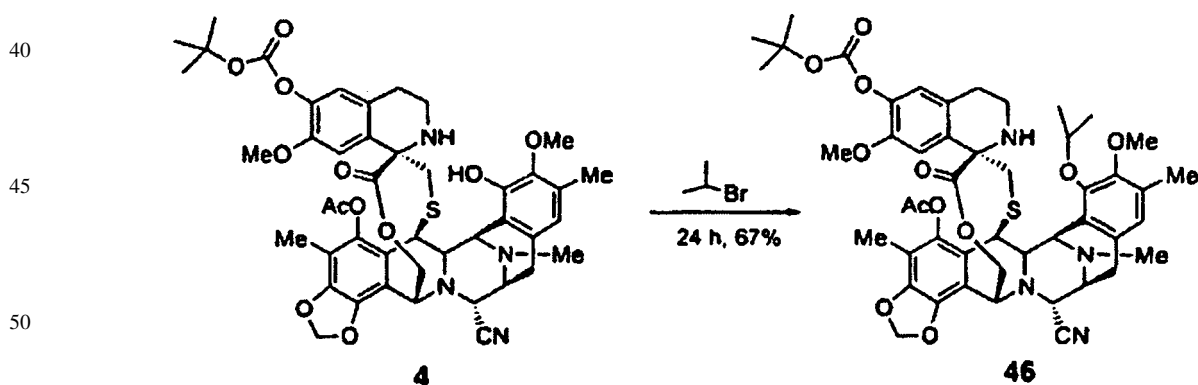
Se realizó la reacción con 1,0 equivalente de MeI y 1,0 equivalente de Cs_2CO_3 (Método E). Tras la purificación cromatográfica se recuperó el material de partida (16%).

45. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,76 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,01 (d, 2H), 5,41 (sa, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,47 (pa, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,50 (d, 1H), 3,44-3,42 (m, 1H), 3,14-3,06 (m, 1H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,67-2,56 (m, 1H), 2,50-2,44 (m, 1H), 2,32-2,11 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 172,6, 168,1, 164,3, 151,7, 148,6, 145,3, 144,5, 144,2, 141,2, 140,1, 131,4, 130,2, 129,0, 127,6, 125,6, 124,3, 121,3, 118,1, 114,1, 109,7, 101,8, 64,7, 61,2, 60,0, 59,7, 59,4, 59,1, 55,1, 54,9, 54,5, 42,2, 41,9, 41,7, 39,5, 28,7, 24,1, 20,2, 15,8, 9,7.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{46}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 884,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 985,3.

Ejemplo 33



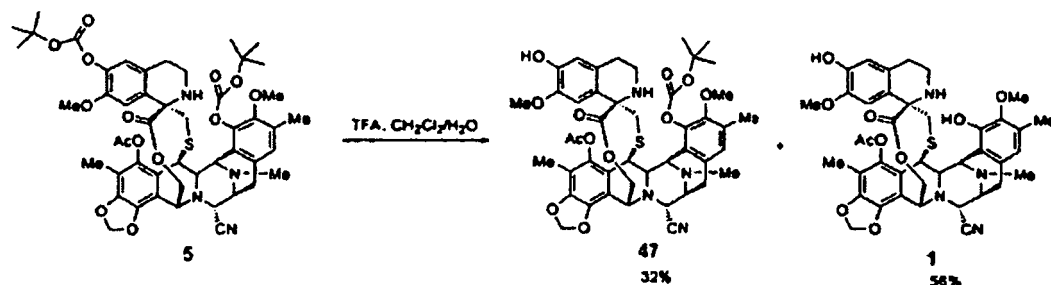
Se obtuvo el compuesto **46** con 15 equivalentes de bromuro de isopropilo y 15 equivalentes de Cs_2CO_3 (Método E).

46. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,75 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,03 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,99 (d, 1H), 4,86-4,80 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,35-4,31 (m, 2H), 4,18 (s, 1H), 4,11 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,48 (d, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,68-2,48 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,17-2,12 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,45 (d, 3H), 1,14 (d, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 912,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 913,3.

Ejemplo 34

Método F: Se agitó a temperatura ambiente una disolución de 1 equivalente de material de partida en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 2:1:3,3 (0,013 M) durante 15 min. Se siguió la reacción mediante CCF y se neutralizó con NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 y se secaron las fases orgánicas con Na_2SO_4 . La cromatografía ultrarrápida da compuestos puros.



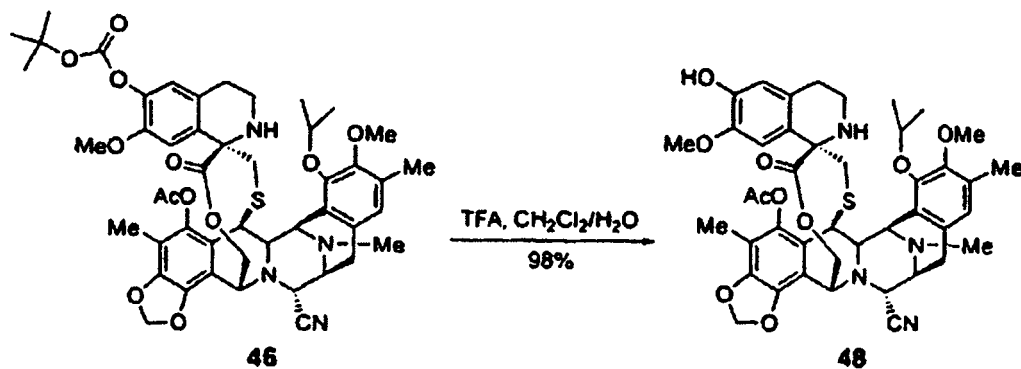
Se obtuvo el compuesto 47 usando el método F.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,93 (s, 1H); 6,48 (s, 1H); 6,42 (s, 1H); 6,02 (dd, 2H); 5,39 (s, 1H); 5,02 (d, 1H); 4,47 (s, 1H); 4,33 (s, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,13 (dd, 1H); 3,93 (d, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 3,52 (d, 1H); 3,46-3,44 (m, 1H); 3,12-3,04 (m, 1H); 2,98 (d, 2H); 2,83-2,76 (m, 1H); 2,64-2,57 (m, 1H); 2,51-2,46 (m, 1H); 2,24-2,03 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 1,56 (s, 9H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,0, 168,4, 151,3, 148,3, 145,6, 144,8, 144,5, 141,5, 140,4, 131,6, 130,5, 129,4, 127,1, 125,7, 124,5, 121,4, 118,1, 114,3, 114,2, 113,6, 109,9, 102,0, 83,4, 67,4, 61,4, 60,2, 60,0, 59,8, 59,3, 55,9, 55,8, 54,7, 42,4, 42,1, 41,8, 39,8, 29,9, 29,0, 27,8, 24,2, 20,3, 16,0, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 870,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 871,3.

Ejemplo 35

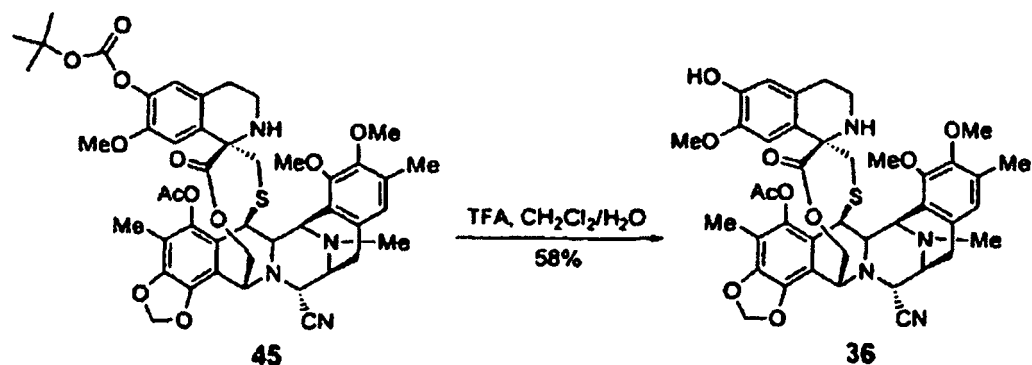


Se obtuvo el compuesto 48 usando el método F.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,76 (s, 1H); 6,46 (s, 1H); 6,44 (s, 1H); 6,04 (d, 1H); 5,97 (d, 1H); 5,42 (s, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,89-4,80 (m, 1H); 4,53 (s, 1H); 4,34 (dd, 1H); 4,31 (s, 1H); 4,19 (d, 1H); 4,12 (dd, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,61 (s, 3H); 3,49 (d, 1H); 3,42 (s, 1H); 3,12-3,04 (m, 1H); 2,95 (d, 2H); 2,78-2,73 (m, 1H); 2,64-2,47 (m, 2H); 2,30-2,10 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,45 (d, 3H); 1,14 (d, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 812,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 813,3.

Ejemplo 36

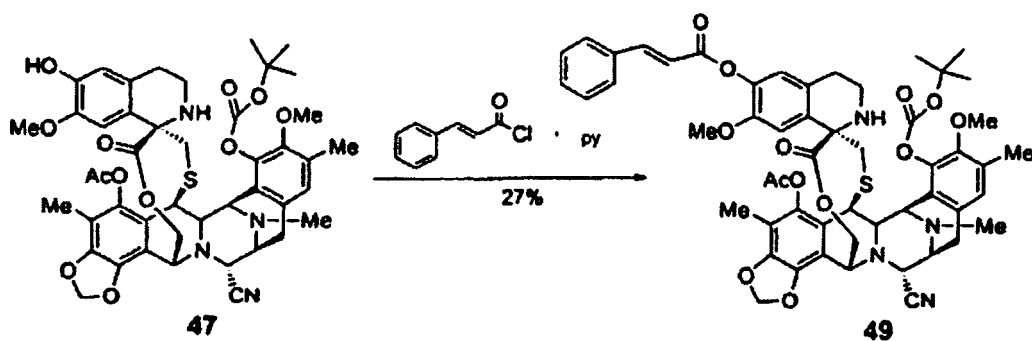


Tras la purificación cromatográfica se recuperó material de partida (33%). El compuesto 36 se ha descrito previamente.

Otras transformaciones químicas:

Ejemplo 37

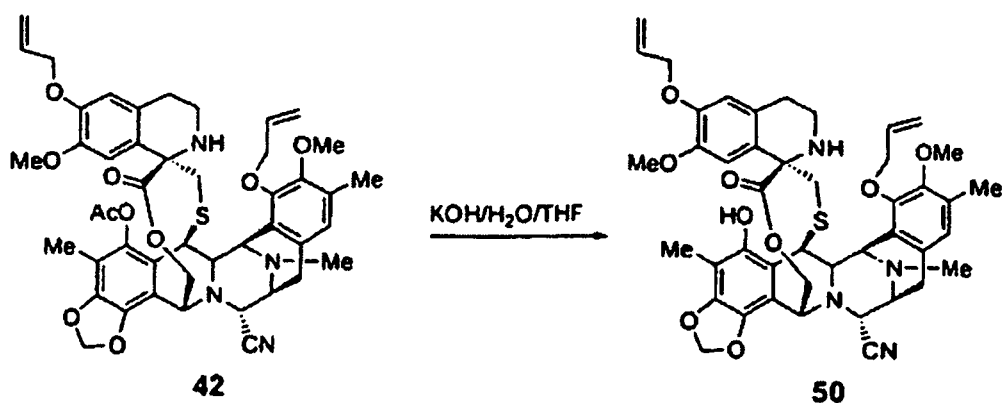
Se aciló el compuesto 47 siguiendo el método B.



49. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (d, 1H); 7,56-7,54 (m, 2H); 7,41-7,39 (m, 3H); 6,93 (s, 1H); 6,69 (s, 1H); 6,60 (d, 1H); 6,57 (s, 1H); 6,00 (dd, 2H); 5,02 (d, 1H); 4,45 (s, 1H); 4,34 (s, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,13 (dd, 1H); 3,93 (d, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,56 (s, 3H); 3,52 (d, 1H); 3,46-3,43 (m, 1H); 3,15-3,06 (m, 1H); 2,98-2,96 (m, 2H); 2,86-2,80 (m, 1H); 2,64-2,59 (m, 1H); 2,54-2,46 (m, 1H); 2,35-2,05 (m, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,05 (s, 3H); 1,53 (s, 9H).

EM-ESI m/z: Calc. para C₅₄H₅₆N₄O₁₃S: 1000,3 encontrado (M+H⁺): 1001,3.

Ejemplo 38

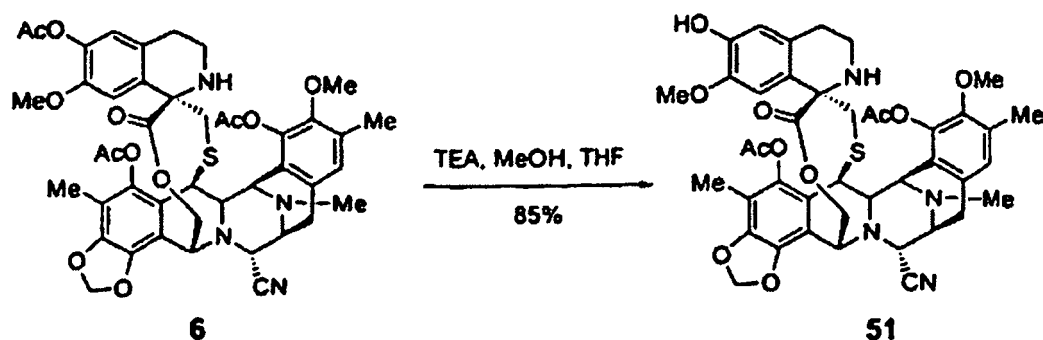


A una disolución de compuesto 42 en THF/MeOH 1:1 se añadieron 2 equivalentes de KOH. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h. Tras este tiempo se extinguió la reacción con NaCl o disolución acuosa diluida de HCl, se extrajo con CH₂Cl₂. Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄. La cromatografía da el compuesto 50 puro (79%).

50. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,81 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,17-5,90 (m, 2H), 5,94 (d, 2H), 5,45-5,22 (m, 4H), 4,98 (d, 1H), 4,83-4,77 (m, 1H), 4,56-4,27 (m, 5H), 4,16-4,02 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,58 (sa, 4H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,20-2,16 (m, 8H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₄H₄₈N₄O₉S: 808,3 encontrado (M+H⁺): 809,2.

Ejemplo 39

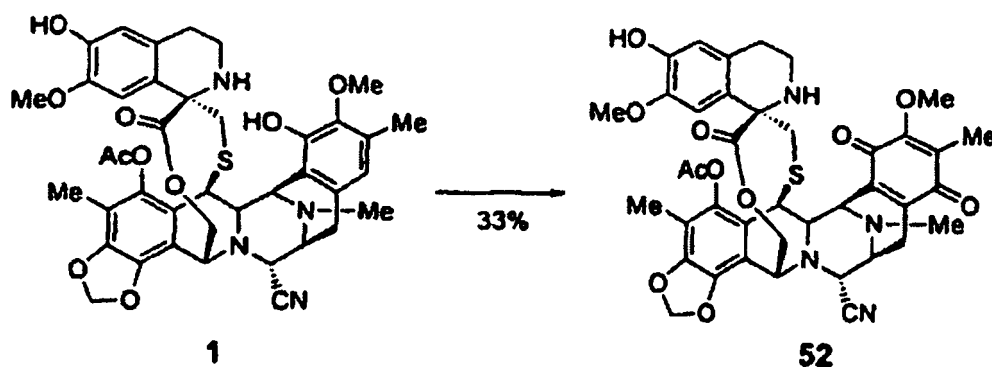


A una disolución de compuesto 6 en MeOH/THF 3:4 (0,011 M) a temperatura ambiente se añadieron 150 equivalentes de Et₃N. Tras 7 días se evaporó el disolvente. La cromatografía ultrarrápida da el compuesto 51 puro.

51. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,95 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,40 (sa, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,42 (sa, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,45 (sa, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,21-4,10 (m, 2H), 3,84-3,68 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,53 (da, 1H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,16-2,75 (m, 4H), 2,67-2,14 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₂H₄₄N₄O₁₁S: 812,3 encontrado (M+H⁺): 813,3.

Ejemplo 40

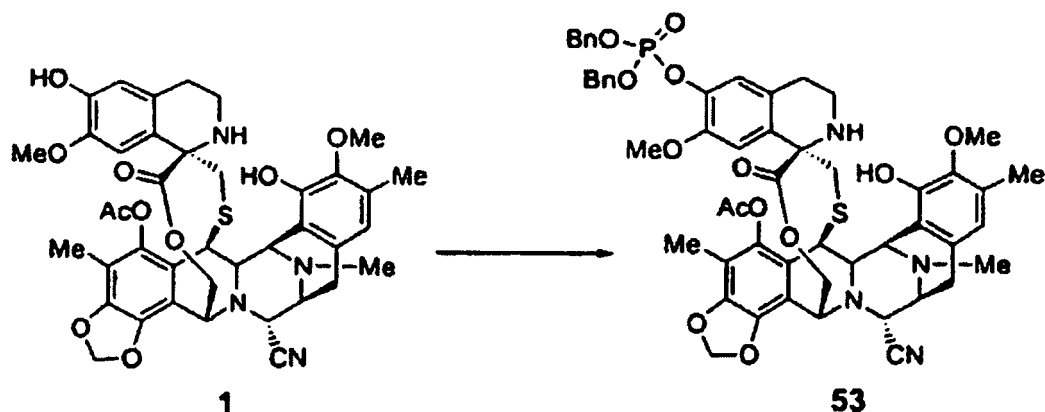


A una disolución de Et-770 (1) (1,0 equivalente) en MeOH (0,0032 M) a temperatura ambiente bajo argón, se añadieron RuCl₂(PPh₃)₃ (0,1 equivalentes) y H₂O₂ (8 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Tras este tiempo, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con salmuera y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄. La cromatografía ultrarrápida da el compuesto 52.

52. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,48 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 6,05 (s, 1H); 5,99 (s, 1H); 5,42 (s, 1H); 4,92 (d, 1H); 4,50 (s, 1H); 4,22 (s, 1H); 4,18-4,15 (m, 1H); 4,12-3,98 (m, 2H); 4,10 (s, 3H); 3,61 (s, 3H); 3,58-3,55 (m, 1H); 3,42-3,37 (m, 2H); 3,12-3,03 (m, 1H); 2,90-2,59 (m, 3H); 2,55-2,27 (m, 4H); 2,24 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 2,02 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₀H₄₀N₄O₁₁S: 784,2, encontrado (M+Na⁺): 807,2.

Ejemplo 41



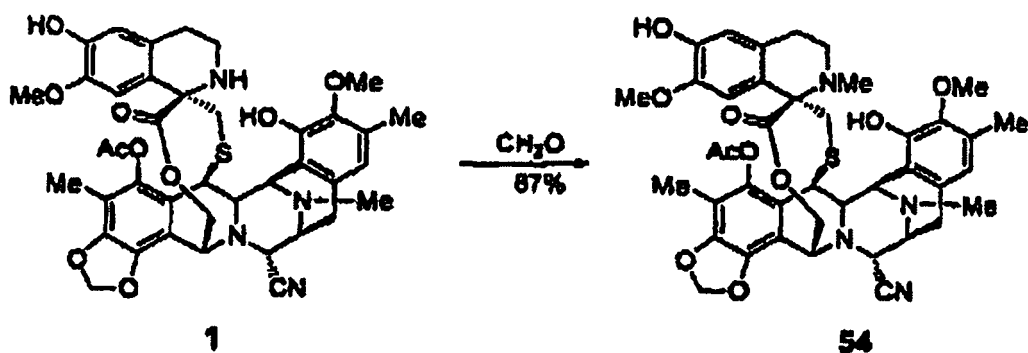
Se enfrió una suspensión de compuesto 1, evaporado conjuntamente dos veces con tolueno anhidro, en CH₃CN (0,03 M) bajo argón a -10°C. A esta temperatura se añadieron 5 equivalentes de CCl₄, 2,1 equivalentes de ⁱPr₂NEt, 0,1 equivalentes de DMAP y 1,45 equivalentes de fosfito de dibencilo. Tras 1 h se extinguió la reacción con 1,2 equivalentes de KH₂PO₄ (0,5 M). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se agitó durante 5 min, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Se secaron las fases orgánicas con Na₂SO₄. La cromatografía ultrarrápida da el compuesto 53 puro (75%).

53: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,29 (s, 10H), 6,71 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,00 (d, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,12-5,07 (m, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,57 (sa, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,11 (da, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,50 (sa, 4H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,95-2,92 (m, 2H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,60-2,04 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para C₅₄H₅₅N₄O₁₃PS: 1030,3 encontrado (M+H⁺): 1031,3.

Ejemplo 42

Método G: a una disolución de Et-770 (1) en CH₃CN (0,016 M) a temperatura ambiente bajo argón, se añadieron 200 equivalentes del aldehído (37% en peso en agua) y 10 equivalentes de NaCNBH₃. Tras 1 h 10 min, se añadieron 40 equivalentes de ácido acético. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h más. Tras este tiempo, se diluyó CH₂Cl₂, se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄. La cromatografía ultrarrápida da compuestos puros.

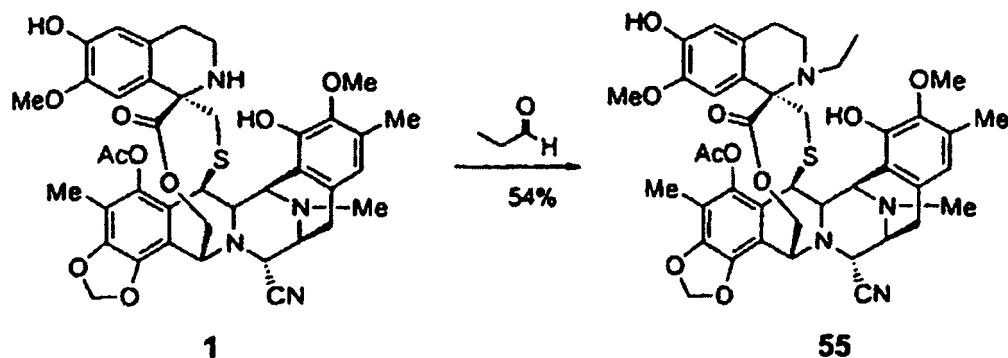


Se obtuvo el compuesto 54 siguiendo el método G.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,47 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,73 (sa, 1H), 5,44 (sa, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,60 (sa, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,52 (da, 1H), 3,42-3,39 (m, 1H), 3,20 (pa, 1H), 3,00-2,44 (m, 5H), 2,35-2,16 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (sa, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₁H₄₄N₄O₁₀S: 784,3. encontrado (M+H⁺): 785,2.

Ejemplo 43

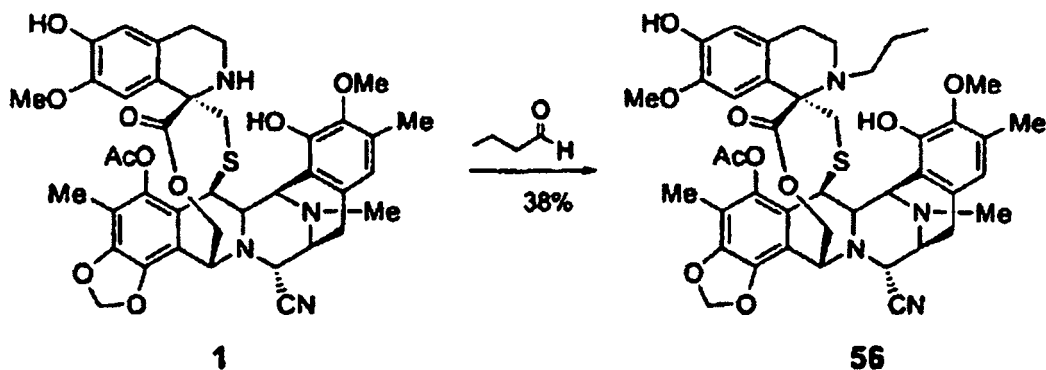


Se obtuvo el compuesto 55 siguiendo el método G.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 6,41 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,09 (d, 2H), 4,97 (d, 1H), 4,67 (sa, 1H), 4,36 (sa, 2H), 4,27 (d, 1H), 3,95 (dd 1H), 3,73 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,45-3,41 (m, 2H), 2,98-2,47 (m, 6H), 2,37-2,03 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 0,88 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₂H₄₆N₄O₁₀S: 798,3. encontrado (M+H⁺): 799,2.

Ejemplo 44



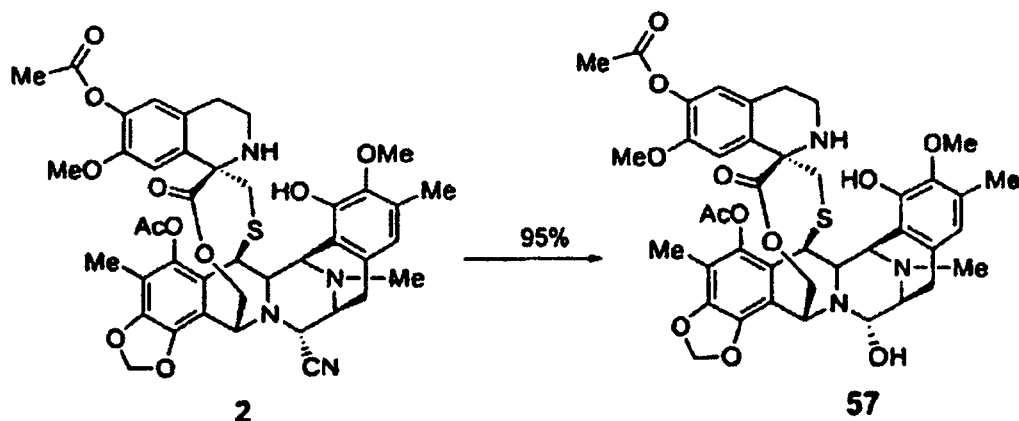
Se obtuvo el compuesto 56 siguiendo el método G.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,46 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,03 (d, 2H), 5,86 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,63 (sa, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,08 (d 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,56 (d, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,46-3,41 (m, 1H), 3,00-2,85 (m, 3H), 2,72-2,64 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,36-2,03 (m, 4H), 2,33 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,35-1,24 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₃H₄₈N₄O₁₀S: 812,3. encontrado (M+H⁺): 813,3.

Ejemplo 45

Método H: A una disolución de 1 equivalente de material de partida en CH₃CN/H₂O 3:2 (0,009 M) se añadieron 30 equivalentes de AgNO₃. Tras 24 horas, se extinguió la reacción con una mezcla 1:1 de disoluciones saturadas de salmuera y NaHCO₃, se agitó durante 10 min y se diluyó y extrajo con CH₂Cl₂. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄. La cromatografía da compuestos puros.



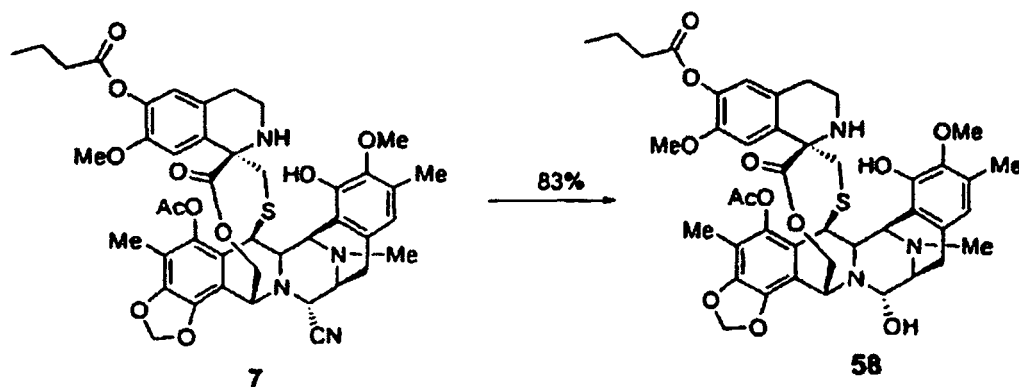
Se obtuvo el compuesto 57 usando el método H.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,60 (s, 2H); 6,57 (s, 1H); 5,97 (dd, 2H); 5,70 (s, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,82 (s, 1H); 4,48 (d, 1H); 4,47 (s, 1H); 4,16 (d, 1H); 4,04 (dd, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,58 (d, 1H); 3,54 (s, 3H); 3,23-3,20 (m, 1H); 3,18-3,09 (m, 1H); 2,88-2,86 (m, 2H); 2,86-2,78 (m, 1H); 2,66-2,58 (m, 1H); 2,52-2,44 (m, 1H); 2,35-2,12 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,01 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,0, 168,9, 148,3, 147,6, 145,1, 141,2, 140,4, 139,1, 138,4, 131,4, 130,8, 128,7, 128,6, 122,9, 122,3, 121,6, 120,9, 120,6, 115,8, 111,7, 101,6, 82,0, 64,9, 61,4, 60,3, 57,8, 57,6, 55,9, 55,0, 54,9, 42,1, 41,3, 39,5, 29,6, 24,0, 20,5, 15,7, 9,6.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$: 803,2 encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 786,2.

Ejemplo 46



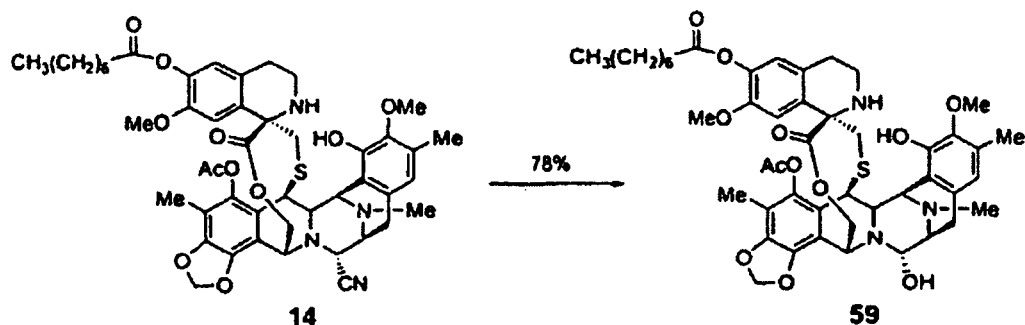
Se obtuvo el compuesto 58 usando el método H.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,60 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,57 (s, 1H); 5,97 (dd, 2H); 5,72 (s, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,47 (d, 1H); 4,47-4,45 (m, 1H); 4,16 (d, 1H); 4,03 (dd, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,58 (d, 1H); 3,53 (s, 3H); 3,26-3,20 (m, 1H); 3,18-3,09 (m, 1H); 2,88-2,86 (m, 2H); 2,86-2,78 (m, 1H); 2,69-2,58 (m, 1H); 2,52-2,44 (m, 1H); 2,48 (t, 2H); 2,35-2,12 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 1,78-1,67 (m, 2H); 1,00 (t, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171,8, 167,2, 148,6, 147,9, 145,4, 141,5, 141,5, 140,7, 138,7, 132,9, 132,4, 131,7, 131,0, 130,5, 128,8, 127,8, 122,6, 121,1, 120,8, 116,2, 112,0, 101,9, 82,3, 65,1, 61,6, 60,5, 58,0, 56,1, 55,3, 55,1, 42,5, 41,6, 39,8, 29,9, 28,9, 24,3, 22,8, 20,6, 18,7, 16,0, 14,3, 13,7, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{43}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$: 814,3 encontrado ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$): 796,3.

Ejemplo 47



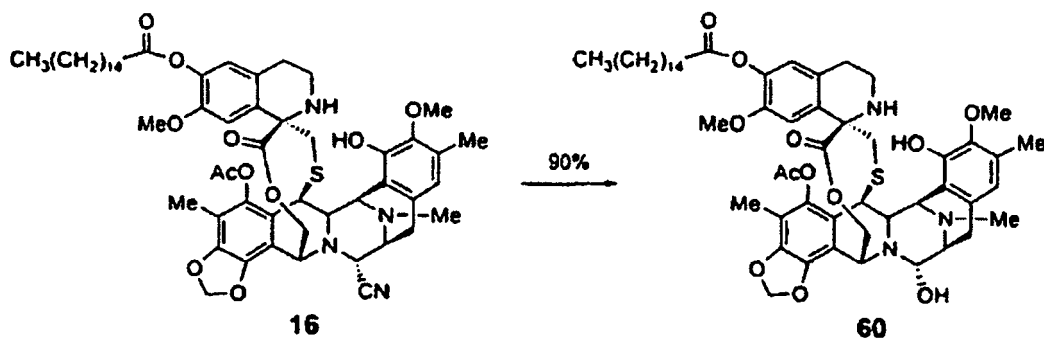
Se obtuvo el compuesto 59 usando el método H.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,59 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 5,96 (dd, 2H); 5,69 (s, 1H); 5,11 (d, 1H); 4,80 (s, 1H); 4,47-4,45 (m, 2H); 4,14 (d, 1H); 4,02 (dd, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,56 (d, 1H); 3,53 (s, 3H); 3,24-3,18 (m, 1H); 3,14-3,04 (m, 1H); 2,86-2,84 (m, 2H); 2,86-2,78 (m, 1H); 2,69-2,58 (m, 1H); 2,52-2,44 (m, 1H); 2,48 (t, 2H); 2,35-2,12 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 1,73-1,61 (m, 2H); 1,40-1,14 (m, 11H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172,0, 171,8, 148,4, 147,7, 145,1, 142,9, 141,3, 140,5, 138,5, 132,7, 131,5, 129,9, 128,6, 122,4, 121,7, 120,9, 115,8, 111,7, 101,6, 82,1, 64,9, 61,4, 60,3, 57,8, 57,7, 55,9, 55,1, 54,9, 42,2, 41,4, 39,6, 33,9, 31,6, 29,6, 28,9, 28,6, 21,0, 24,0, 22,5, 20,4, 15,7, 14,0, 9,6.

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₇H₅₇N₃O₁₂S: 888,0 encontrado (M⁺-H₂O): 870,3.

Ejemplo 48



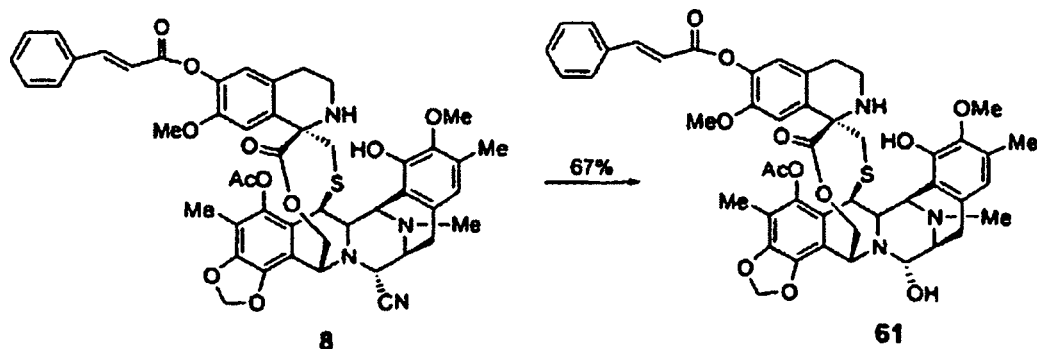
Se obtuvo el compuesto 60 usando el método H.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,60 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,56 (s, 1H); 5,96 (dd, 2H); 5,72 (s, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,48 (d, 1H); 4,47-4,45 (m, 1H); 4,16 (d, 1H); 4,03 (dd, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,58 (d, 1H); 3,53 (s, 3H); 3,24-3,19 (m, 1H); 3,14-3,09 (m, 1H); 2,87-2,84 (m, 2H); 2,86-2,78 (m, 1H); 2,69-2,58 (m, 1H); 2,52-2,44 (m, 1H); 2,49 (t, 2H); 2,37-2,12 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 1,73-1,62 (m, 2H); 1,40-1,20 (m, 27H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172,2, 172,0, 168,5, 148,6, 147,9, 145,4, 143,2, 141,5, 140,7, 138,8, 132,8, 131,7, 129,4, 128,8, 125,3, 122,6, 121,9, 121,1, 116,0, 111,9, 101,9, 82,3, 65,1, 61,6, 60,5, 58,0, 57,8, 56,1, 55,3, 55,1, 53,6, 42,4, 41,5, 39,8, 34,2, 32,1, 31,7, 29,89, 29,85, 29,82, 29,7, 29,5, 29,4, 29,3, 29,2, 28,8, 25,3, 22,9, 22,8, 20,6, 16,0, 14,3, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para C₅₅H₇₃N₃O₁₂S: 1000,2 encontrado (M⁺-H₂O): 982,4.

Ejemplo 49

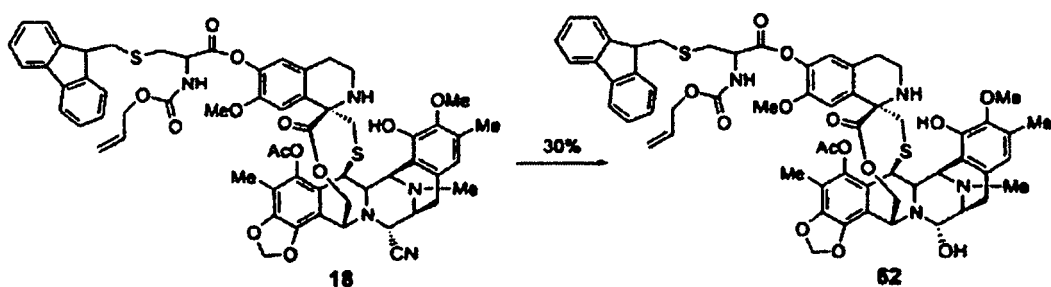


Se obtuvo el compuesto 61 usando el método H.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,80 (d, 1H); 7,57-7,54 (m, 2H); 7,40-7,38 (m, 3H); 6,68 (s, 1H); 6,60 (s, 2H); 6,59 (d, 1H); 5,96 (dd, 2H); 5,70 (s, 1H); 5,13 (d, 1H); 4,82 (s, 1H); 4,48 (d, 1H); 4,48-4,46 (m, 1H); 4,16 (d, 1H); 4,05 (dd, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,59 (d, 1H); 3,55 (s, 3H); 3,25-3,20 (m, 1H); 3,18-3,09 (m, 1H); 2,88-2,85 (m, 2H); 2,86-2,78 (m, 1H); 2,70-2,60 (m, 1H); 2,56-2,44 (m, 1H); 2,35-2,08 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,01 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{48}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$: 892,3 encontrado ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$): 874,3.

Ejemplo 50

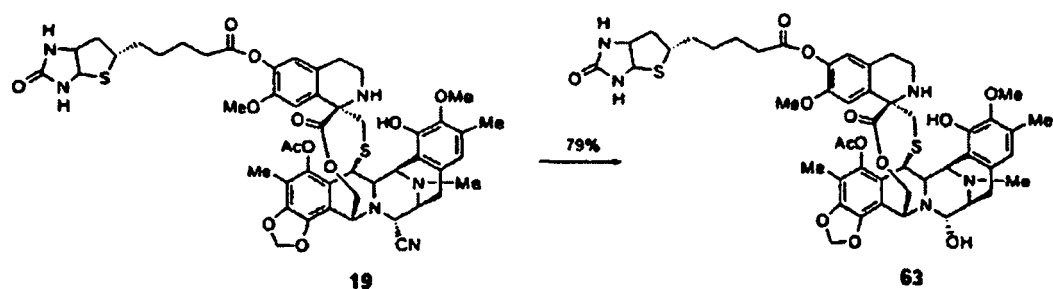


Se obtuvo el compuesto 62 usando el método H.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,75-7,73 (d, 2H); 7,66-7,61 (m, 2H); 7,40-7,33 (t, 2H); 7,30-7,27 (m, 2H); 6,63 (s, 1H); 6,57 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 5,96 (d, 2H); 5,98-5,85 (m, 1H); 5,58 (d, 1H); 5,30-5,18 (m, 2H); 5,10 (d, 1H); 4,87-4,02 (m, 9H); 3,80 (s, 3H); 3,64-3,57 (m, 1H); 3,44 (s, 3H); 3,16-2,42 (m, 11H); 2,34-2,17 (m, 2H); 2,34 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,04 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{60}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$: 1126,4 encontrado ($\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}^+$): 1109,3.

Ejemplo 51



ES 2 291 479 T3

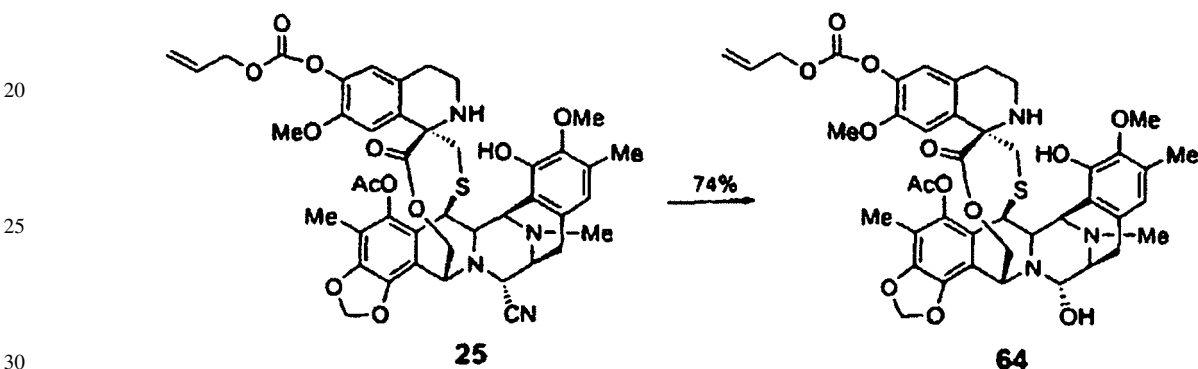
Se obtuvo el compuesto 63 usando el método H.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,59 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,96 (d, 2H), 5,96 (sa, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,80 (sa, 1H), 4,47-4,43 (m, 3H), 4,28 (dd, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,57 (d, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,22-3,10 (m, 3H), 2,92-2,46 (m, 9H), 2,36-2,17 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,76-1,65 (m, 3H), 1,50-1,48 (m, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172,0, 171,7, 168,5, 163,3, 148,2, 147,7, 145,1, 142,9, 141,2, 140,4, 138,3, 132,8, 131,5, 129,2, 128,6, 122,4, 121,6, 120,8, 118,0, 115,8, 111,6, 101,7, 82,0, 64,9, 61,9, 61,4, 60,3, 60,0, 57,7, 57,6, 55,9, 55,4, 55,1, 54,8, 42,2, 41,4, 40,5, 39,5, 33,5, 28,6, 28,1, 24,7, 24,0, 20,4, 15,8, 9,6.

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₉H₅₇N₅O₁₃S₂: 987,3 encontrado (M-H₂O+H⁺): 970,2.

Ejemplo 52



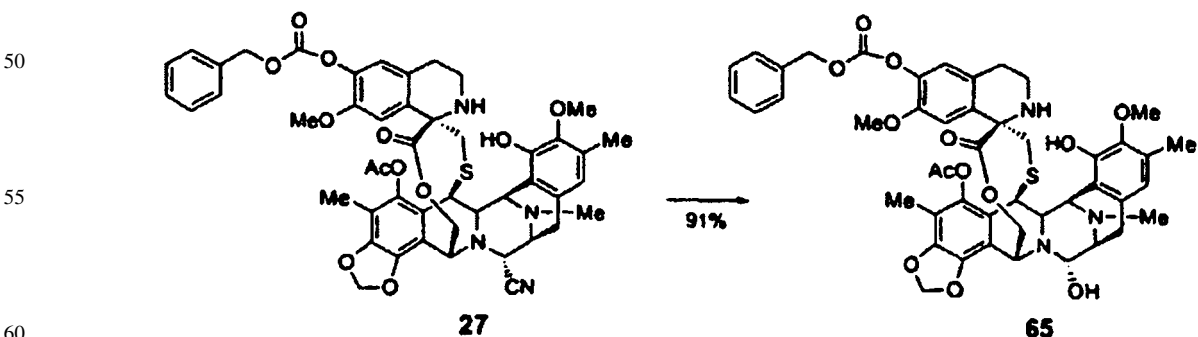
Se obtuvo el compuesto 64 usando el método H.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,70 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,04-5,89 (m, 1H), 5,97 (dd, 2H), 5,69 (s, 1H), 5,42-5,27 (m, 2H), 5,12 (d, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,68 (d, 2H), 4,48-4,45 (m, 2H), 4,16 (d, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,21-3,10 (m, 2H), 2,93-2,79 (m, 3H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,52-2,47 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,38-2,17 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172,0, 168,4, 153,1, 148,3, 147,7, 145,1, 142,9, 141,3, 140,5, 138,7, 133,2, 131,5, 131,2, 129,1, 128,6, 122,0, 121,7, 120,9, 119,1, 117,9, 115,8, 111,9, 101,7, 82,1, 69,1, 64,9, 61,5, 60,3, 57,7, 57,7, 55,9, 55,2, 54,9, 42,2, 41,4, 39,5, 28,7, 24,0, 20,4, 15,8, 9,6.

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₃H₄₇N₃O₁₃S: 845,3 encontrado (M-H₂O+H⁺): 828,3.

Ejemplo 53



Se obtuvo el compuesto 65 usando el método H.

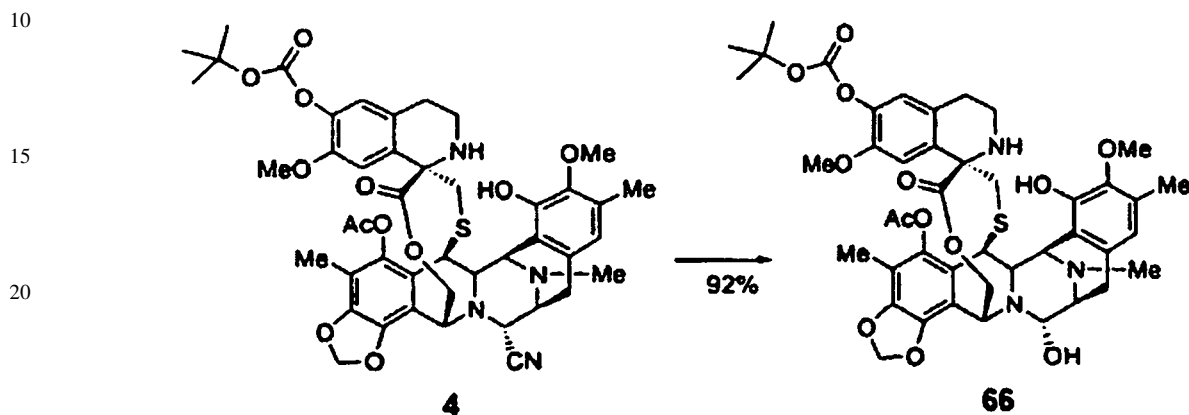
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,33 (m, 5H); 6,69 (s, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,57 (s, 1H); 5,96 (dd, 2H); 5,70 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 5,11 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,47 (d, 1H); 4,47-4,45 (m, 1H); 4,15 (d, 1H); 4,03 (dd, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,58 (d, 1H); 3,54 (s, 3H); 3,23-3,20 (m, 1H); 3,18-3,09 (m, 1H); 2,87-2,85 (m, 2H); 2,86-2,78 (m, 1H); 2,69,2,58 (m, 1H); 2,52-2,44 (m, 1H); 2,36-2,12 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,01 (s, 3H).

ES 2 291 479 T3

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,0, 168,9, 148,3, 147,6, 145,1, 141,2, 140,4, 139,1, 138,7, 131,4, 130,8, 128,7, 128,5, 122,1, 121,9, 121,1, 120,9, 120,6, 116,0, 112,1, 101,9, 82,3, 70,5, 65,1, 61,7, 60,5, 58,0, 57,9, 56,1, 55,3, 55,1, 42,4, 41,6, 39,7, 29,9, 29,5, 24,2, 22,9, 20,6, 16,0, 9,8.

5 EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{47}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_{13}\text{S}$: 895,9 encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 878,6.

Ejemplo 54



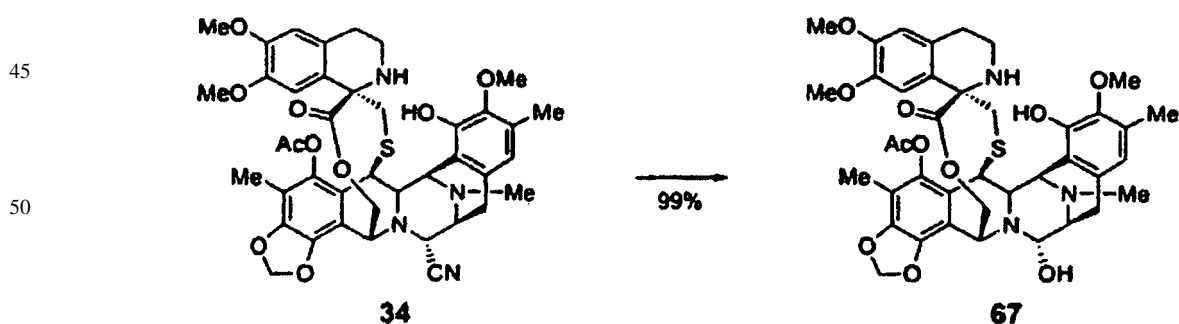
Se obtuvo el compuesto 66 usando el método H.

30 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,68 (s, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,57 (s, 1H); 5,97 (dd, 2H); 5,70 (s, 1H); 5,11 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,47 (d, 1H); 4,46 (s, 1H); 4,16 (d, 1H); 4,02 (dd, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,58-3,56 (m, 1H); 3,57 (s, 3H); 3,23-3,20 (m, 1H); 3,18-3,09 (m, 1H); 2,87-2,84 (m, 2H); 2,86-2,78 (m, 1H); 2,66-2,58 (m, 1H); 2,52-2,44 (m, 1H); 2,36-2,12 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,50 (s, 9H).

35 ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,2, 168,6, 151,8, 148,7, 147,9, 145,4, 143,1, 141,5, 140,7, 139,0, 133,0, 131,7, 129,4, 128,8, 122,3, 121,8, 121,1, 116,0, 112,1, 101,9, 83,6, 82,3, 65,1, 61,6, 60,5, 58,0, 57,8, 56,1, 55,4, 55,1, 42,4, 41,2, 39,8, 29,9, 28,9, 27,8, 24,2, 20,6, 16,0, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_{13}\text{S}$: 861,9 encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 844,2.

Ejemplo 55



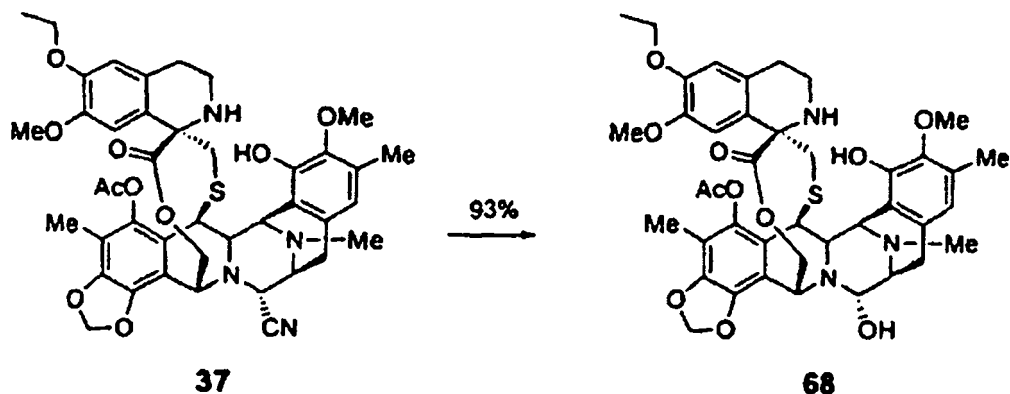
Se obtuvo el compuesto 67 usando el método H.

60 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,61 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 5,98 (dd, 2H); 5,70 (s, 1H); 5,13 (d, 1H); 4,82 (s, 1H); 4,49-4,46 (m, 2H); 4,17 (da, 1H); 4,05 (dd, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,60-3,51 (m, 1H); 3,22-3,13 (m, 2H); 2,94-2,82 (m, 3H); 2,70-2,62 (m, 1H); 2,53-2,47 (m, 1H); 2,39-2,07 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,02 (s, 3H).

65 ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,7, 148,0, 147,9, 146,7, 145,3, 143,1, 141,4, 140,7, 131,7, 129,3, 128,5, 126,6, 121,9, 121,1, 118,2, 116,0, 111,2, 110,6, 101,9, 82,3, 64,8, 61,5, 60,5, 58,0, 57,9, 56,1, 55,9, 55,1, 42,3, 41,6, 39,9, 29,2, 24,2, 20,6, 16,0, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 775,8 encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 758,2.

Ejemplo 56



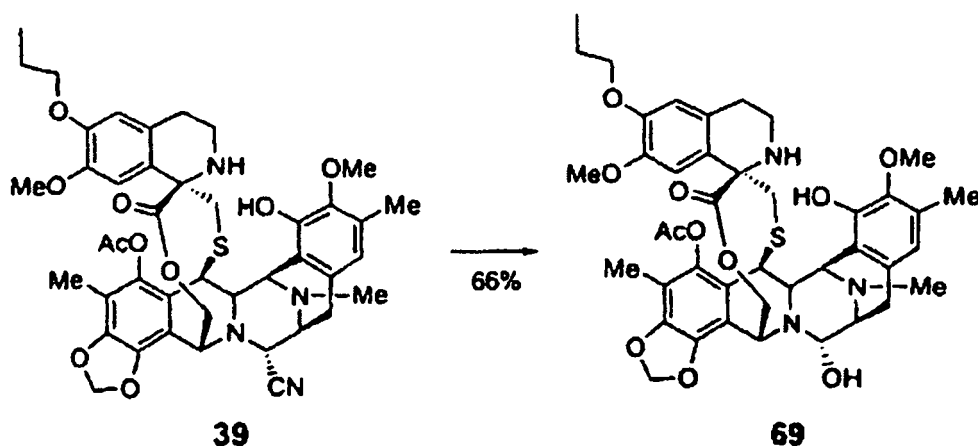
Se obtuvo el compuesto 68 usando el método H.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 6,61 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 5,97 (dd, 2H); 5,69 (s, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,82 (s, 1H); 4,48 (d, 1H); 4,47 (s, 1H); 4,16 (d, 1H); 4,04 (dd, 1H); 3,97 (q, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,65 (d, 1H); 3,58 (s, 3H); 3,23-3,20 (m, 1H); 3,18-3,09 (m, 1H); 2,88-2,86 (m, 2H); 2,86-2,78 (m, 1H); 2,66-2,58 (m, 1H); 2,52-2,44 (m, 1H); 2,35-2,12 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,37 (t, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,2, 168,8, 165,4, 148,1, 145,8, 143,4, 141,2, 141,0, 135,0, 131,4, 130,1, 129,8, 129,0, 127,9, 121,0, 120,9, 120,7, 118,6, 115,4, 112,9, 102,0, 81,7, 61,9, 60,6, 58,0, 57,9, 57,7, 56,2, 55,2, 52,2, 42,4, 41,5, 32,9, 32,8, 23,8, 20,7, 19,4, 18,2, 16,6, 9,7.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 789,8 encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 772,2.

Ejemplo 57



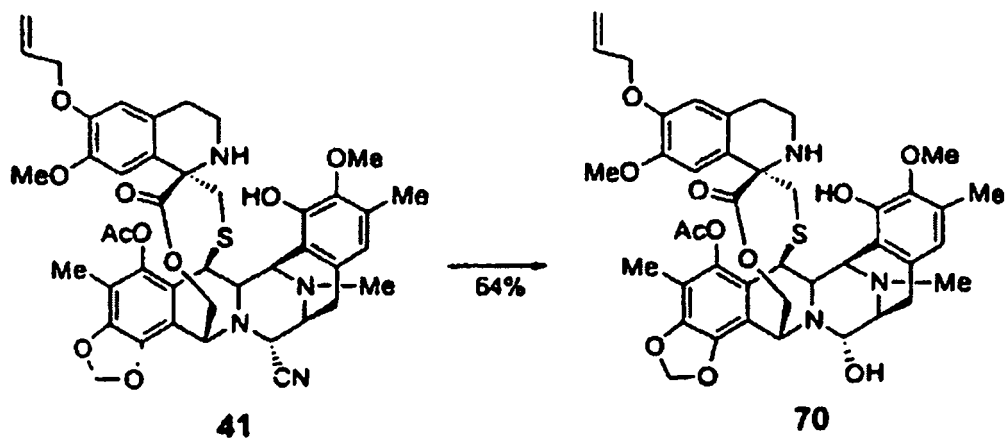
Se obtuvo el compuesto 69 usando el método H.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,60 (s, 1H); 6,48 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 5,97 (dd, 2H); 5,69 (s, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,48 (d, 1H); 4,47-4,46 (m, 1H); 4,16 (d, 1H); 4,04 (dd, 1H); 3,84 (q, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,61-3,54 (m, 1H); 3,58 (s, 3H); 3,22-3,18 (m, 1H); 3,18-3,09 (m, 1H); 2,88-2,84 (m, 2H); 2,86-2,78 (m, 1H); 2,68-2,58 (m, 1H); 2,52-2,44 (m, 1H); 2,39-2,12 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,80-1,73 (m, 2H); 0,96 (t, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,9, 147,9, 147,6, 147,0, 145,4, 143,1, 141,4, 140,7, 131,7, 128,5, 126,6, 121,9, 121,1, 116,0, 112,7, 111,1, 101,9, 82,3, 70,4, 64,8, 61,5, 60,5, 58,0, 57,8, 56,1, 55,4, 55,1, 42,3, 41,6, 39,9, 32,1, 28,8, 29,2, 24,2, 22,9, 22,5, 20,6, 16,0, 14,3, 10,6, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 803,9 encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 786,2.

Ejemplo 58

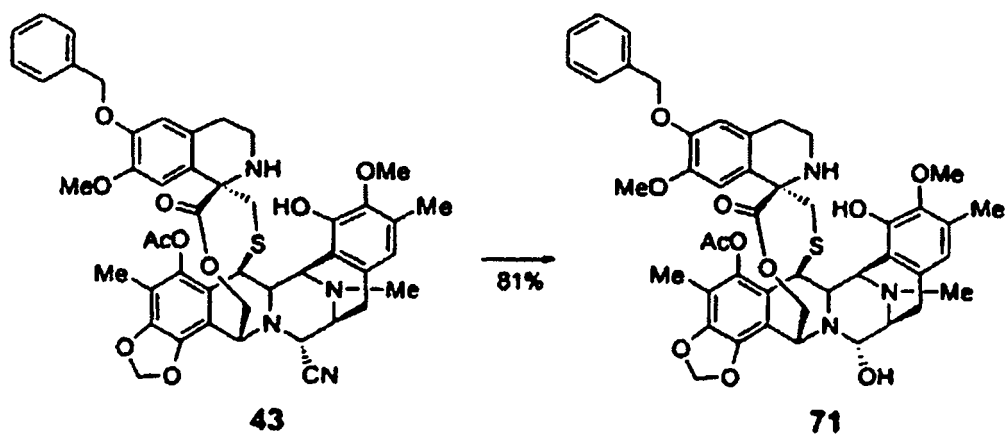


Se obtuvo el compuesto 70 usando el método H.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,60 (s, 1H); 6,48 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 6,03-5,94 (m, 1H); 5,97 (dd, 2H); 5,72 (s, 1H); 5,32 (dd, 1H); 5,21 (dd, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,50-4,47 (m, 4H); 4,16 (d, 1H); 4,04 (dd, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,61 (d, 1H); 3,59 (s, 3H); 3,22-3,18 (m, 1H); 3,18-3,09 (m, 1H); 2,88-2,84 (m, 2H); 2,86-2,78 (m, 1H); 2,68-2,58 (m, 1H); 2,52-2,44 (m, 1H); 2,33-2,12 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,02 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₂H₄₇N₃O₁₁S: 801,2 encontrado (M-H₂O+H⁺): 784,2.

Ejemplo 59

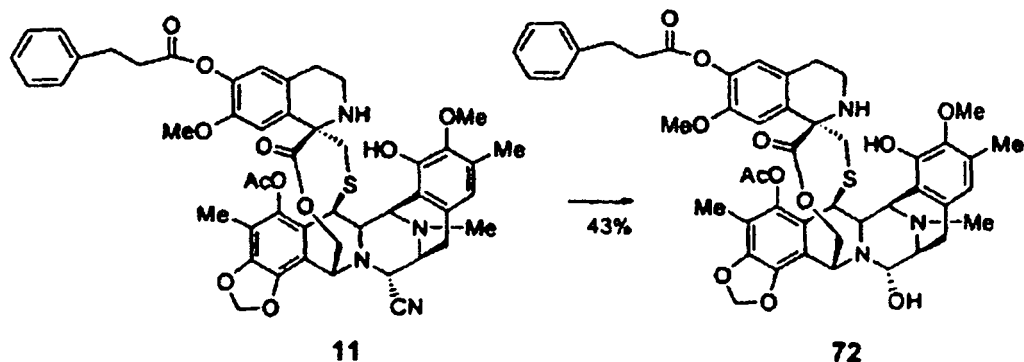


Se obtuvo el compuesto 71 usando el método H.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,36-7,25 (m, 5H); 6,60 (s, 1H); 6,50 (s, 1H); 6,41 (s, 1H); 5,98 (dd, 2H); 5,69 (s, 1H); 5,12 (d, 1H); 5,02 (s, 2H); 4,81 (s, 1H); 4,48 (d, 1H); 4,48-4,46 (m, 1H); 4,16 (d, 1H); 4,04 (dd, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,22-3,18 (m, 1H); 3,18-3,09 (m, 1H); 2,88-2,84 (m, 2H); 2,86-2,78 (m, 1H); 2,64-2,58 (m, 1H); 2,46-2,40 (m, 1H); 2,34-2,12 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,03 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₆H₄₇N₃O₁₁S: 851,9 encontrado (M-H₂O+H⁺): 834,3.

Ejemplo 60



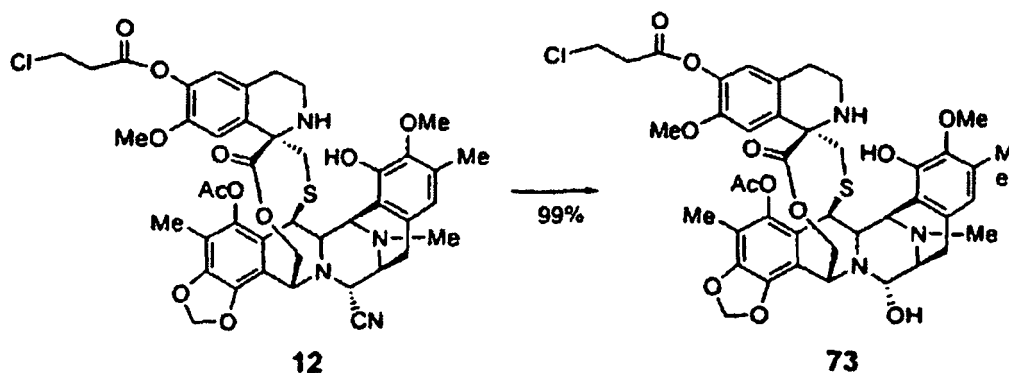
Se recuperó el compuesto 11 (31%) tras la purificación cromatográfica.

Se obtuvo el compuesto 72 usando el método H.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,20 (m, 5H); 6,60 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,53 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 5,93 (d, 1H); 5,70 (s, 1H); 5,11 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,47 (d, 1H); 4,16 (d, 1H); 4,02 (dd, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,58 (d, 1H); 3,50 (s, 3H); 3,21-3,08 (m, 2H); 3,02 (t, 2H); 2,87-2,80 (m, 5H); 2,66-2,44 (m, 3H); 2,36-2,22 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,01 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₈H₅₁N₃O₁₂S: 893,2 encontrado (M-H₂O+H⁺): 876,5.

Ejemplo 61



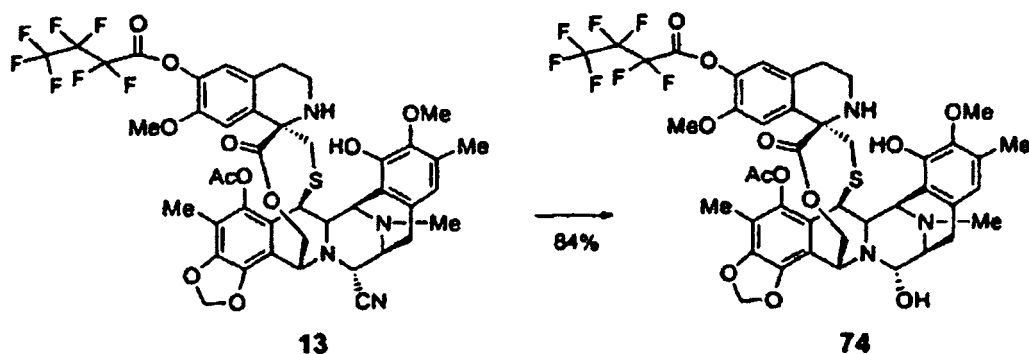
Se obtuvo el compuesto 73 usando el método H.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,61 (s, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,57 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 5,93 (d, 1H); 5,73 (s, 1H); 5,11 (d, 1H); 4,82 (s, 1H); 4,84 (s, 2H); 4,17-4,15 (m, 1H); 4,03 (dd, 1H); 3,80 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,65-3,58 (m, 1H); 3,54 (s, 3H); 3,23-3,10 (m, 2H); 2,99 (t, 2H); 2,88-2,80 (m, 4H); 2,68-2,46 (m, 3H); 2,37-2,17 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,01 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172,2, 168,6, 148,4, 147,9, 145,4, 143,2, 141,5, 140,7, 138,3, 133,3, 131,6, 129,8, 129,7, 129,5, 128,8, 122,5, 121,8, 121,1, 115,9, 112,0, 101,9, 82,3, 65,1, 61,6, 60,5, 58,0, 57,8, 56,1, 55,3, 55,1, 42,4, 41,5, 39,7, 39,0, 37,5, 29,9, 28,8, 27,1, 24,3, 20,6, 16,0, 9,9.

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₂H₄₆ClN₃O₁₂S: 851,2 encontrado (M-H₂O+H⁺): 834,2.

Ejemplo 62



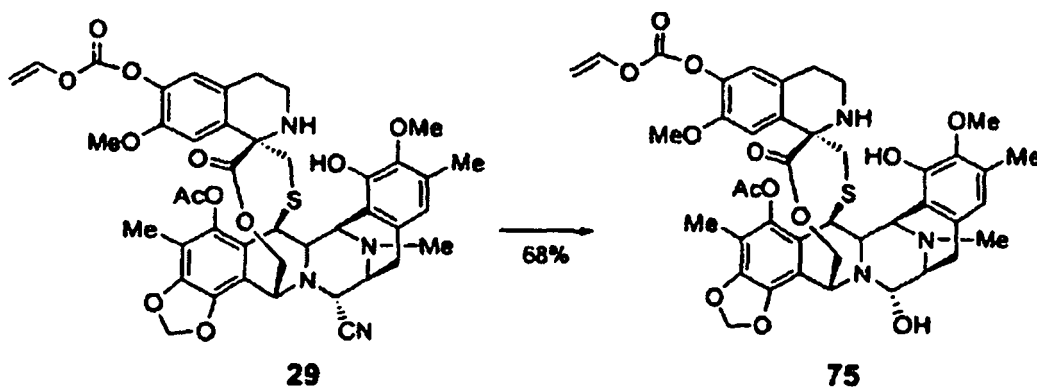
Se obtuvo el compuesto 74 usando el método H.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,60 (s, 1H); 6,46 (s, 1H); 6,44 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 5,93 (d, 1H); 5,73 (s, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,48 (s, 2H); 4,16 (d, 1H); 4,04 (dd, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,58-3,56 (m, 1H); 3,22-3,08 (m, 2H); 2,93-2,75 (m, 3H); 2,65-2,44 (m, 2H); 2,37-2,14 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,02 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172,7, 147,9, 145,3, 144,6, 144,4, 143,1, 141,4, 140,7, 131,7, 131,1, 129,4, 129,2, 129,0, 122,0, 121,1, 116,1, 114,2, 110,0, 101,8, 82,3, 65,7, 64,8, 61,5, 60,5, 58,0, 57,9, 56,1, 55,3, 55,1, 42,3, 41,6, 39,8, 29,9, 29,5, 29,0, 24,2, 22,9, 20,6, 19,4, 16,0, 14,3, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₃H₄₂F₇N₃O₁₂S: 957,2 encontrado (M-C₄F₇O-H₂O+2H⁺): 744,2.

Ejemplo 63



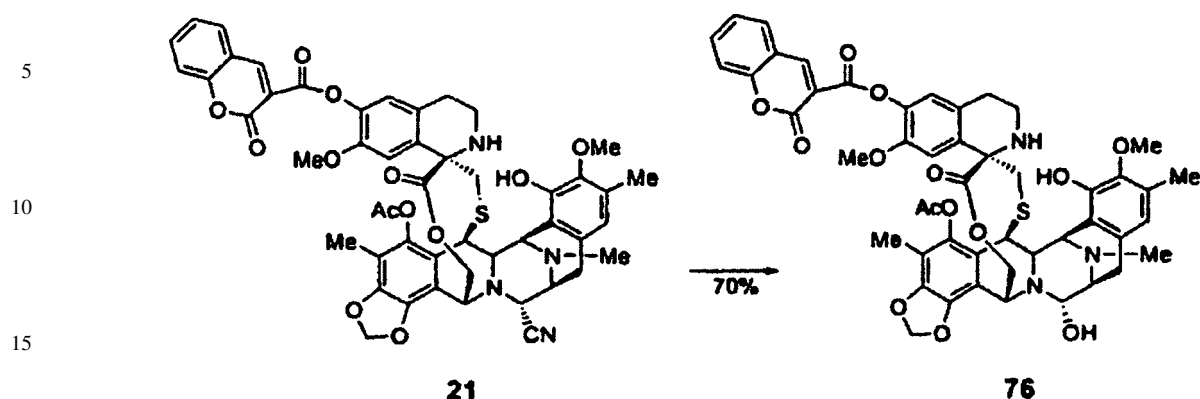
Se obtuvo el compuesto 75 usando el método H.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,08 (dd, 1H); 6,71 (s, 1H); 6,60 (s, 2H); 6,00 (d, 1H); 5,92 (d, 1H); 5,74 (s, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,99 (dd, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,63 (dd, 1H); 4,48 (d, 2H); 4,17 (dd, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,60-3,57 (m, 1H); 3,57 (s, 3H); 3,24-3,22 (m, 1H); 3,17-3,09 (m, 1H); 2,93-2,78 (m, 3H); 2,68-2,46 (m, 2H); 3,37-2,22 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,01 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172,1, 151,0, 148,4, 147,9, 145,4, 142,9, 141,5, 140,7, 138,5, 133,7, 131,6, 129,5, 128,9, 122,0, 121,8, 121,1, 118,0, 116,0, 112,2, 101,9, 98,7, 82,3, 65,1, 61,7, 60,5, 58,0, 57,8, 56,1, 55,4, 55,1, 42,2, 41,6, 39,7, 29,9, 28,8, 24,2, 20,6, 16,0, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₂H₄₅N₃O₁₃S: 831,2 encontrado (M-H₂O+H₊): 814,2.

Ejemplo 64



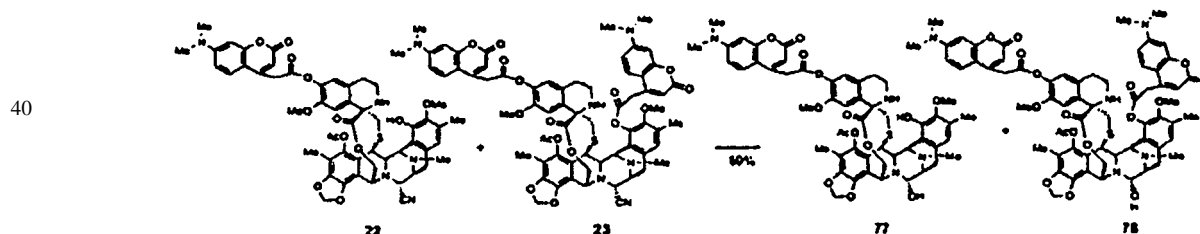
Se recuperó el compuesto 21 (17%) tras la purificación cromatográfica. Se obtuvo el compuesto 76 usando el método H.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,66 (s, 1H); 7,67-7,70 (m, 2H); 7,36-7,29 (m, 2H); 6,74 (s, 1H); 6,60 (s, 2H); 5,99 (d, 1H); 5,92 (d, 1H); 5,76 (s, 1H); 5,13 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,47 (s, 2H); 4,15 (d, 1H); 4,04 (d, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,57-3,56 (m, 1H); 3,54 (s, 3H); 3,47-3,44 (m, 1H); 3,21-3,10 (m, 2H); 2,92-2,79 (m, 3H); 2,70-2,48 (m, 2H); 2,38-2,19 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,01 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,2, 160,9, 156,5, 155,6, 150,0, 148,4, 147,9, 145,3, 143,1, 141,5, 140,7, 138,3, 134,9, 133,5, 131,7, 129,9, 129,4, 128,9, 125,1, 122,6, 121,9, 121,1, 118,2, 118,0, 117,4, 117,0, 116,0, 112,0, 101,9, 82,3, 65,2, 61,7, 60,5, 58,0, 57,9, 56,1, 55,4, 55,1, 42,4, 41,6, 39,7, 29,9, 28,8, 24,2, 20,6, 16,0, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{49}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_{14}\text{S}$: 933,2 encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 916,3.

Ejemplo 65



Se realizó la reacción con una mezcla de compuesto 22 y 23 (3:1) usando el método H, se aislaron así los compuestos 77 y 78 tras la purificación cromatográfica como compuestos puros.

77: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,44 (d, 1H); 6,61-6,51 (m, 5H); 6,19 (s, 1H); 6,00 (s, 1H); 5,92 (s, 1H); 5,73 (s, 1H); 5,10 (d, 1H); 4,79 (s, 1H); 4,45 (s, 2H); 4,15-4,14 (m, 1H); 4,01 (d, 1H); 3,85 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,57-3,56 (m, 1H); 3,49 (s, 3H); 3,21-3,00 (m, 3H); 3,04 (s, 6H); 2,86-2,78 (m, 3H); 2,64-2,43 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,00 (s, 3H).

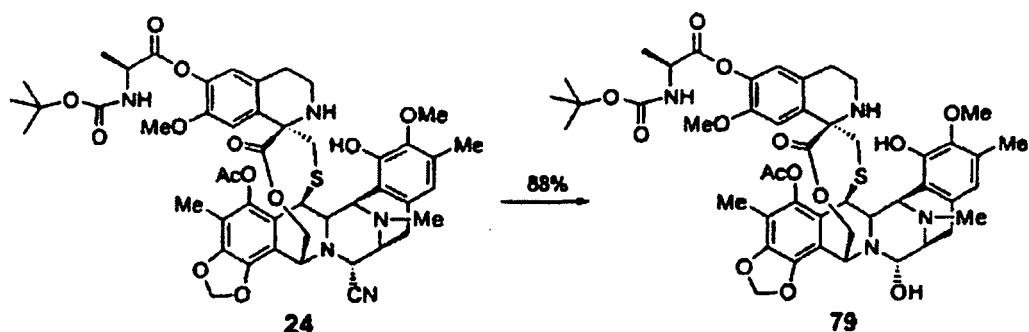
^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171,9, 167,1, 161,6, 155,8, 152,9, 148,0, 147,9, 147,6, 145,1, 142,9, 141,2, 140,4, 138,1, 133,2, 131,5, 129,1, 128,6, 125,2, 122,0, 121,6, 120,8, 117,8, 115,7, 111,7, 110,7, 108,8, 108,4, 101,6, 98,3, 82,0, 64,9, 61,4, 60,3, 57,7, 55,9, 55,0, 54,8, 42,1, 41,3, 40,1, 39,4, 37,6, 29,6, 28,6, 24,0, 20,4, 15,7, 14,1, 9,6.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{52}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}$: 990,3 encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 973,3.

78: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,69 (s, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,45 (d, 1H); 6,92 (s, 1H); 6,61-6,48 (m, 5H); 6,33 (s, 1H); 6,21 (s, 1H); 6,19 (s, 1H); 6,01 (s, 1H); 5,94 (s, 1H); 5,08 (d, 1H); 4,74 (s, 1H); 4,47 (s, 1H); 4,32-4,28 (m, 2H); 4,04-3,94 (m, 3H); 3,85 (s, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,61 (d, 1H); 3,47 (s, 3H); 3,26-2,80 (m, 5H); 3,05 (s, 6H); 2,97 (s, 6H); 2,60-2,42 (m, 2H); 2,29 (s, 6H); 2,19 (s, 3H); 2,06 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{65}\text{H}_{65}\text{N}_5\text{O}_{17}\text{S}$: 1220,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 1221,3.

Ejemplo 66

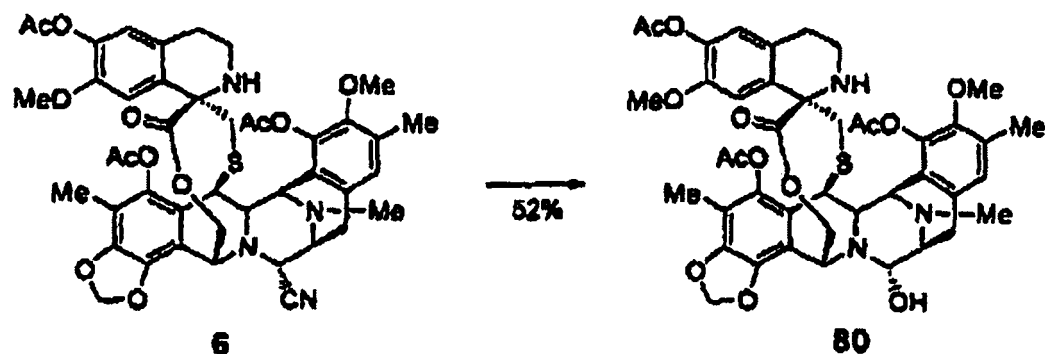


Se obtuvo el compuesto **79** usando el método H.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,62 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,97 (d, 2H), 5,72 (s, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,08 (da, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,55-4,44 (m, 3H), 4,17 (d, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,59 (d, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,25-3,20 (m, 1H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,92-2,78 (m, 3H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,52-2,47 (m, 1H), 2,37-2,18 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,50 (d, 3H), 1,44 (s, 9H).

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₇H₅₆N₄O₁₄S: 932,3 encontrado (M-H₂O+H₊): 915,3.

Ejemplo 67

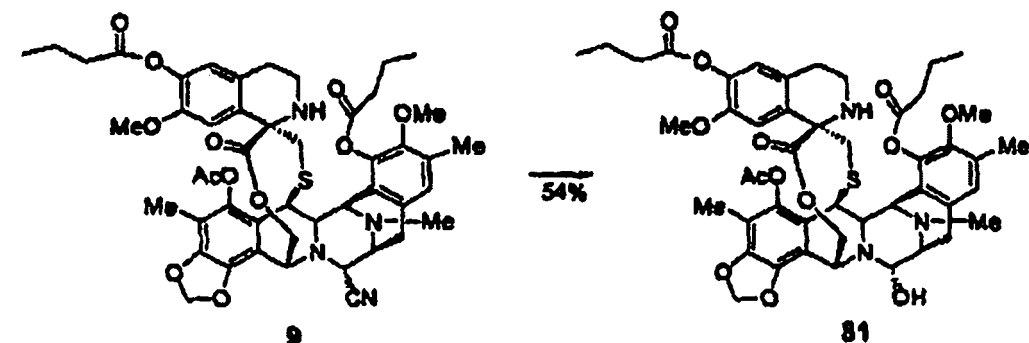


Se recuperó el compuesto **6** (42%) tras la purificación cromatográfica. Se obtuvo el compuesto **80** usando el método H.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,96 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,98 (dd, 2H), 5,12 (d, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,33 (sa, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 1H), 3,03-2,80 (m, 3H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,53,2,05 (m, 1H), 2,42-2,13 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₃H₄₇N₃O₁₃S: 845,3 encontrado (M+H⁺): 846,3.

Ejemplo 68



ES 2 291 479 T3

Se recuperó el compuesto 9 (25%) tras la purificación cromatográfica.

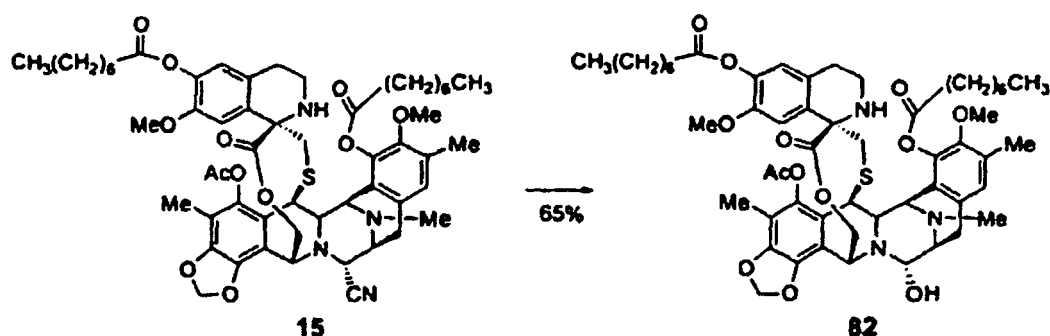
Se obtuvo el compuesto 81 usando el método H.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,95 (s, 1H); 6,59 (s, 2H); 6,54 (d, 1H); 6,01 (dd, 1H); 5,94 (dd, 2H); 5,12 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,49 (d, 1H); 4,34 (s, 1H); 4,02 (dd, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,67 (d, 1H); 3,58 (d, 1H); 3,53 (s, 3H); 3,25-3,23 (m, 1H); 3,17-3,12 (m, 1H); 2,92-2,80 (m, 3H); 2,69-2,63 (m, 1H); 2,60 (t, 2H); 2,54-2,50 (m, 1H); 2,48 (t, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,29 (s, 3H); 2,13 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,91-1,80 (m, 2H); 1,79-1,68 (m, 2H); 1,09 (t, 3H); 1,00 (t, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172,1, 171,9, 171,4, 148,6, 148,0, 145,5, 143,7, 141,4, 140,8, 138,8, 132,7, 131,6, 131,5, 128,8, 127,6, 124,5, 122,6, 121,7, 116,0, 111,9, 102,0, 82,0, 65,2, 61,5, 60,3, 57,9, 57,8, 56,4, 56,2, 55,2, 42,6, 41,6, 39,8, 36,3, 36,0, 29,9, 29,5, 28,8, 24,2, 20,5, 18,9, 18,7, 16,0, 14,0, 13,7, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₇H₅₅N₃O₁₃S: 901,3 encontrado (M-H₂O+H⁺): 884,5.

Ejemplo 69

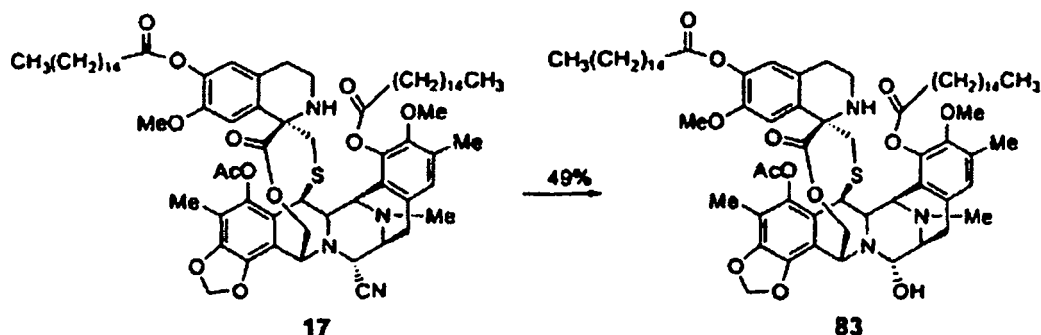


Se obtuvo el compuesto 82 usando el método H.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,95 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 5,94 (s, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,49 (s, 1H); 4,35 (s, 1H); 4,02 (d, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,68-3,67 (m, 1H); 3,58-3,56 (m, 1H); 3,53 (s, 3H); 3,26-3,24 (m, 1H); 3,14-3,08 (m, 1H); 2,92-2,80 (m, 3H); 2,61 (t, 2H); 2,49 (t, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,29 (s, 3H); 2,13 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,83-1,59 (m, 4H); 1,42-1,14 (m, 20H).

EM-ESI m/z: Calc. para C₅₅H₇₁N₃O₁₃S: 1013,4 encontrado (M-H₂O+H⁺): 996,5.

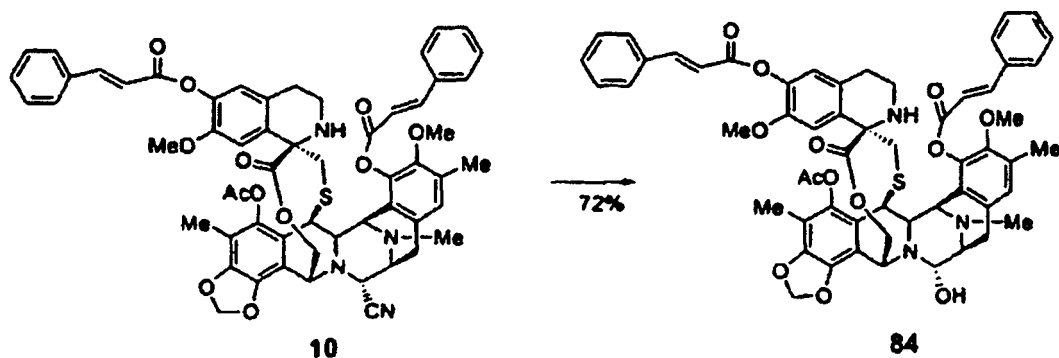
Ejemplo 70



Se obtuvo el compuesto 83 usando el método H.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,95 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 5,98 (dd, 2H); 5,12 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,48 (d, 1H); 4,47-4,45 (m, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,01 (dd, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,66 (d, 1H); 3,59-3,56 (m, 1H); 3,53 (s, 3H); 3,26-3,21 (m, 1H); 3,18-3,09 (m, 1H); 2,93-2,90 (m, 2H); 2,86-2,78 (m, 1H); 2,69-2,58 (m, 1H); 2,61 (t, 2H); 2,52-2,44 (m, 1H); 2,49 (t, 2H); 2,37-2,12 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,29 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,84-1,80 (m, 2H); 1,71-1,64 (m, 2H); 1,40-1,17 (m, 54H).

Ejemplo 71



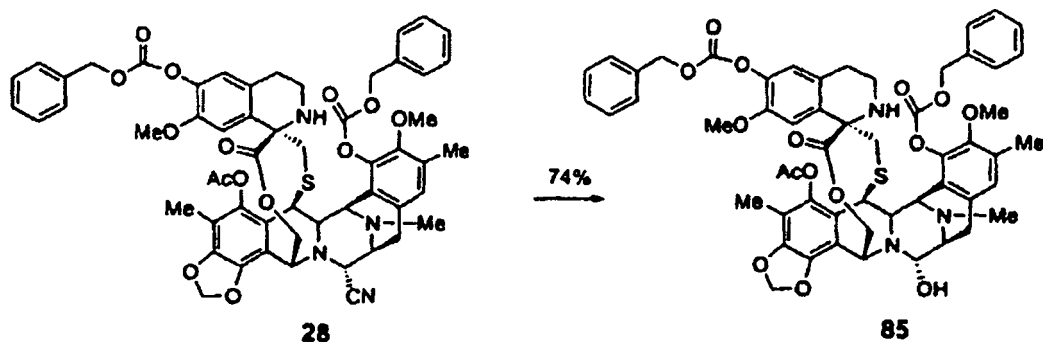
Se obtuvo el compuesto 84 usando el método H.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,94 (d, 1H); 7,81 (d, 1H); 7,61-7,53 (m, 4H); 7,45-7,39 (m, 6H); 6,99 (s, 1H); 6,67 (d, 1H); 6,66 (d, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,57 (d, 1H); 6,02 (s, 1H); 5,94 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 4,83 (s, 1H); 4,51 (d, 1H); 4,48-4,46 (m, 1H); 4,05 (dd, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,62-3,61 (m, 1H); 3,56 (s, 3H); 3,27-3,16 (m, 1H); 2,96-2,88 (m, 3H); 2,70-2,50 (m, 2H); 2,43-2,39 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,234 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,05 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,0, 164,9, 164,5, 148,5, 148,0, 146,8, 146,5, 145,3, 143,4, 141,2, 140,6, 138,5, 134,2, 134,0, 131,4, 130,8, 130,5, 129,0, 128,9, 128,7, 128,2, 127,5, 125,0, 124,4, 122,5, 116,9, 115,8, 111,7, 101,7, 81,7, 67,6, 65,0, 61,2, 60,2, 57,7, 56,0, 55,1, 42,5, 41,4, 39,6, 32,6, 31,9, 29,6, 26,3, 28,6, 23,9, 22,6, 20,4, 15,8, 14,1, 9,6.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{57}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_{13}\text{S}$: 1021,4 encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 1004,6.

Ejemplo 72



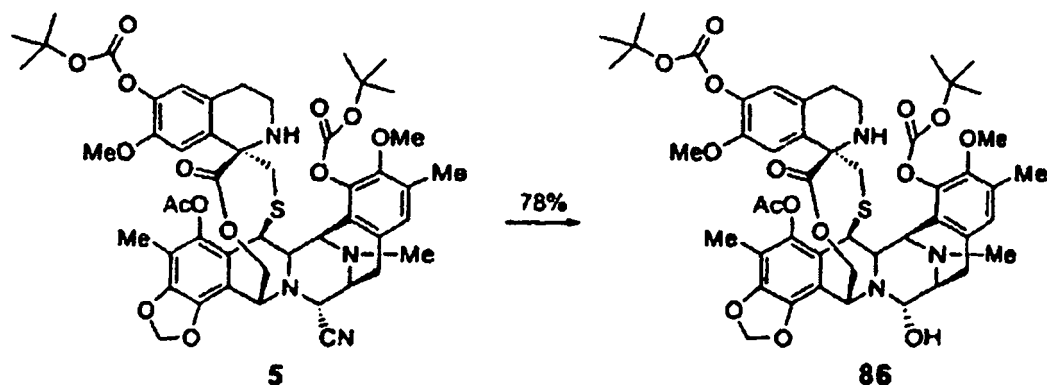
Se obtuvo el compuesto 85 usando el método H.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,41-7,34 (m, 10H); 6,95 (s, 1H); 6,69 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 5,93 (s, 1H); 5,35-5,25 (m, 2H); 5,11 (d, 1H); 4,80 (s, 1H); 4,47 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,03 (dd, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,52 (s, 3H); 3,24 (s, 1H); 3,14-3,06 (m, 1H); 2,90-2,78 (m, 3H); 2,66-2,45 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,26-2,16 (m, 2H); 2,20 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); 2,02 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,1, 153,5, 153,2, 148,5, 148,0, 145,5, 144,1, 141,5, 140,7, 139,0, 135,2, 135,1, 133,1, 131,6, 128,9, 128,8, 128,8, 128,7, 128,6, 128,4, 127,7, 122,2, 115,8, 112,0, 101,9, 82,0, 70,6, 70,5, 65,3, 61,6, 60,4, 57,8, 56,2, 55,9, 55,3, 42,4, 41,5, 39,7, 31,8, 29,9, 28,8, 24,1, 22,8, 20,3, 15,9, 14,3, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{55}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_{15}\text{S}$: 1029,3 encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 1012,4.

Ejemplo 73



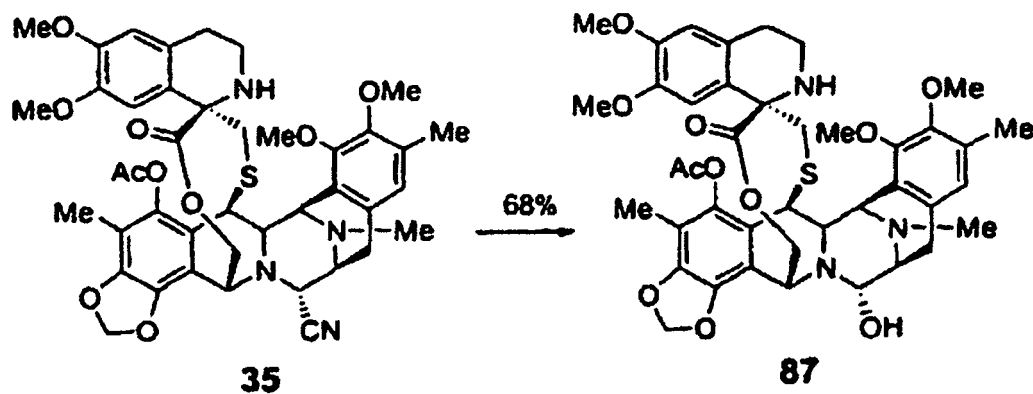
Se obtuvo el compuesto 86 usando el método H.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,92 (s, 1H); 6,69 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 5,97 (dd, 2H); 5,12 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,49 (d, 1H); 4,33 (s, 1H); 4,03 (dd, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,60-3,56 (m, 1H); 3,57 (s, 3H); 3,26-3,24 (m, 1H); 3,16-3,06 (m, 1H); 2,90-2,89 (m, 2H); 2,88-2,78 (m, 1H); 2,69-2,58 (m, 1H); 2,53-2,44 (m, 1H); 2,34-2,26 (m, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,53 (s, 9H); 1,50 (s, 9H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172,2, 151,8, 151,4, 148,7, 148,1, 145,5, 141,2, 141,5, 140,8, 139,0, 132,8, 131,3, 128,9, 127,3, 124,4, 122,4, 121,9, 116,0, 112,1, 101,9, 83,5, 83,2, 82,0, 65,4, 61,5, 60,2, 57,9, 56,3, 56,0, 55,4, 42,4, 41,6, 39,5, 29,9, 28,9, 27,8, 27,7, 24,1, 20,3, 15,9, 14,3, 9,7.

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₉H₅₉N₃O₁₅S: 961,4 encontrado (M-H₂O+H⁺) 944,4.

Ejemplo 74



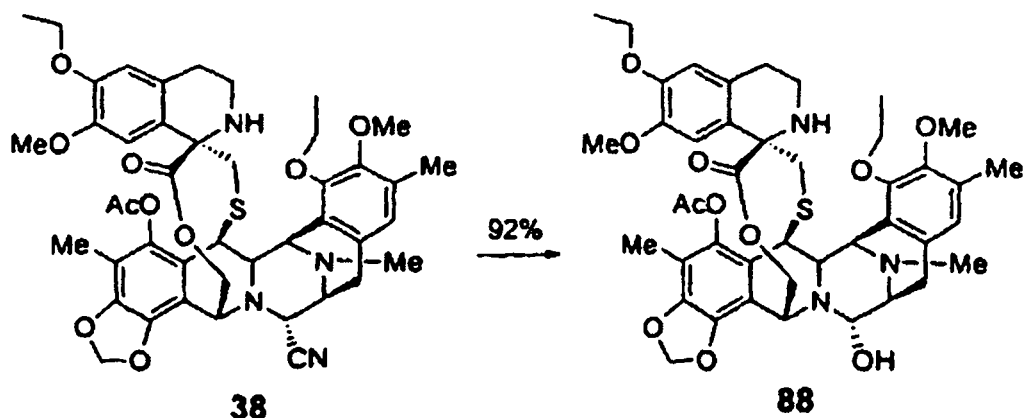
Se obtuvo el compuesto 87 usando el método H.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,76 (s, 1H); 6,45 (s, 1H); 6,39 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 5,93 (d, 1H); 5,13 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,49 (d, 1H); 4,36 (s, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,11 (d, 1H); 4,03 (d, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,58-3,56 (m, 1H); 3,23-3,11 (m, 2H); 2,94-2,81 (m, 3H); 2,71-2,61 (m, 1H); 2,53-2,47 (m, 1H); 2,35-2,27 (m, 1H); 2,27 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,01 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172,7, 151,8, 148,7, 148,0, 146,6, 145,4, 141,4, 140,7, 131,4, 131,3, 128,5, 126,6, 124,6, 124,4, 122,0, 116,1, 111,2, 110,6, 101,9, 81,7, 64,9, 61,3, 60,2, 59,6, 58,0, 57,9, 56,2, 55,9, 55,3, 55,2, 42,3, 41,7, 39,9, 31,8, 29,9, 29,2, 24,3, 22,8, 20,4, 16,0, 14,3, 9,8.

EM-ESI m/z : Calc. para C₄₁H₄₇N₃O₁₁S: 789,2 encontrado (M-H₂O+H⁺): 772,2.

Ejemplo 75

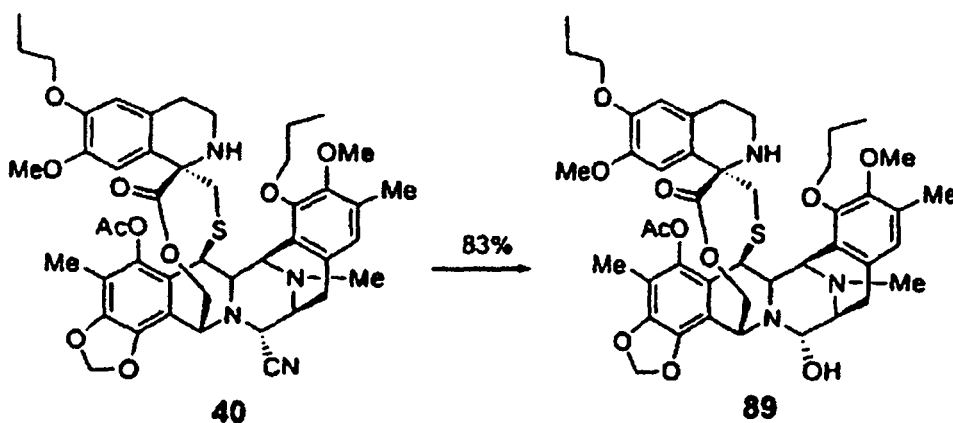


Se obtuvo el compuesto 88 usando el método H.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,77 (s, 1H); 6,46 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 5,97 (dd, 2H); 5,13 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,49 (d, 1H); 4,39 (s, 1H); 4,10 (d, 1H); 4,03 (dd, 1H); 3,99 (q, 2H); 3,96 (q, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,61-3,54 (m, 1H); 3,58 (s, 3H); 3,24-3,18 (m, 1H); 3,18-3,09 (m, 1H); 2,88-2,85 (m, 2H); 2,86-2,78 (m, 1H); 2,69-2,58 (m, 1H); 2,54-2,44 (m, 1H); 2,35-2,12 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,40 (t, 3H); 1,36 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 817,3 encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 800,3.

Ejemplo 76

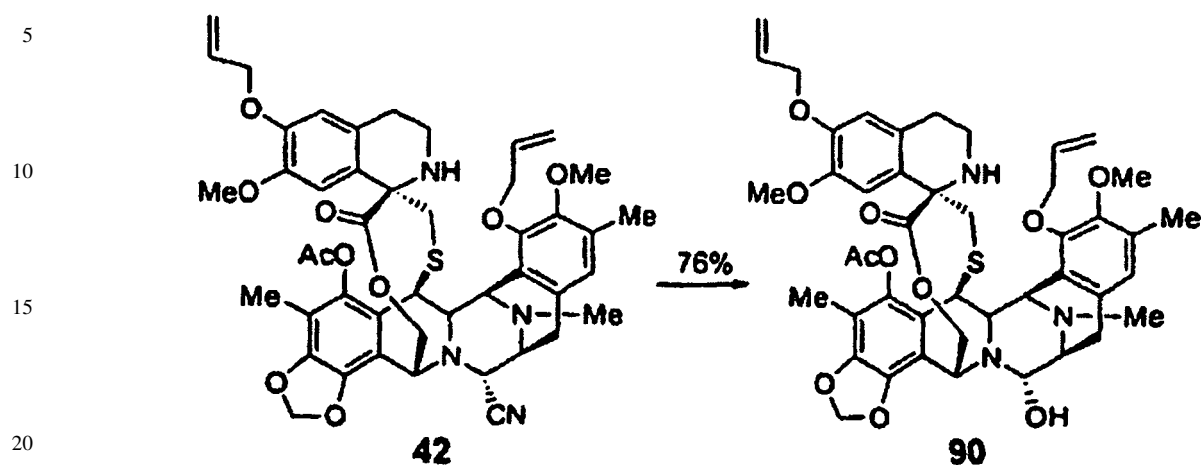


Se obtuvo el compuesto 89 usando el método H.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,79 (s, 1H); 6,48 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 5,98 (dd, 2H); 5,13 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,48 (d, 1H); 4,42 (s, 1H); 4,10 (d, 1H); 4,04 (dd, 1H); 3,86 (q, 2H); 3,84 (q, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,60-3,58 (m, 1H); 3,24-3,18 (m, 1H); 3,18-3,09 (m, 1H); 2,88-2,84 (m, 2H); 2,86-2,78 (m, 1H); 2,68-2,58 (m, 1H); 2,52-2,44 (m, 1H); 2,39-2,12 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,84-1,74 (m, 4H); 1,10 (t, 3H); 0,96 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{45}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 845,3 encontrado ($\text{M}, \text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 828,0.

Ejemplo 77

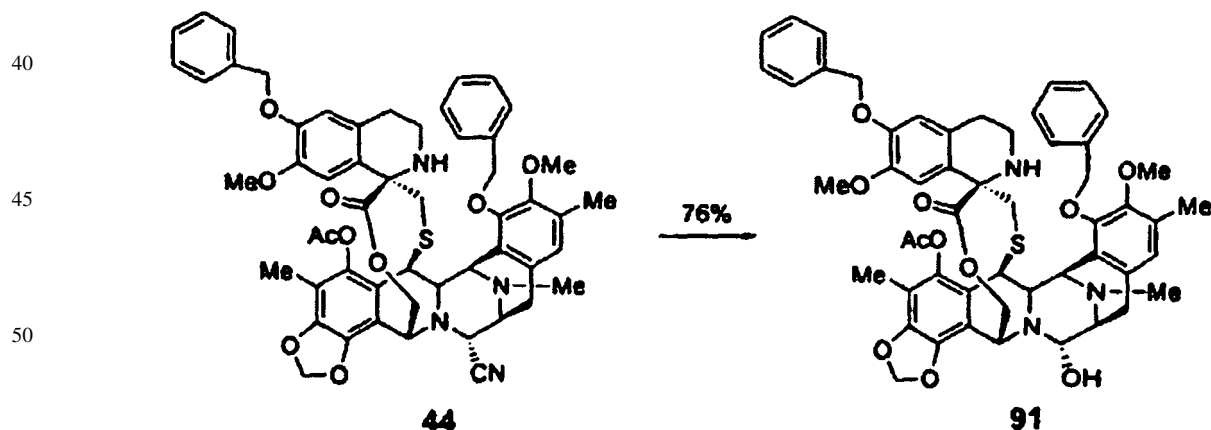


Se obtuvo el compuesto 90 usando el método H.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,79 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 6,16-5,92 (m, 2H); 5,97 (dd, 2H); 5,45 (dd, 1H); 5,31 (dd, 1H); 5,24 (dd, 1H); 5,50 (dd, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,80 (s, 1H); 4,78 (dd, 1H); 4,49 (d, 2H); 4,30 (s, 1H); 4,35 (dd, 1H); 4,11 (d, 1H); 4,04 (dd, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,59 (s, 3H); 3,59-3,58 (m, 1H); 3,24-3,18 (m, 1H); 3,18-3,09 (m, 1H); 2,90-2,88 (m, 2H); 2,88-2,78 (m, 1H); 2,68-2,58 (m, 1H); 2,52-2,44 (m, 1H); 2,37-2,12 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,02 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₅H₅₁N₃O₁₁S: 841,3 encontrado (M-H₂O+H⁺): 824,3.

Ejemplo 78



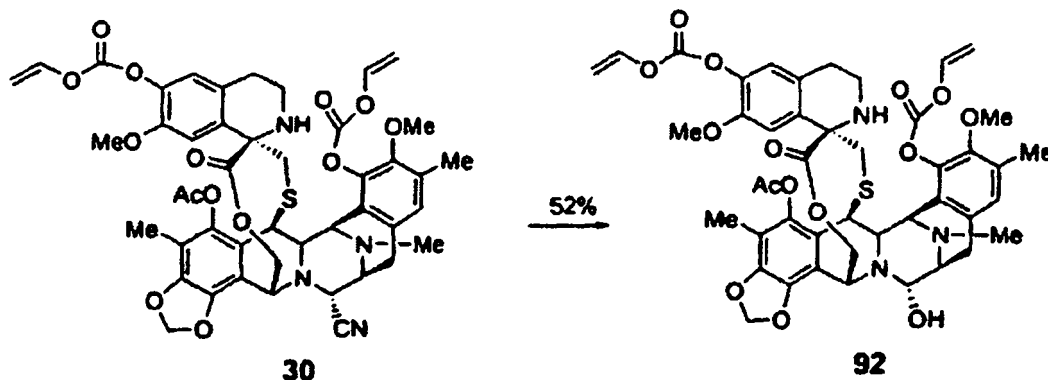
Se obtuvo el compuesto 91 usando el método H.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,48-7,25 (m, 10H); 6,82 (s, 1H); 6,48 (s, 1H); 6,41 (s, 1H); 5,98 (dd, 2H); 5,32 (d, 1H); 5,12 (d, 1H); 5,02 (s, 2H); 4,84 (d, 1H); 4,80 (s, 1H); 4,48 (d, 1H); 4,45 (s, 1H); 4,50-4,00 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,61-3,57 (m, 1H); 3,60 (s, 3H); 3,24-3,18 (m, 1H); 3,18-3,09 (m, 1H); 2,88-2,84 (m, 2H); 2,86-2,78 (m, 1H); 2,64-2,58 (m, 1H); 2,46-2,40 (m, 1H); 2,36-2,12 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,03 (s, 9H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172,6, 150,5, 149,1, 147,3, 145,4, 141,4, 140,7, 138,4, 137,3, 131,4, 131,3, 128,7, 128,6, 128,5, 128,1, 128,0, 127,9, 127,3, 125,1, 124,9, 122,1, 116,2, 116,1, 113,9, 11,3, 101,8, 82,0, 74,2, 71,0, 64,9, 61,4, 59,8, 58,1, 58,0, 56,2, 55,7, 55,4, 42,4, 42,2, 41,5, 39,8, 29,9, 29,1, 24,3, 20,1, 16,0, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para C₅₃H₅₅N₃O₁₁S: 941,4 encontrado (M-H₂O+H⁺): 924,3.

Ejemplo 79



Se recuperó el compuesto 30 (15%) tras la purificación cromatográfica.

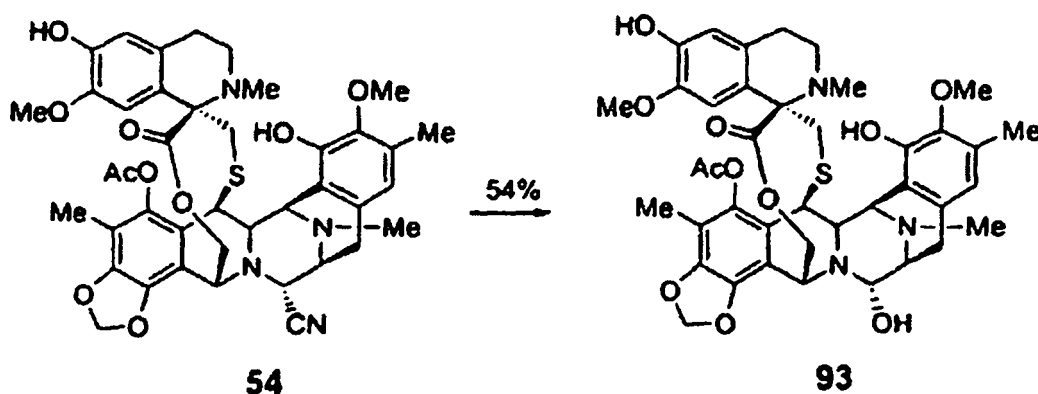
Se obtuvo el compuesto 92 usando el método H.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,17 (dd, 1H); 7,08 (dd, 1H); 6,96 (s, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 5,94 (d, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,99 (dd, 2H); 4,82 (s, 1H); 4,69 (dd, 1H); 4,63 (dd, 1H); 4,50-4,48 (m, 1H); 4,39-4,37 (m, 1H); 4,05 (dd, 1H); 3,84-3,79 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,61-3,59 (m, 1H); 3,58 (s, 3H); 3,29-3,26 (m, 1H); 3,18-3,09 (m, 1H); 2,93-2,80 (m, 3H); 2,70-2,47 (m, 2H); 2,53 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,30-2,24 (m, 1H); 2,15 (s, 3H); 2,04 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172,1, 168,8, 151,0, 150,8, 148,4, 147,9, 145,5, 143,8, 143,1, 142,9, 141,5, 140,8, 138,5, 133,5, 131,8, 129,0, 128,1, 124,2, 122,1, 121,6, 115,8, 112,8, 112,2, 102,0, 98,7, 82,0, 65,3, 61,6, 60,6, 57,8, 56,2, 56,0, 55,3, 42,5, 41,5, 39,7, 29,9, 28,9, 24,1, 20,4, 15,9, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₅H₄₇N₃O₁₅S: 901,2 encontrado (M-H₂O+H⁺): 884,3.

Ejemplo 80



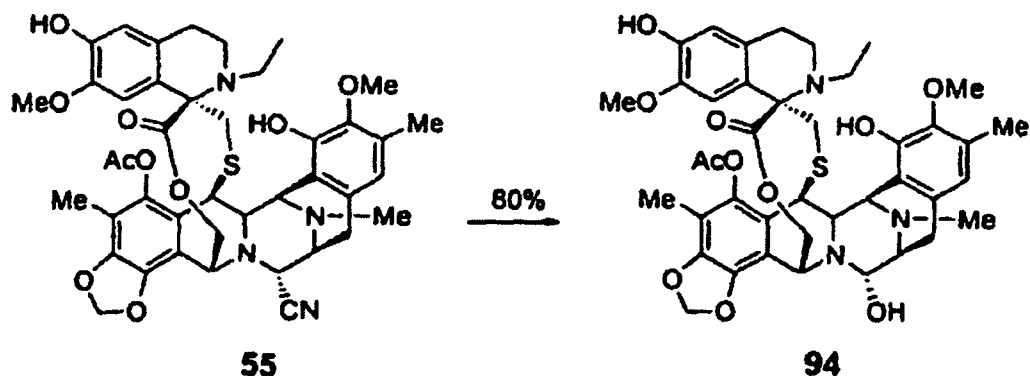
Se obtuvo el compuesto 93 usando el método H.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,47 (s, 1H); 6,44 (s, 1H); 6,19 (s, 1H); 5,98 (dd, 2H); 5,70 (pa, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,83 (d, 1H); 4,48 (pa, 1H); 4,42 (d, 1H); 4,14 (dd, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,78 (dd, 1H); 3,58 (d, 1H); 3,53 (s, 3H); 3,23-3,20 (m, 2H); 2,91-2,70 (m, 2H); 2,63-2,47 (m, 5H); 2,30 (s, 3H); 2,23 (s, 6H); 2,15 (s, 3H); 2,01 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168,7, 147,4, 145,4, 144,4, 144,1, 142,6, 141,7, 140,8, 131,3, 129,6, 129,1, 127,1, 122,1, 121,3, 118,0, 116,1, 113,8, 111,6, 110,5, 101,7, 83,2, 71,2, 62,5, 60,1, 59,2, 57,7, 55,3, 54,9, 49,0, 43,1, 42,1, 41,6, 38,9, 28,5, 24,8, 20,3, 15,6, 9,7.

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₀H₄₅N₃O₁₁S: 775,3, encontrado (M+H⁺): 776,1.

Ejemplo 81

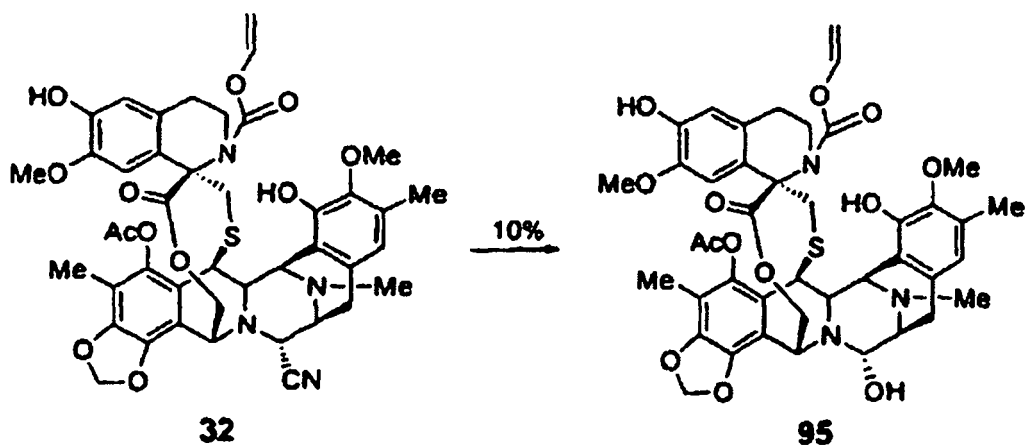


Se obtuvo el compuesto 94 usando el método H.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,48 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,98 (d, 2H), 5,69 (sa, 1H), 4,99 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,50-4,44 (m, 2H), 4,17-4,12 (m, 1H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,26-3,22 (m, 1H), 3,02-2,42 (m, 6H), 2,37-2,02 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 0,88 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₁H₄₇N₃O₁₁S: 789,3, encontrado (M-H₂O+H₊): 772,3.

Ejemplo 82



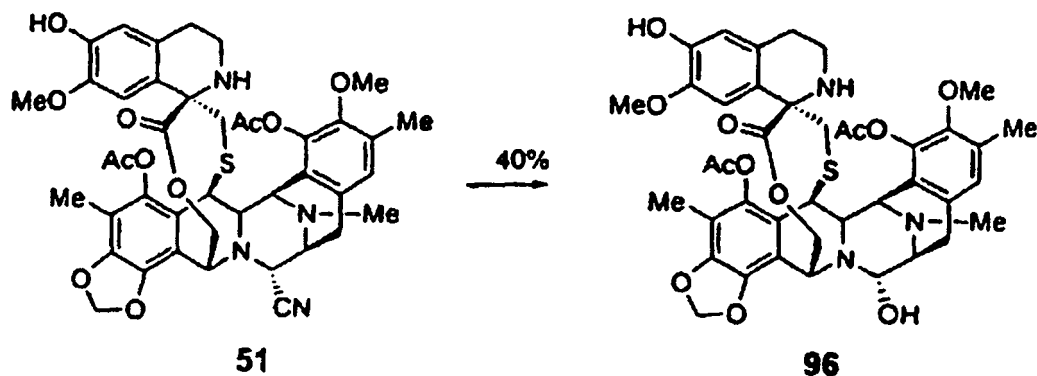
Se recuperó el compuesto 32 tras la purificación cromatográfica (15%).

Se obtuvo el compuesto 95 usando el método H.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,05 (dd, 1H); 6,48 (s, 1H); 6,46 (s, 1H); 6,15 (s, 1H); 6,03 (s, 1H); 5,92 (s, 1H); 5,73 (s, 1H); 4,91 (dd, 1H); 4,83 (s, 1H); 4,72 (dd, 1H); 4,45-4,48 (m, 3H); 4,13 (d, 1H); 4,01-3,94 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,71-3,66 (m, 2H); 3,59 (s, 3H); 3,23-3,20 (m, 3H); 2,83-2,81 (m, 2H); 2,72-2,62 (m, 1H); 2,54-2,42 (m, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 2,02 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₂H₄₅N₃O₁₃S: 831,3, encontrado (M-H₂O+H⁺): 814,2.

Ejemplo 83

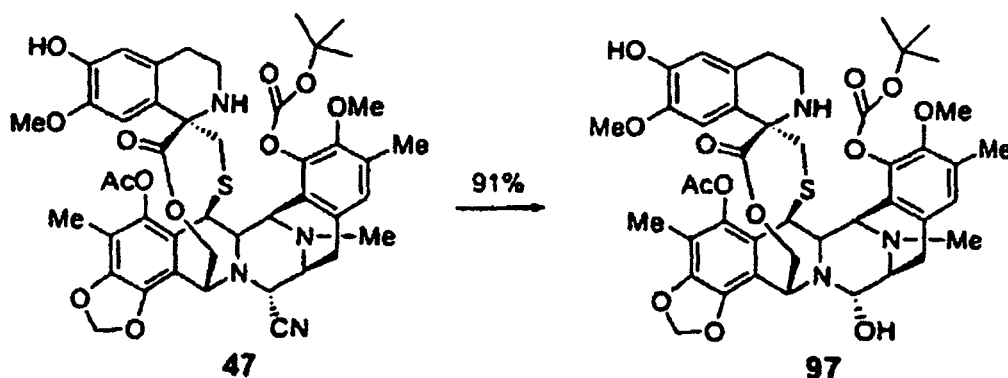


Se obtuvo el compuesto 96 usando el método H.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,00 (sa, 1 H), 6,49 (s, 1H), 6,42 (sa, 1H), 6,00 (dd, 2H), 5,40 (sa, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,84-3,69 (m, 4H), 3,84-3,50 (m, 5H), 3,50 (s, 3H), 3,24-2,57 (m, 7H), 2,42-2,13 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$: 803,3 encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 804.

Ejemplo 84



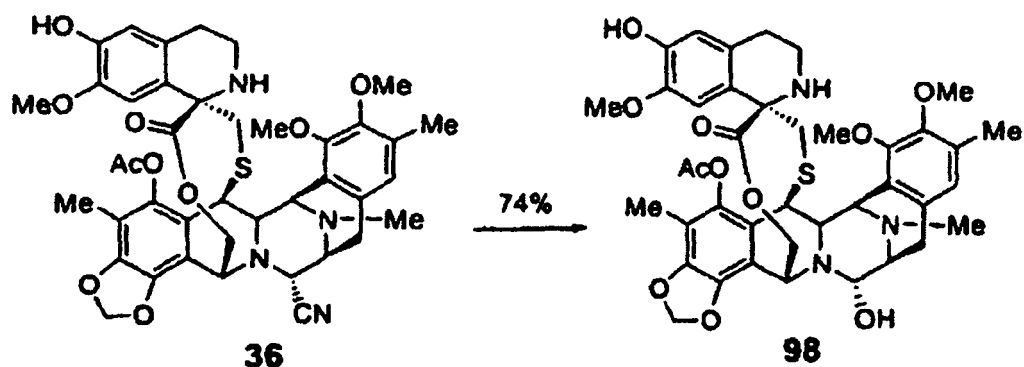
Se obtuvo el compuesto 97 usando el método H.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,93 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,42 (s, 1H); 5,98 (dd, 2H); 5,13 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,50 (d, 1H); 4,36 (s, 1H); 4,05 (dd, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,62-3,58 (m, 1H); 3,61 (s, 3H); 3,27-3,24 (m, 1H); 3,18-3,06 (m, 1H); 2,91-2,89 (m, 2H); 2,86-2,78 (m, 1H); 2,68-2,56 (m, 1H); 2,52-2,44 (m, 1H); 2,33-2,12 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,53 (s, 9H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,6, 151,4, 148,1, 145,4, 144,6, 144,4, 144,2, 141,5, 140,0, 131,4, 131,3, 129,4, 127,3, 126,1, 124,4, 122,1, 116,0, 114,2, 110,0, 101,8, 83,2, 82,0, 65,1, 61,4, 60,2, 57,9, 56,3, 56,1, 55,3, 42,4, 41,3, 39,8, 32,1, 30,6, 29,9, 29,5, 29,0, 27,8, 24,1, 22,8, 20,3, 15,5, 14,2, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_{13}\text{S}$: 861,2 encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 844,2.

Ejemplo 85



Se recuperó el compuesto **36** (11%) tras la purificación cromatográfica.

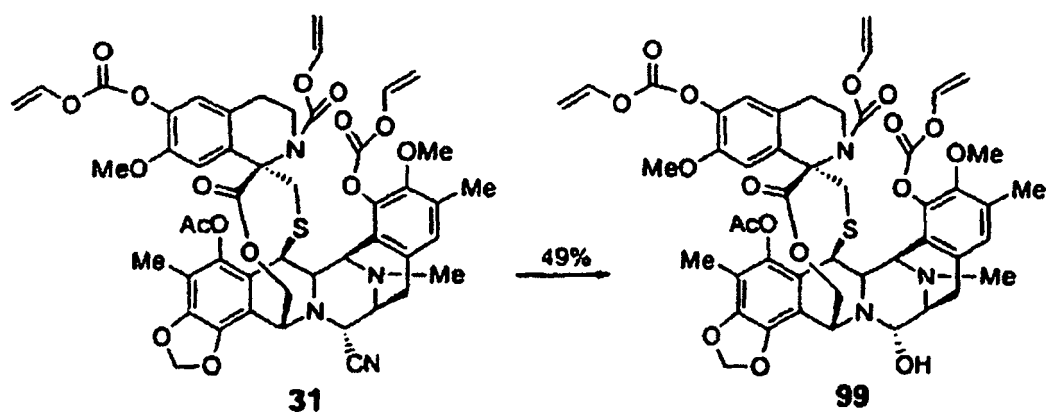
Se obtuvo el compuesto **98** usando el método H.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,77 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,98 (dd, 2H), 5,40 (pa, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,49 (sa, 1H), 4,37 (pa, 1H), 4,11 (d, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,58-3,56 (m, 1H), 3,23-3,21 (m, 1H), 3,16-3,09 (m, 1H), 2,95-2,79 (m, 3H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,34-2,13 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,5, 168,1, 151,6, 148,5, 145,1, 144,4, 144,2, 141,2, 140,5, 131,2, 131,0, 129,1, 126,0, 124,5, 124,2, 122,0, 115,9, 114,0, 109,8, 101,6, 81,7, 64,8, 61,1, 60,0, 59,4, 57,8, 57,7, 56,0, 55,1, 55,1, 42,2, 42,2, 41,5, 39,6, 28,8, 24,1, 20,2, 15,8, 9,6.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 775,8 encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 758,7.

Ejemplo 86

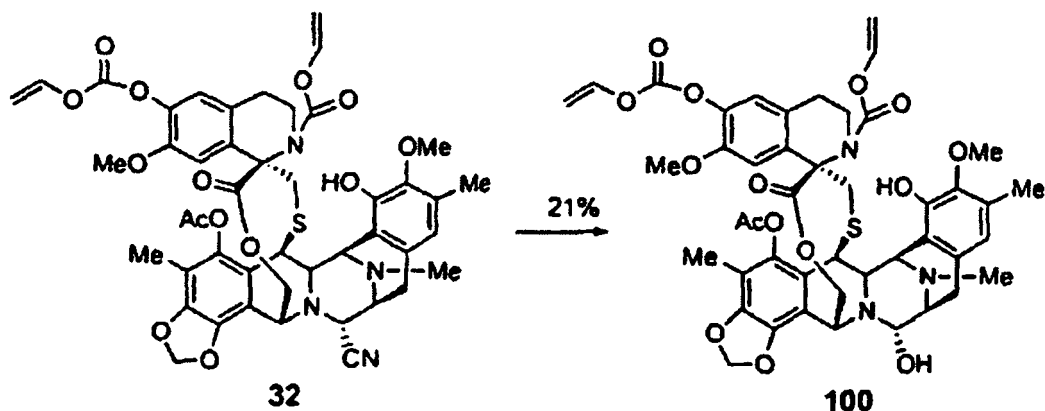


Se obtuvo el compuesto **99** usando el método H.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (dd, 1H); 7,08 (dd, 1H); 7,04 (dd, 1H); 6,87 (s, 1H); 6,73 (s, 1H); 6,31 (s, 1H); 6,04 (d, 1H); 5,91 (d, 1H); 5,01 (dd, 1H); 4,99 (dd, 1H); 4,92 (d, 1H); 4,83 (s, 1H); 4,75 (d, 1H); 4,69-4,63 (m, 2H); 4,45-4,42 (m, 2H); 4,01-3,96 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,81-3,89 (m, 1H); 3,60-3,57 (m, 1H); 3,55 (s, 3H); 3,37-3,25 (m, 2H); 2,90-2,87 (m, 2H); 2,77-2,67 (m, 1H); 2,53-2,28 (m, 3H); 2,41 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 2,03 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{48}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_{17}\text{S}$: 971,2 encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 954,3.

Ejemplo 87

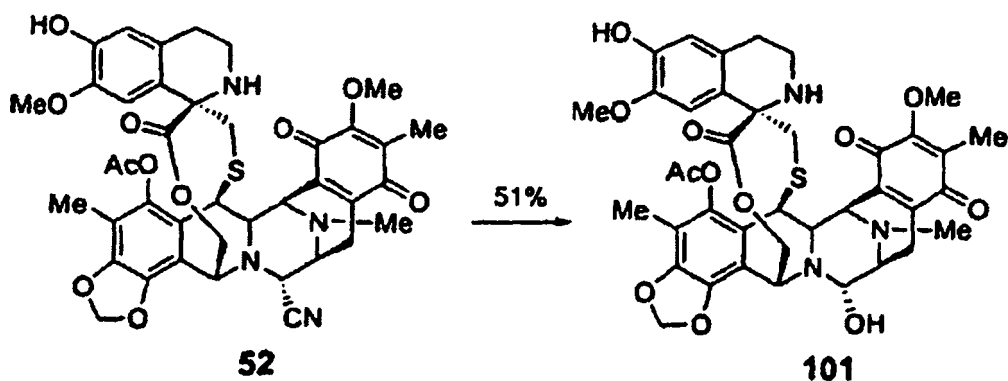


Se obtuvo el compuesto 100 usando el método H.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,08 (dd, 1H); 7,04 (dd, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,34 (s, 1H); 6,04 (s, 1H); 5,91 (s, 1H); 5,73 (s, 1H); 5,00 (dd, 1H); 4,93 (dd, 1H); 4,83 (s, 1H); 4,73 (d, 1H); 4,64 (dd, 1H); 4,51 (s, 1H); 4,44-4,40 (m, 2H); 4,14 (d, 1H); 4,07-4,01 (m, 1H); 3,96 (dd, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,58-3,49 (m, 2H); 3,55 (s, 3H); 3,35-3,20 (m, 2H); 2,81 (d, 2H); 2,76-2,66 (m, 1H); 2,56-2,46 (m, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 2,01 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{45}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_{15}\text{S}$: 901,9 encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 884,2.

Ejemplo 88



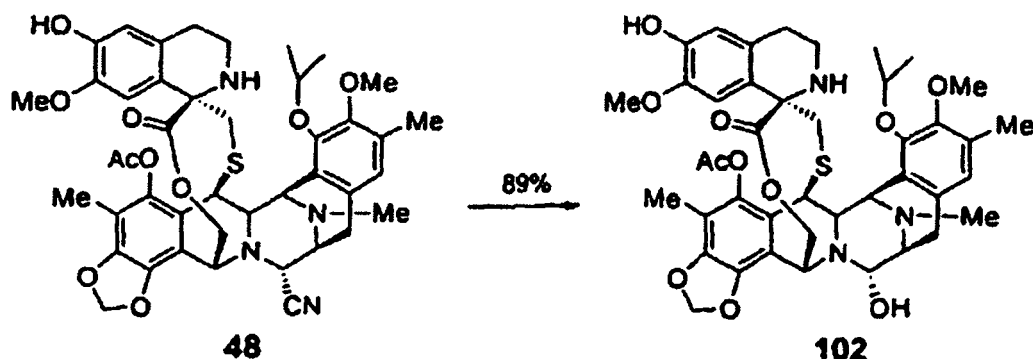
Se recuperó el compuesto 52 (19%) tras la purificación cromatográfica.

Se obtuvo el compuesto 101 usando el método H.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,48 (s, 1H); 6,44 (s, 1H); 6,03 (d, 1H); 5,93 (d, 1H); 5,39 (s, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,72 (s, 1H); 4,41-4,39 (m, 2H); 4,11-3,99 (m, 3H); 4,10 (s, 3H); 3,64-3,61 (m, 1H); 3,61 (s, 3H); 3,26-3,06 (m, 3H); 2,81-2,29 (m, 8H); 2,23 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,05 (s, 3H); 2,03 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$: 775,2 encontrado ($\text{M}+\text{Na}^+$): 798,2.

Ejemplo 89



Se obtuvo el compuesto 102 usando el método H.

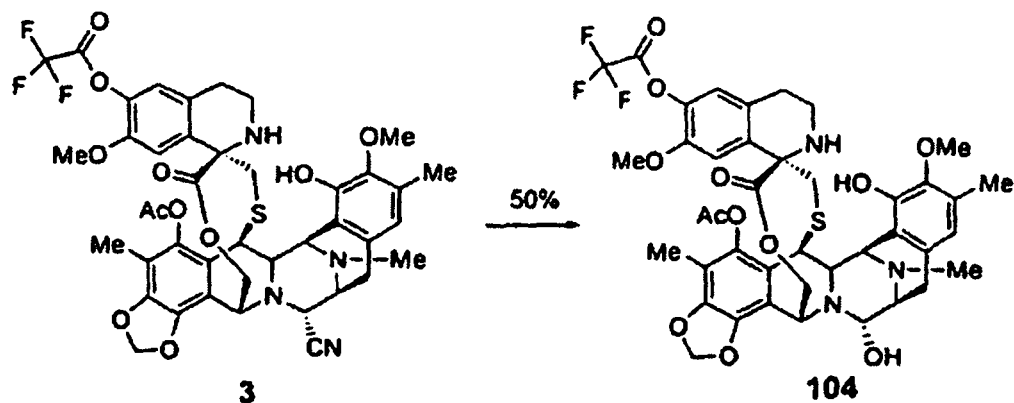
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,77 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,01 (d, 1H), 5,94 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,89-4,80 (m, 1H); 4,80 (s, 1H), 4,48 (d, 1H); 4,42 (s, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,55 (d, 1H), 3,20 (s, 1H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,80-2,76 (m, 1H), 2,64-2,47 (m, 2H); 2,32-2,12 (m, 2H); 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); 1,45 (d, 3H); 1,14 (d, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,7, 168,5, 149,3, 148,8, 145,2, 144,6, 144,4, 141,3, 140,7, 135,8, 131,1, 129,2, 128,6, 126,3, 124,3, 116,1, 114,2, 109,9, 101,8, 81,9, 73,3, 64,9, 61,2, 59,1, 58,2, 58,1, 56,2, 55,3, 42,2, 42,1, 41,7, 39,6, 31,8, 29,9, 29,0, 24,2, 23,8, 22,8, 20,5, 16,0, 14,3, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 803,4 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 804,4.

Ejemplo 90

Método I: a una disolución d 5 equivalentes de CuBr . Tras 24 h se extinguió la reacción con NaHCO_3 , se diluyó y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 . La cromatografía da el compuesto 104 puro (50%).



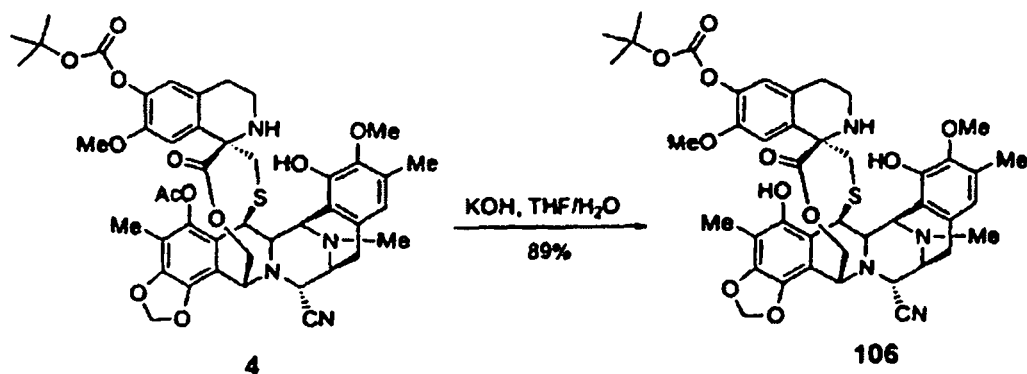
Se obtuvo el compuesto 104 usando el método I.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,47 (s, 2H); 6,45 (s, 1H); 5,98 (dd, 2H); 5,68 (s, 1H); 4,87 (s, 1H); 4,77 (d, 1H); 4,57 (s, 1H); 4,45 (d, 1H); 4,15 (d, 1H); 4,05 (dd, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,64 (d, 1H); 3,58 (s, 3H); 3,25-3,20 (m, 2H); 2,80-2,82 (m, 3H); 2,67-2,63 (m, 2H); 2,52-2,44 (m, 1H); 2,32-2,12 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 2,02 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,0, 168,9, 148,3, 147,6, 145,1, 141,2, 140,4, 139,1, 138,4, 131,4, 130,8, 128,7, 128,6, 122,9, 122,3, 121,6, 120,9, 120,6, 115,8, 111,7, 101,6, 82,0, 64,9, 61,4, 60,3, 57,8, 57,6, 55,9, 55,0, 54,9, 42,1, 41,3, 39,5, 29,6, 24,0, 20,5, 15,7, 9,6.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$: 857,8 encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 840,2.

Ejemplo 91



A una disolución de compuesto **4** en THF/H₂O 3:1 (0,027 M) se añadieron 15 equivalentes de KOH. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h. Tras este tiempo se extinguió la reacción con NaCl o disolución acuosa diluida de HCl, se extrajo con CH₂Cl₂. Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄. La cromatografía da el compuesto **106** puro.

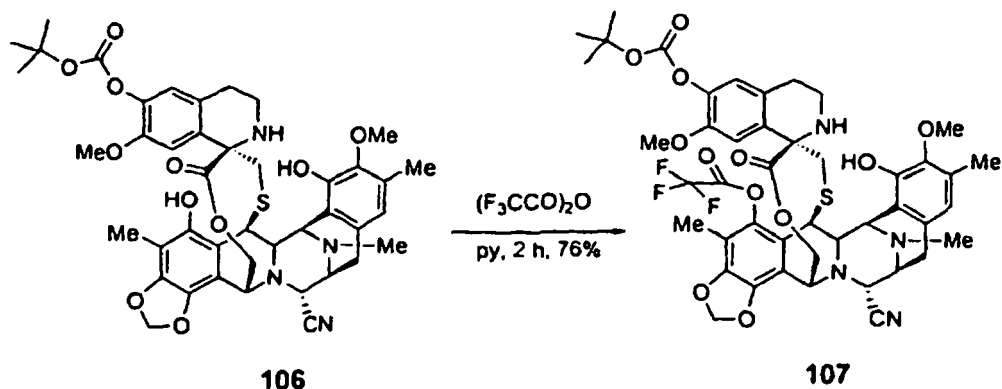
106. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,70 (s, 1H); 6,61 (s, 1H); 6,53 (s, 1H); 5,92 (dd, 2H); 5,84 (s, 1H); 5,41 (s, 1H); 4,97 (d, 1H); 4,48 (d, 1H); 4,34 (s, 1H); 4,31 (dd, 1H); 4,16 (d, 1H); 4,03 (dd, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,59 (d, 1H); 3,55 (s, 3H); 3,43-3,40 (m, 1H); 3,18-3,08 (m, 1H); 2,95-2,93 (m, 2H); 2,81-2,75 (m, 1H); 2,69-2,58 (m, 1H); 2,45-2,24 (m, 2H); 2,34 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 1,50 (s, 9H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 171,7, 148,6, 148,0, 146,2, 146,0, 143,1, 139,0, 136,1, 132,4, 130,7, 129,4, 128,7, 122,4, 122,7, 118,2, 118,1, 113,1, 111,6, 101,2, 83,5, 64,4, 60,9, 60,7, 60,4, 59,8, 59,3, 55,2, 54,7, 54,6, 51,7, 43,1, 41,5, 39,5, 30,1, 29,8, 29,7, 28,6, 27,6, 25,5, 24,2, 15,9, 8,7.

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₃H₄₈N₄O₁₁S: 828,9 encontrado (M+H⁺): 829,3.

Ejemplo 92

Método A: a una disolución de 1 equivalente de compuesto **106** en CH₂Cl₂ (0,032 M) bajo argón se añadieron 2 equivalentes del anhídrido y 2 equivalentes de piridina. Se siguió la reacción mediante CCF y se extinguió con NaHCO₃, se extrajo con CH₂Cl₂ y se secaron las fases orgánicas con Na₂SO₄. La cromatografía ultrarrápida da compuestos puros.

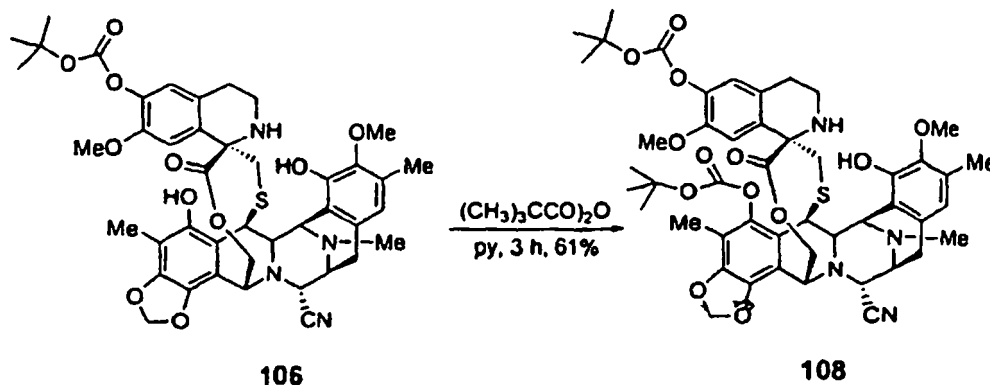


Se obtuvo el compuesto **107** usando el método A. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,70 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,04 (dd, 2H); 5,69 (s, 1H); 5,02 (d, 1H); 4,58 (s, 1H); 4,34 (s, 1H); 4,29 (dd, 1H); 4,21 (d, 1H); 4,13 (dd, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,59 (s, 3H); 3,50 (dd, 1H); 3,44-3,41 (m, 1H); 3,19-3,10 (m, 1H); 2,94 (d, 2H); 2,81-2,73 (m, 1H); 2,69-2,58 (m, 1H); 2,54-2,46 (m, 1H); 2,34-2,04 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 1,50 (s, 9H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172,0, 168,0, 157,9, 151,7, 149,0, 148,2, 145,8, 143,4, 141,4, 139,4, 130,7, 122,7, 120,7, 118,1, 117,8, 114,7, 113,1, 112,0, 102,5, 97,6, 83,7, 64,7, 61,3, 60,4, 60,0, 59,4, 55,7, 54,8, 54,6, 41,8, 41,7, 39,6, 32,1, 29,9, 29,5, 27,8, 24,1, 20,8, 16,0, 14,3, 9,4.

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₅H₄₇F₃N₄O₁₂S: 924,3 encontrado (M+H⁺): 925,3.

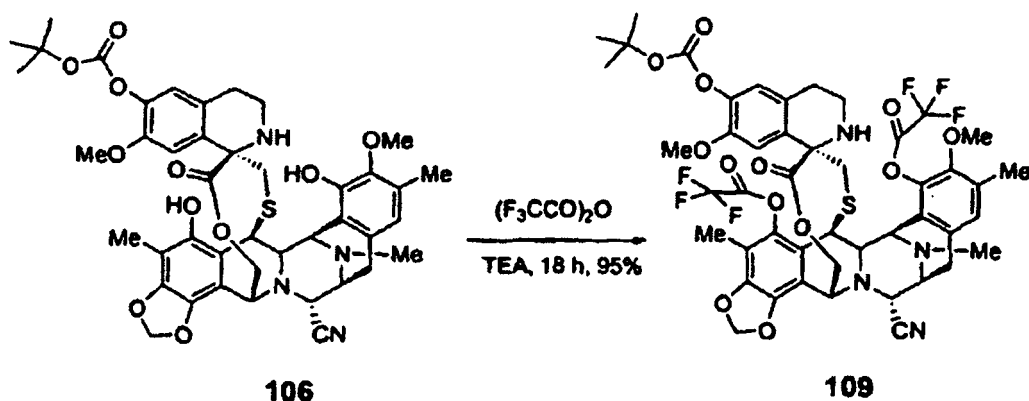
Ejemplo 93



Se obtuvo el compuesto 108 usando el método A. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,69 (s, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,03 (d, 1H); 5,96 (d, 1H); 5,69 (s, 1H); 5,00 (d, 1H); 4,68 (s, 1H); 4,29-4,27 (m, 2H); 4,16-4,09 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,59 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,41 (s, 1H); 3,15-3,06 (m, 1H); 2,98-2,94 (m, 2H); 2,80-2,74 (m, 1H); 2,69-2,59 (m, 1H); 2,50-2,45 (m, 1H); 2,37-2,21 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 1,51 (s, 9H); 1,47 (s, 9H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{N}_{54}\text{O}_{13}\text{S}$: 928,4 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 929,3.

Ejemplo 94



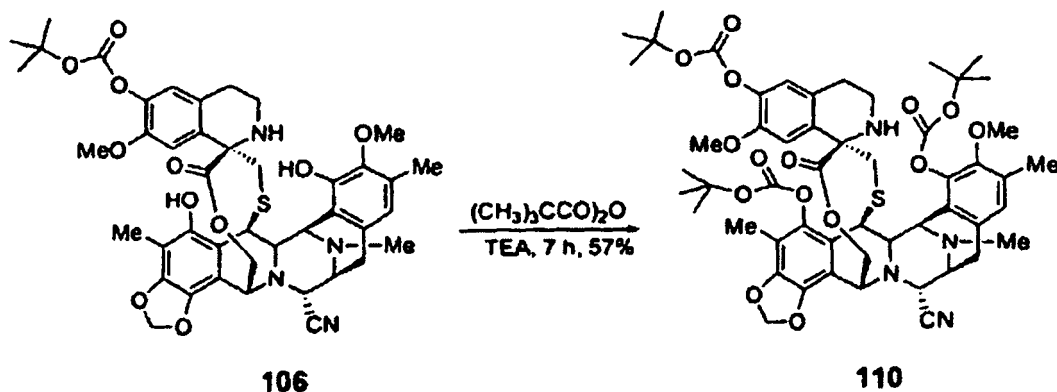
Si la reacción de acilación del compuesto 106 se realiza con TEA (10 equivalentes) como base en lugar de piridina, se obtiene el compuesto 109 (método A).

109. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,89 (s, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,18 (s, 1H); 6,16 (d, 1H); 6,04 (d, 1H); 4,76 (d, 1H); 4,54 (s, 1H); 4,41 (s, 1H); 4,12 (d, 1H); 4,08 (dd, 1H); 3,79-3,70 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,57 (d, 1H); 3,55 (s, 3H); 3,47 (d, 1H); 3,29 (d, 1H); 2,97 (d, 2H); 2,73-2,68 (m, 2H); 2,54 (d, 1H); 2,26 (s, 3H); 2,24-2,12 (m, 1H); 2,08 (s, 3H); 2,05 (s, 3H); 1,51 (s, 9H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 167,0, 151,5, 149,8, 147,4, 146,2, 142,1, 141,9, 139,8, 139,7, 132,8, 132,6, 131,1, 129,2, 126,7, 123,3, 122,7, 121,5, 117,9, 114,4, 112,4, 111,3, 102,8, 84,1, 71,5, 62,0, 60,6, 60,3, 59,6, 55,4, 54,5, 42,7, 42,2, 41,8, 39,0, 29,0, 27,7, 24,4, 15,8, 9,6.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{47}\text{H}_{46}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_{13}\text{S}$: 1020,2 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 1021,3.

Ejemplo 95



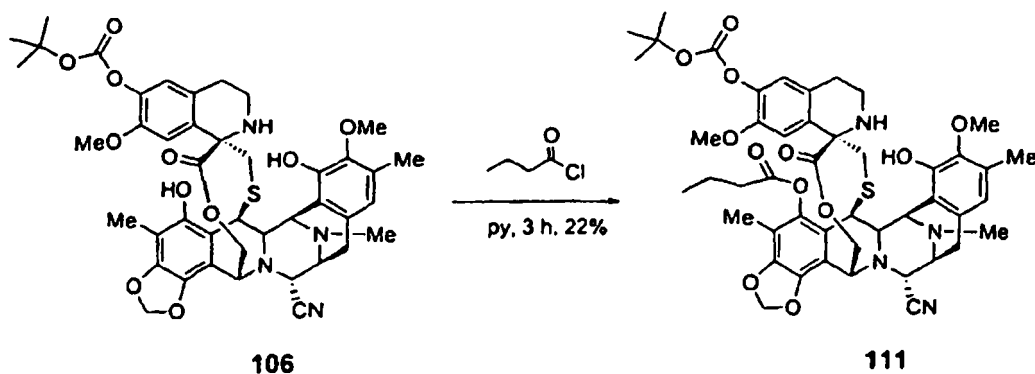
Se realiza la reacción con 6 equivalentes de anhídrido y 9 equivalentes de base (método A). También se obtienen cantidades minoritarias del compuesto 110 cuando la reacción de acilación se realiza con piridina como base y el compuesto 108 es el producto principal.

110. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,92 (s, 1H); 6,69 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,03 (d, 1H); 5,96 (d, 1H); 4,99 (d, 1H); 4,64 (s, 1H); 4,27 (s, 2H); 4,13 (s, 1H); 4,12 (dd, 1H); 3,97 (d, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,59 (s, 3H); 3,53 (d, 1H); 3,43-3,41 (m, 1H); 3,15-3,05 (m, 1H); 2,97-2,95 (m, 2H); 2,80-2,74 (m, 1H); 2,70-2,60 (m, 1H); 2,50-2,45 (m, 1H); 2,37-2,18 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); 1,53 (s, 9H); 1,51 (s, 9H); 1,48 (s, 9H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{53}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_{15}\text{S}$: 1028,4 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 1029,3.

Ejemplo 96

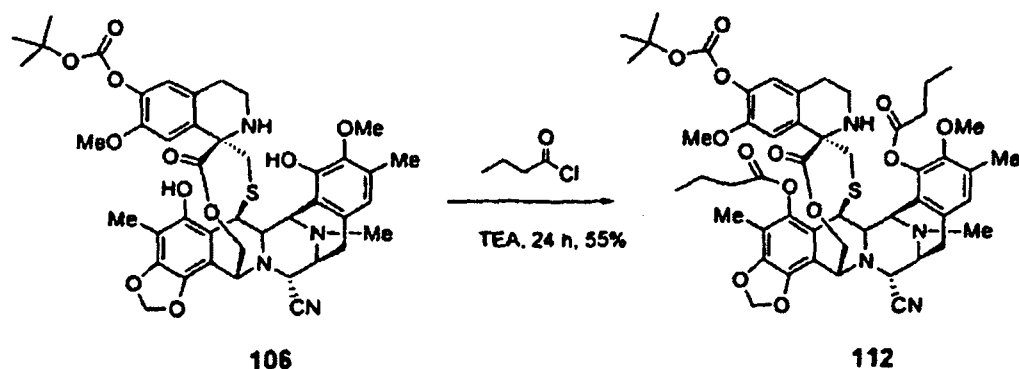
Método D: a una disolución de 1 equivalente de compuesto 106 en CH_2Cl_2 (0,032 M) bajo argón a temperatura ambiente se añadieron 2 equivalentes de base y 2 equivalentes de cloruro de ácido. Se siguió la reacción mediante CCF y se extinguió con NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 y se secaron las fases orgánicas con Na_2SO_4 . La cromatografía ultrarrápida da compuestos puros.



Se obtuvo el compuesto 111 usando el método B. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,68 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,56 (s, 1H); 6,00 (dd, 2H); 5,67 (s, 1H); 5,00 (d, 1H); 4,58 (s, 1H); 4,36 (s, 1H); 4,27 (dd, 1H); 4,19 (d, 1H); 4,12 (dd, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,59 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,43-3,40 (m, 1H); 3,17-3,08 (m, 1H); 2,92 (d, 2H); 2,86-2,78 (m, 1H); 2,72-2,60 (m, 1H); 2,52-2,44 (m, 1H); 2,50 (t, 2H); 2,34-2,04 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 1,82-1,67 (m, 2H); 1,50 (s, 9H); 1,00 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{47}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 898,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 899,3.

Ejemplo 97



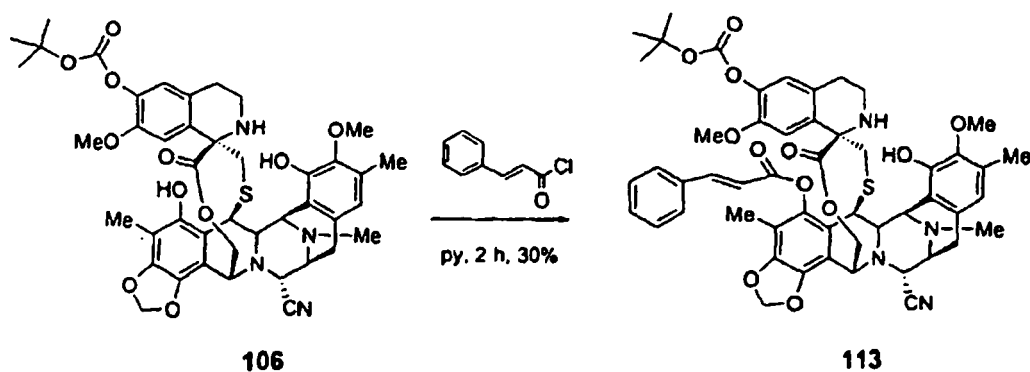
También se aísla el compuesto 111 como un componente minoritario en estas condiciones de reacción (10 equivalentes de cloruro de butirilo y 10 equivalentes de TEA).

Se obtuvo el compuesto 112 usando el método B. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,93 (s, 1H); 6,69 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 6,05 (s, 1H); 5,97 (s, 1H); 4,99 (d, 1H); 4,54 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,16 (d, 1H); 4,07 (dd, 1H); 3,79 (d, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,69-3,31 (m, 1H); 3,58 (s, 3H); 3,52 (d, 1H); 3,43 (s, 1H); 3,18-3,08 (m, 1H); 2,98 (d, 2H); 2,85-2,79 (m, 1H); 2,68-2,44 (m, 2H); 2,60 (t, 2H); 2,55 (t, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,89-1,74 (m, 4H); 1,50 (s, 9H); 1,08 (t, 3H); 1,01 (t, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,1, 171,3, 151,8, 148,8, 148,2, 145,7, 143,9, 141,5, 140,3, 139,1, 132,4, 131,7, 130,9, 128,8, 127,4, 124,6, 122,4, 120,8, 119,9, 118,1, 114,0, 112,0, 105,0, 102,2, 83,7, 61,2, 60,3, 59,9, 59,6, 56,1, 55,4, 54,5, 42,6, 42,2, 41,8, 39,8, 36,3, 36,0, 29,9, 28,7, 27,8, 24,3, 18,9, 18,5, 16,0, 14,1, 14,0, 10,0.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{51}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{S}$: 968,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 969,3.

Ejemplo 98

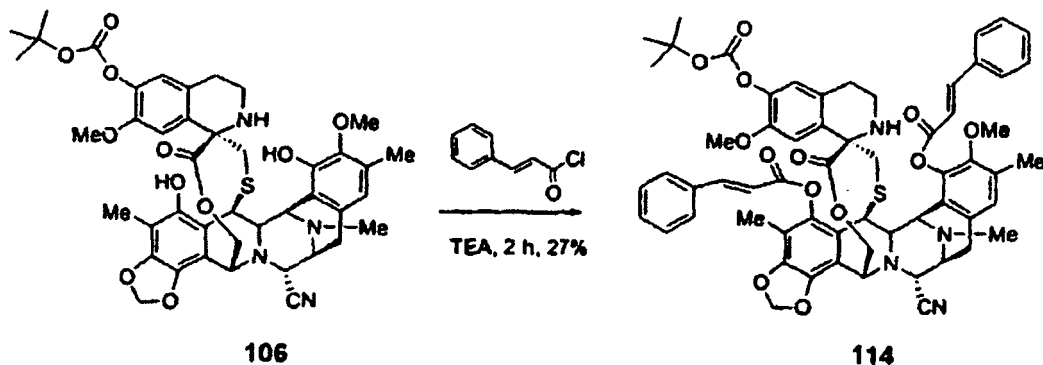


Se obtuvo el compuesto 113 usando el método B. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (d, 1H); 7,62-7,58 (m, 2H); 7,47-7,44 (m, 3H); 6,70 (s, 1H); 6,59 (d, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 6,03 (dd, 2H); 5,42 (s, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,58 (s, 1H); 4,36 (s, 1H); 4,26 (dd, 1H); 4,19 (d, 1H); 4,12 (dd, 1H); 3,61 (s, 3H); 3,55 (d, 1H); 3,46 (s, 3H); 3,43-3,40 (m, 1H); 3,16-3,08 (m, 1H); 2,92 (d, 2H); 2,86-2,78 (m, 1H); 2,72-2,60 (m, 1H); 2,52-2,44 (m, 1H); 2,34-2,04 (m, 2H); 2,47 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 1,50 (s, 9H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,2, 151,8, 148,8, 147,9, 145,6, 143,2, 141,3, 141,6, 140,4, 139,1, 134,4, 132,6, 131,0, 129,6, 129,3, 129,1, 128,8, 128,4, 122,4, 121,5, 120,7, 118,3, 118,1, 116,8, 114,3, 112,1, 102,1, 83,6, 65,2, 61,4, 60,2, 59,9, 59,5, 55,4, 54,8, 54,7, 42,4, 42,3, 41,8, 39,8, 29,9, 28,7, 27,8, 24,3, 15,9, 10,0.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{52}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 958,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 959,3.

Ejemplo 99

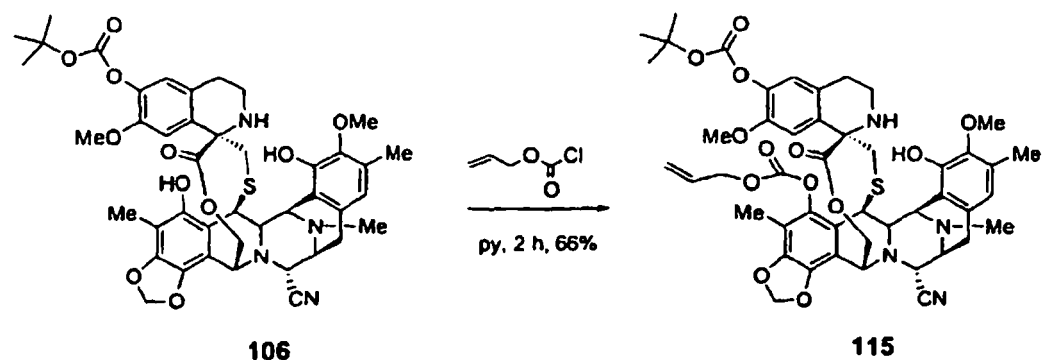


Se obtuvo el compuesto 114 usando el método B. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,85 (d, 2H); 7,55-7,21 (m, 10H); 6,93 (s, 1H); 6,73 (s, 1H); 6,70-6,50 (m, 2H); 6,56 (s, 1H); 6,09 (s, 1H); 5,99 (s, 1H); 5,03 (d, 1H); 4,53 (s, 1H); 4,39 (s, 1H); 4,21 (d, 1H); 4,11 (dd 1H); 3,91 (d, 1H); 3,61 (s, 3H); 3,45 (s, 3H); 3,20-3,11 (m, 1H); 2,99 (d, 2H); 2,74-2,65 (m, 1H); 2,53-2,47 (m, 1H); 2,28 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 1,52 (s, 9H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,1, 164,7, 164,3, 151,8, 148,8, 148,4, 147,5, 147,4, 145,9, 143,5, 141,5, 140,6, 139,1, 134,3, 133,9, 132,4, 131,7, 131,2, 131,0, 130,9, 129,2, 129,1, 128,9, 128,5, 128,3, 127,3, 124,5, 122,5, 121,3, 118,0, 116,6, 116,2, 114,3, 112,0, 102,2, 83,7, 65,4, 61,4, 60,2, 59,7, 59,2, 55,7, 55,3, 54,6, 42,7, 41,8, 39,9, 32,1, 31,8, 29,9, 29,6, 28,8, 27,8, 22,8, 16,0, 14,3, 10,1.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{61}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{S}$: 1088,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 1089,4.

Ejemplo 100

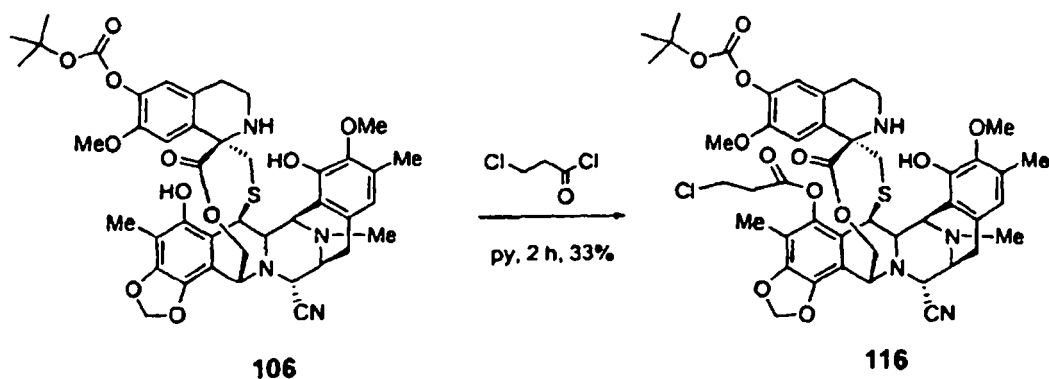


Se obtuvo el compuesto 115 usando el método B. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,69 (s, 1H); 6,58 (s, 2H); 6,04 (d, 1H); 5,99 (d, 1H); 5,96-5,85 (m, 1H); 5,71 (s, 1H); 5,38 (dd, 1H); 5,27 (dd, 1H); 5,00 (d, 1H); 4,67 (s, 1H); 4,64-4,61 (m, 2H); 4,30 (s, 1H); 4,28 (dd, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,11 (dd, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,41 (s, 1H); 3,16-3,08 (m, 1H); 2,93 (d, 2H); 2,81-2,74 (m, 1H); 2,69-2,59 (m, 1H); 2,51-2,45 (m, 1H); 2,39 (d, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,21-2,16 (m, 1H); 2,19 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); 1,50 (s, 9H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,3, 15,5, 151,8, 148,7, 148,1, 145,6, 143,2, 141,4, 140,5, 139,1, 132,7, 131,4, 130,9, 129,5, 128,8, 122,5, 121,5, 120,7, 119,1, 118,3, 118,2, 114,2, 113,5, 112,0, 102,2, 83,7, 69,4, 64,9, 61,3, 60,5, 60,2, 59,8, 55,4, 54,9, 54,8, 42,6, 41,8, 41,7, 39,7, 29,9, 28,8, 27,8, 24,3, 16,0, 9,5.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{47}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{S}$: 912,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 913,3.

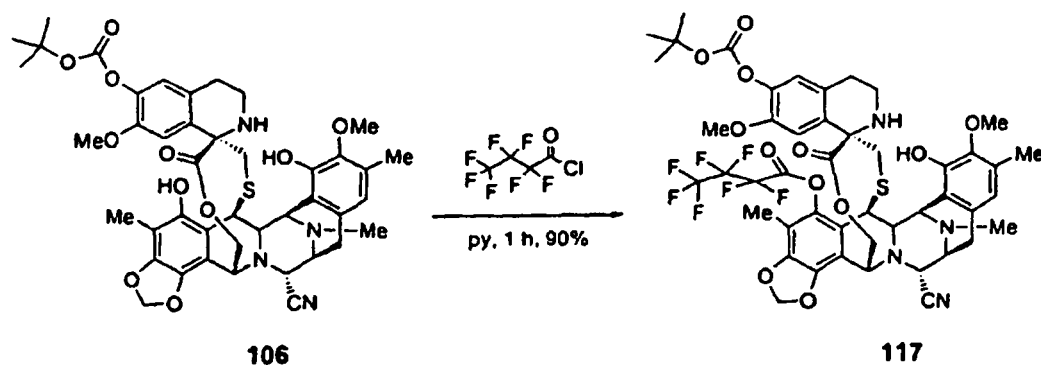
Ejemplo 101



Se obtuvo el compuesto 116 usando el método B. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,69 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,56 (s, 1H); 6,05 (d, 1H); 5,98 (d, 1H); 5,74 (s, 1H); 5,00 (d, 1H); 4,52 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,27 (d, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,09 (dd, 1H); 3,84 (ddd, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,41 (s, 1H); 3,12-3,02 (m, 1H); 3,04 (t, 2H); 2,93 (d, 2H); 2,81-2,75 (m, 1H); 2,69-2,58 (m, 1H); 2,50-2,44 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,50 (s, 9H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{ClN}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 918,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 919,7,

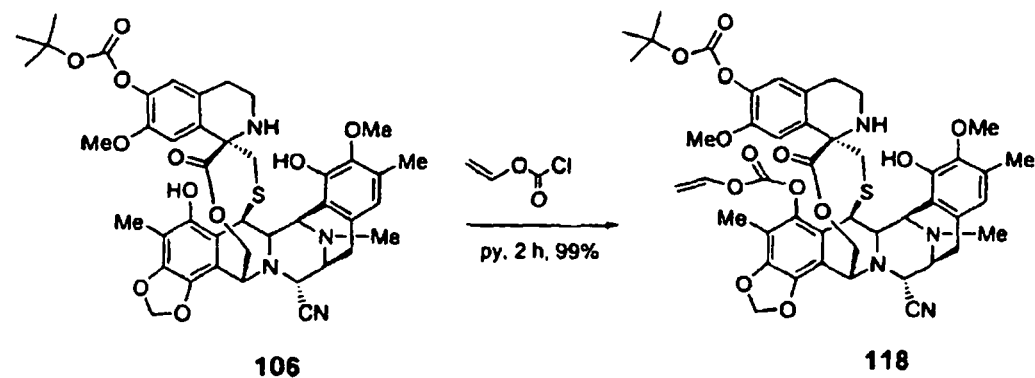
Ejemplo 102



Se obtuvo el compuesto 117 usando el método B. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 6,11 (d, 1H); 6,04 (d, 1H); 5,67 (s, 1H); 5,02 (d, 1H); 4,46 (s, 1H); 4,33 (s, 2H); 4,29 (d, 1H); 4,20 (s, 1H); 4,11 (dd, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,44 (s, 1H); 3,21-3,11 (m, 1H); 3,05-2,93 (m, 2H); 2,84-2,78 (m, 1H); 2,68-2,60 (m, 1H); 2,52-2,47 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 2,20 (s, 2H); 2,14 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,50 (s, 9H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{47}\text{H}_{47}\text{F}_7\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 1024,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 1025,2.

Ejemplo 103



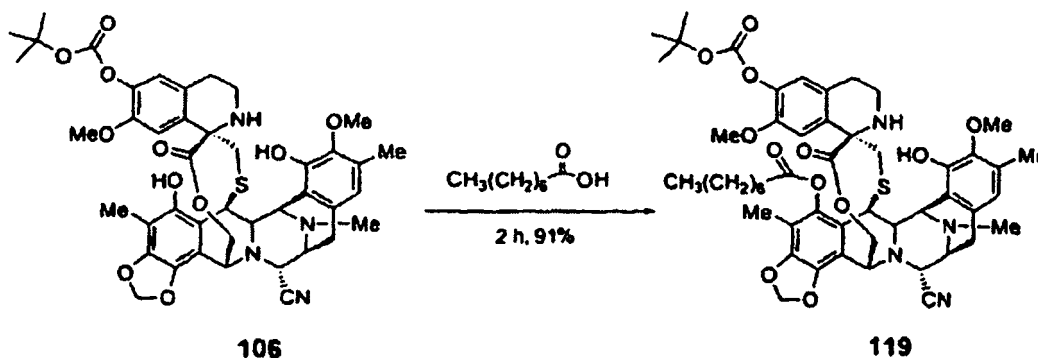
ES 2 291 479 T3

Se obtuvo el compuesto 118 usando el método B ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,98 (dd, 1H); 6,70 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,06 (d, 1H); 5,99 (d, 1H); 5,74 (s, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,98 (dd, 1H); 4,65 (s, 1H); 4,60 (dd, 1H); 4,31 (s, 2H); 4,28 (d, 1H); 4,18 (s, 1H); 4,12 (dd, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,41 (s, 1H); 3,18-3,10 (m, 1H); 2,93 (d, 2H); 2,81-2,74 (m, 1H); 2,68-2,58 (m, 1H); 2,51-2,46 (m, 1H); 2,38 (d, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); 1,50 (s, 9H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{46}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{S}$: 898,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 899,3.

Ejemplo 104

Método C: a una disolución de 1 equivalente de compuesto 106 en CH_2Cl_2 (0,032 M) bajo argón se añadieron 2 equivalentes de ácido, 2 equivalentes de DMAP y 2 equivalentes de EDC.HCl. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Tras este tiempo se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera y se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 . La cromatografía ultrarrápida da compuestos puros.

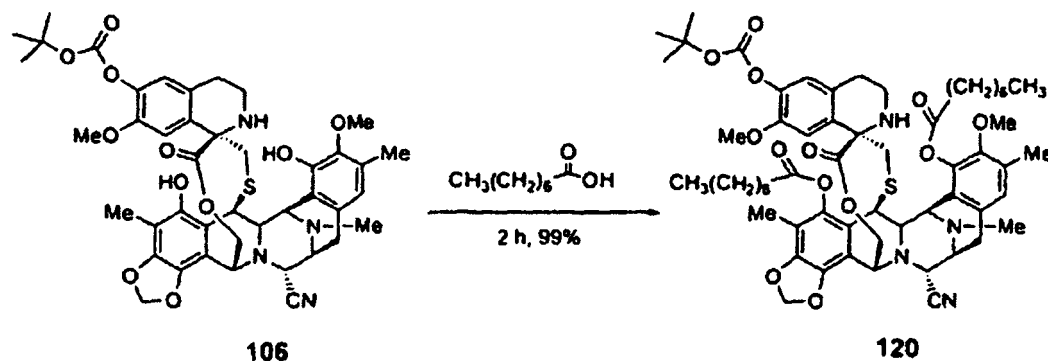


Se obtuvo el compuesto 119 usando el método C. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,68 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,56 (s, 1H); 6,00 (dd, 2H); 5,66 (s, 1H); 4,99 (d, 1H); 4,53 (s, 1H); 4,31 (s, 1H); 4,26 (dd, 1H); 4,16 (d, 1H); 4,09 (dd, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,42-3,40 (m, 1H); 3,16-3,05 (m, 1H); 2,93 (d, 2H); 2,82-2,74 (m, 1H); 2,69-2,58 (m, 1H); 2,51-2,44 (m, 1H); 2,53 (t, 2H); 2,34-2,14 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 1,75-1,70 (m, 2H); 1,50 (s, 9H); 1,35-1,25 (m, 11H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,0, 170,8, 151,5, 148,5, 147,7, 145,3, 143,0, 141,4, 141,3, 140,0, 138,9, 132,4, 130,8, 129,2, 128,6, 122,1, 121,0, 120,6, 118,2, 118,0, 113,9, 111,9, 101,9, 83,3, 64,8, 61,0, 60,2, 60,1, 59,7, 59,6, 55,2, 54,7, 54,6, 42,3, 41,8, 41,5, 39,6, 33,9, 31,6, 29,6, 29,3, 28,9, 28,6, 27,5, 24,8, 24,2, 22,5, 15,7, 14,0, 9,7.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{51}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 954,4 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 955,5.

Ejemplo 105



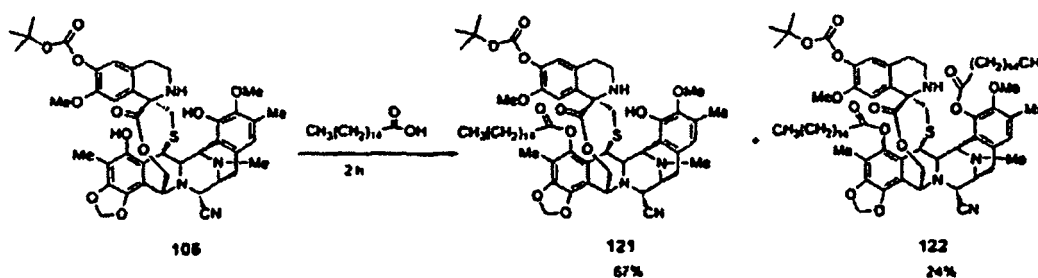
Se obtiene el compuesto 120 con 10 equivalentes de cada reactivo (Método C). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,93 (s, 1H); 6,69 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 6,00 (dd, 2H); 4,99 (d, 1H); 4,44 (s, 1H); 4,31 (s, 1H); 4,16 (d, 1H); 4,09 (dd, 1H); 3,86 (d, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,44-3,42 (m, 1H); 3,16-3,05 (m, 1H); 2,97 (d, 2H); 2,84-2,79 (m, 1H); 2,64-2,44 (m, 6H); 2,35-2,15 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,94-1,58 (m, 8H); 1,50 (s, 9H); 1,38-1,18 (m, 18H).

ES 2 291 479 T3

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,2, 171,4 170,8, 151,8, 148,8, 148,2, 145,7, 143,9, 141,5, 140,4, 139,1, 132,5, 131,6, 130,8, 128,8, 127,4, 124,7, 122,4, 120,9 118,0, 114,1, 112,1, 102,2, 83,6, 65,1, 61,3, 60,3, 60,2, 59,9, 59,5, 56,1, 55,4, 54,6, 42,6, 42,2, 41,8, 39,8, 34,4, 34,1, 31,8, 29,6, 29,5, 29,2, 29,1, 29,0, 28,8, 27,8, 25,4, 24,9, 22,8, 16,0, 14,2, 9,9.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{59}\text{H}_{76}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{S}$: 1080,5 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 1081,3.

Ejemplo 106



Se usó 1 equivalente de ácido palmítico (método C).

121: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,68 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,56 (s, 1H); 6,00 (dd, 2H); 5,66 (s, 1H); 4,99 (d, 1H); 4,53 (s, 1H); 4,31 (s, 1H); 4,26 (dd, 1H); 4,16 (d, 1H); 4,09 (dd, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,42-3,40 (m, 1H); 3,16-3,08 (m, 1H); 2,93 (d, 2H); 2,84-2,76 (m, 1H); 2,69-2,44 (m, 2H); 2,53 (t, 2H); 2,35-2,15 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 1,74-1,69 (m, 2H); 1,50 (s, 9H); 1,38-1,10 (m, 27H).

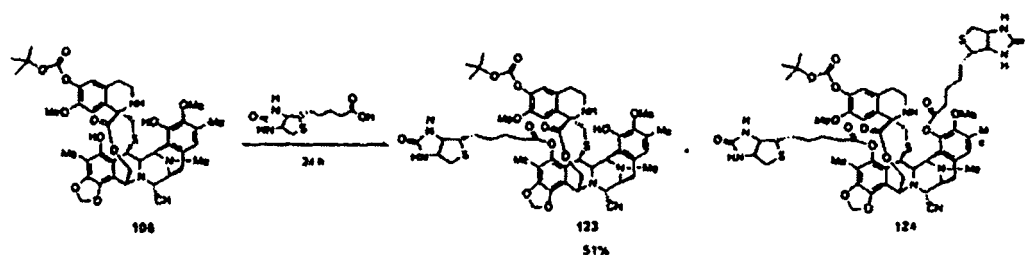
^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,0, 171,8, 148,4, 148,0, 145,5, 143,2, 141,6, 140,2, 139,1, 137,4, 132,6, 131,0, 129,5, 128,8, 122,4, 121,2, 120,9, 118,3, 114,2, 112,1, 102,0, 65,1, 61,3, 60,5, 60,3, 59,9, 59,8, 55,4, 54,9, 54,8, 42,5, 42,0, 41,8, 39,8, 34,2, 32,1, 29,9, 29,7, 29,6, 29,5, 28,8, 27,8, 25,1, 24,4, 22,8, 16,0, 14,3, 9,9.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{59}\text{H}_{78}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 1066,5 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 1067,4.

122: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,94 (s, 1H); 6,70 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,02 (dd, 2H); 5,00 (d, 1H); 4,46 (s, 1H); 4,33 (s, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,09 (dd, 1H); 3,79 (d, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,52 (d, 1H); 3,46-3,43 (m, 1H); 3,15-3,05 (m, 1H); 2,99-2,97 (m, 2H); 2,68-2,45 (m, 7H); 2,36-2,11 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,86-1,60 (m, 4H); 1,50 (s, 9H); 1,40-1,10 (m, 54H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{75}\text{H}_{108}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{S}$: 1302,7 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 1303,6.

Ejemplo 107



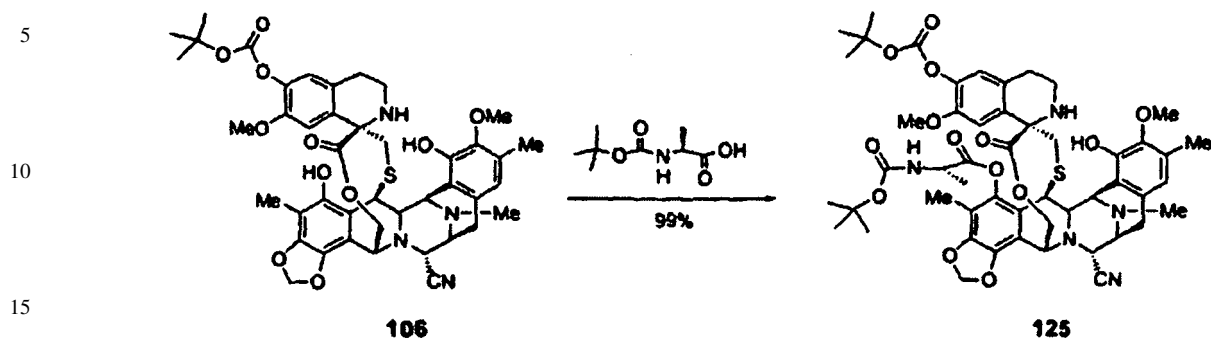
Se aisló el compuesto 124 con impurezas de DMAP.

Se obtuvo el compuesto 123 usando el método C: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,74 (s, 1H); 6,96 (s, 1H); 6,69 (s, 1H); 6,54 (s, 2H); 6,04 (d, 1H); 5,96 (d, 1H); 5,09 (s, 1H); 5,00 (d, 1H); 4,51-4,48 (m, 2H); 4,34 (s, 2H); 4,30 (d, 1H); 4,19 (d, 1H); 4,06 (dd, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 3,52 (d, 1H); 3,41 (s, 1H); 3,19-3,08 (m, 2H); 2,92-2,80 (m, 3H); 2,75-2,44 (m, 5H); 2,29 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 2,82-1,66 (m, 6H); 1,50 (s, 9H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{53}\text{H}_{62}\text{N}_6\text{O}_{13}\text{S}_2$: 1055,2 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 1056,3.

Se obtuvo el compuesto 124 usando el método C: EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{63}\text{H}_{76}\text{N}_8\text{O}_{15}\text{S}_3$: 1281,5 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 1282,4.

Ejemplo 108

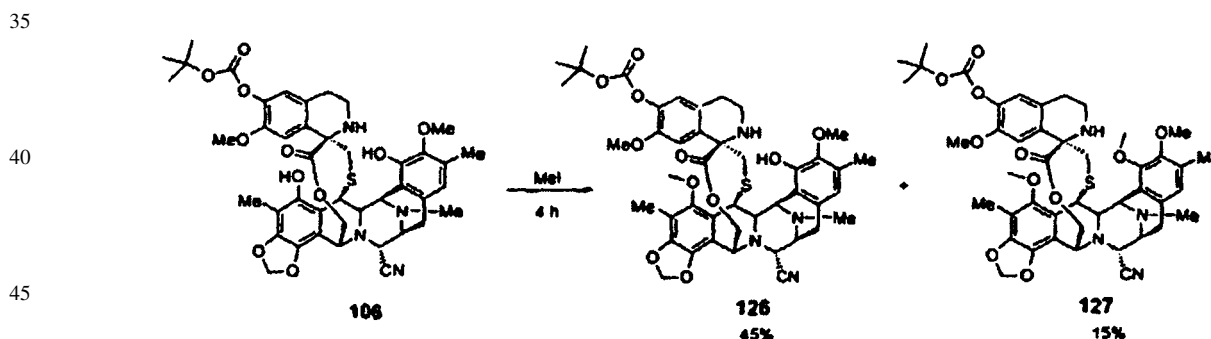


20 Se obtuvo el compuesto 125 usando el método C. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,69 (s, 1H); 6,55 (s, 2H); 6,05 (d, 1H); 5,97 (d, 1H); 5,00 (d, 1H); 4,61 (t, 1H); 4,51 (s, 1H); 4,34 (s, 1H); 4,27 (d, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,12-4,06 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,42 (s, 1H); 3,14-3,06 (m, 1H); 2,92 (d, 1H); 2,84-2,80 (m, 1H); 2,69-2,60 (m, 1H); 2,50-2,45 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,61 (d, 3H); 1,50 (s, 9H); 1,43 (s, 9H).

25 EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{51}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_{14}\text{S}$: 999,4 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 1000,3.

Ejemplo 109

30 Método E: A una disolución de 1 equivalente de compuesto 106 en DMF (0,032 M) bajo argón a temperatura ambiente se añadieron 2 equivalentes de Cs_2CO_3 y 2 equivalentes del bromuro de alquilo. Se siguió la reacción mediante CCF y se extinguió con NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 y se secaron las fases orgánicas con Na_2SO_4 . La cromatografía ultrarrápida da compuestos puros.



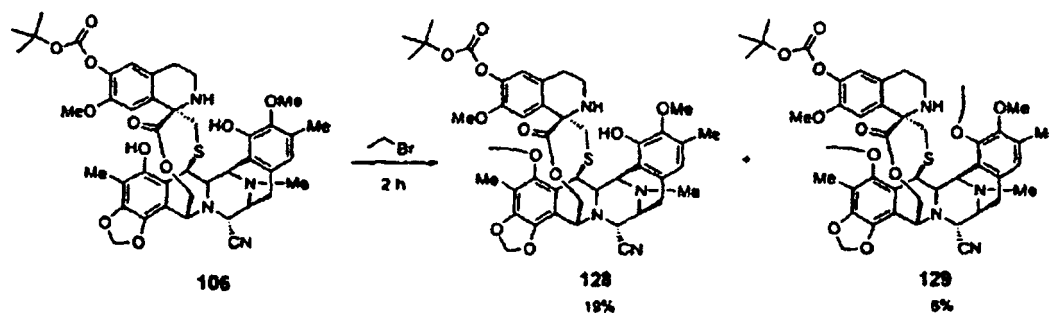
50 126: se obtuvo usando el método E. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (s, 1H); 6,58 (s, 2H); 5,97 (d, 1H); 5,90 (d, 1H); 5,79 (s, 1H); 5,00 (d, 1H); 4,88 (s, 1H); 4,30-4,29 (m, 3H); 4,15-4,11 (m, 2H); 3,85-3,82 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,40 (s, 1H); 3,12-3,00 (m, 1H); 2,92 (d, 2H); 2,83-2,79 (m, 1H); 2,67-2,60 (m, 1H); 2,50-2,44 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,28-2,37 (m, 1H); 2,20 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 1,50 (s, 9H).

55 EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{NaO}_{11}\text{S}$: 842,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 843,4.

60 Se obtuvo el compuesto 127 usando el método E: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,75 (s, 1H); 6,71 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 5,98 (s, 1H); 5,91 (s, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,29 (s, 1H); 4,26 (dd, 1H); 4,15 (s, 1H); 4,13 (dd, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,85-3,74 (m, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,41 (s, 1H); 3,10-3,04 (m, 1H); 2,93 (d, 2H); 2,85-2,80 (m, 1H); 2,70-2,59 (m, 1H); 2,51-2,44 (m, 1H); 2,31-2,20 (m, 1H); 2,28 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 1,51 (s, 9H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{45}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 856,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 857,3.

Ejemplo 110



Se recuperó el compuesto 106 (15%) tras la purificación cromatográfica.

128: se obtuvo usando el método E. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 5,97 (s, 1H); 5,90 (s, 1H); 5,75 (s, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,91 (s, 1H); 4,29 (s, 2H); 4,16 (s, 1H); 4,14 (dd, 1H); 3,82 (q, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,41 (s, 1H); 3,11-3,03 (m, 1H); 2,92 (d, 2H); 2,84-2,80 (m, 1H); 2,70-2,60 (m, 1H); 2,50-2,45 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,23 (s, 2H); 2,20 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 1,50 (s, 9H); 1,39 (t, 3H).

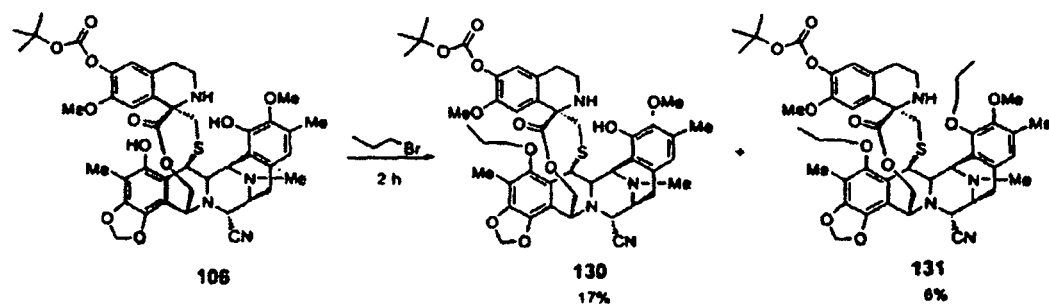
EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{45}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 856,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 857,3.

Se obtuvo el compuesto 129 usando el método E: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,75 (s, 1H); 6,70 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 5,97 (d, 1H); 5,91 (d, 1H); 5,00 (d, 1H); 4,87 (s, 1H); 4,29-4,26 (m, 2H); 4,1-4,13 (m, 2H); 3,89-3,81 (m, 4H); 3,85 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,42 (s, 1H); 3,11-3,04 (m, 1H); 2,94 (d, 2H); 2,85-2,80 (m, 1H); 2,70-2,60 (m, 1H); 2,52-2,44 (m, 1H); 2,27 (s, 3H); 2,22 (s, 2H); 2,20 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 1,51 (s, 9H); 1,41 (t, 3H); 1,40 (t, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,0, 151,8, 151,0, 149,6, 149,0, 148,7, 145,8, 139,0, 138,7, 132,6, 131,4, 130,5, 129,0, 124,7, 124,3, 122,5, 122,0, 118,3, 114,0, 113,2, 111,9, 101,7, 83,7, 69,2, 68,2, 65,6, 61,7, 60,6, 60,3, 59,7, 59,6, 55,3, 54,9, 42,9, 42,1, 41,9, 39,8, 29,9, 28,9, 27,8, 24,5, 16,4, 16,0, 15,6, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{47}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 884,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 885,5.

Ejemplo 111



Se recuperó el compuesto 106 (33%) tras la purificación cromatográfica.

Se obtuvo el compuesto 130 usando el método E: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (s, 1H); 6,58 (s, 2H); 5,96 (s, 1H); 5,90 (s, 1H); 5,68 (s, 1H); 5,00 (d, 1H); 4,90 (s, 1H); 4,29 (s, 2H); 4,15 (s, 1H); 4,13 (dd, 1H); 3,85-3,78 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,40 (s, 1H); 3,12-3,04 (m, 1H); 2,92 (d, 2H); 2,86-2,80 (m, 1H); 2,71-2,60 (m, 1H); 2,50-2,43 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); 2,23 (s, 2H); 2,19 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 1,83-1,76 (m, 2H); 1,50 (s, 9H); 1,06 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{46}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 871,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 872,5.

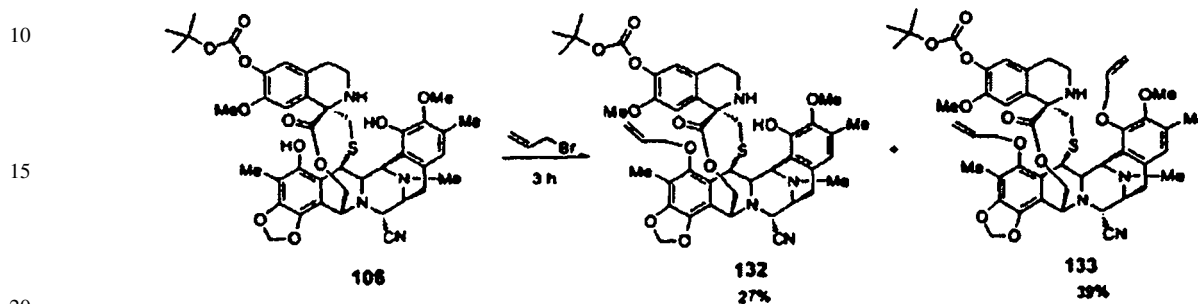
Se obtuvo el compuesto 131 usando el método E: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,75 (s, 1H); 6,70 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 5,97 (d, 1H); 5,90 (d, 1H); 5,00 (d, 1H); 4,88 (s, 1H); 4,28-4,11 (m, 4H); 3,85 (s, 3H); 3,82-3,64 (m, 4H); 3,58 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,41 (s, 1H); 3,12-3,05 (m, 1H); 2,94 (d, 2H); 2,86-2,80 (m, 1H); 2,74-2,62 (m, 1H); 2,51-2,46 (m, 1H); 2,27 (s, 3H); 2,22 (s, 2H); 2,20 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 1,81-1,75 (m, 4H); 1,50 (s, 9H); 1,07 (t, 3H); 1,02 (t, 3H).

ES 2 291 479 T3

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170,9, 150,6, 150,0, 148,3, 147,8, 147,4, 144,6, 137,8, 137,4, 131,4, 130,1, 129,3, 127,8, 123,4, 123,1, 121,3, 120,7, 117,1, 112,7, 112,0, 110,7, 100,4, 82,4, 73,6, 73,3, 64,4, 60,4, 59,5, 59,1, 58,6, 58,5, 54,1, 54,0, 53,6, 41,8, 40,8, 40,7, 38,6, 28,6, 27,7, 26,5, 23,3, 22,9, 22,4, 14,7, 9,9, 9,4, 8,5.

5 EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{49}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 912,4 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 913,5.

Ejemplo 112



Con 1 equivalente de bromuro de alilo y 1 equivalente de carbonato de cesio, se completa la reacción y se aísla otra fracción tras la purificación cromatográfica que es una mezcla de compuesto 131 y compuesto 132 (método E).

25 **132**: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (s, 1H); 6,58 (s, 2H); 6,15-6,02 (m, 1H); 5,98 (d, 1H); 5,91 (d, 1H); 5,69 (s, 1H); 5,43 (dd, 1H); 5,26 (d, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,91 (s, 1H); 4,48 (dd, 1H); 4,29-4,28 (m, 2H); 4,23-4,12 (m, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,41 (s, 1H); 3,12-3,03 (m, 1H); 2,95-2,91 (m, 2H); 2,88-2,80 (m, 1H); 2,70-2,60 (m, 1H); 2,50-2,45 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,24 (s, 2H); 2,20 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 1,51 (s, 9H).

30 ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,3, 168,5, 152,0, 149,7, 148,9, 148,2, 146,0, 143,5, 139,3, 139,0, 134,0, 132,8, 131,3, 129,7, 129,3, 129,2, 122,7, 122,2, 121,0, 118,5, 118,4, 117,9, 114,2, 113,4, 112,1, 101,9, 83,9, 74,5, 65,8, 61,8, 60,8, 60,6, 60,0, 55,5, 55,1, 55,1, 43,1, 42,3, 42,0, 40,1, 30,1, 29,1, 28,0, 24,6, 16,2, 14,5, 10,1.

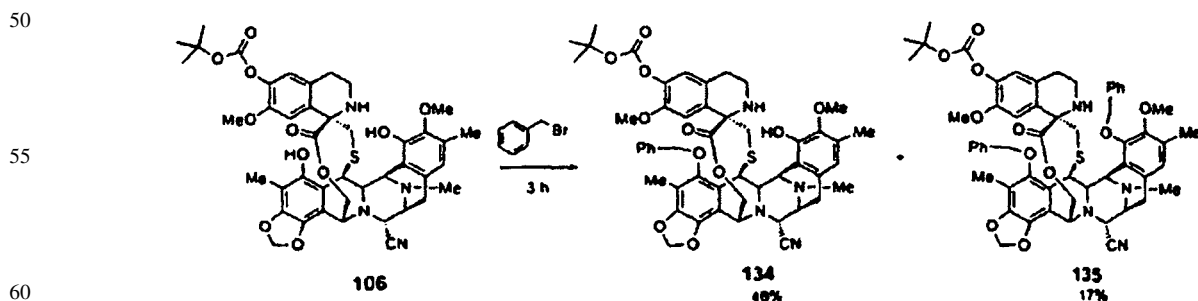
35 EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{46}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 868,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 869,3.

40 **Compuesto 133**: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,77 (s, 1H); 6,70 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,14-6,01 (m, 2H); 5,97 (s, 1H); 5,91 (s, 1H); 5,43 (dd, 1H); 5,37 (dd, 1H); 5,23 (dd, 1H); 5,19 (dd, 1H); 5,00 (d, 1H); 4,89 (s, 1H); 4,78 (dd, 1H); 4,71-4,36 (m, 2H); 4,28-4,12 (m, 4H); 3,84 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,41 (s, 1H); 3,12-3,03 (m, 1H); 2,93 (d, 2H); 2,86-2,80 (m, 1H); 2,72-2,60 (m, 1H); 2,51-2,46 (m, 1H); 2,28 (s, 3H); 2,23 (s, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 1,50 (s, 9H).

45 ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,1, 151,8, 150,8, 149,3, 149,0, 148,7, 145,8, 139,1, 138,8, 134,7, 133,6, 132,5, 131,4, 130,5, 129,0, 124,7, 124,5, 122,5, 122,0, 118,3, 118,0, 117,2, 113,9, 113,2, 111,8, 101,7, 83,7, 74,2, 73,3, 65,6, 61,6, 60,5, 60,3, 59,8, 59,7, 55,3, 54,8, 43,0, 42,0, 41,9, 39,8, 38,9, 27,8, 24,5, 16,0, 9,9.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{49}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 909,1 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 910,3.

Ejemplo 113



65 Se obtuvo el compuesto 134 usando el método E: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,52-7,50 (m, 2H); 7,43-7,37 (m, 3H); 6,70 (s, 1H); 6,61 (s, 1H); 6,57 (s, 1H); 5,97 (dd, 2H); 5,56 (s, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,99 (d, 1H); 4,87 (s, 1H); 4,74 (d, 1H); 4,30 (s, 1H); 4,20-4,14 (m, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,41 (d, 2H); 3,13-3,02 (m, 1H); 2,90-2,88 (m, 2H); 2,88-2,78 (m, 1H); 2,64-2,58 (m, 1H); 2,51-2,44 (m, 1H); 2,34-2,10 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 1,50 (s, 9H).

ES 2 291 479 T3

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,1, 149,0, 148,7, 148,0, 145,9, 139,0, 137,4, 132,6, 131,1, 129,5, 129,1, 128,7, 128,6, 128,3, 128,2, 122,5, 120,8, 118,3, 118,2, 114,1, 113,4, 112,0, 101,8, 83,7, 74,8, 65,6, 61,8, 60,6, 60,4, 59,7, 55,4, 54,8, 43,0, 42,2, 41,8, 39,9, 29,9, 29,0, 27,8, 24,4, 16,0, 9,9.

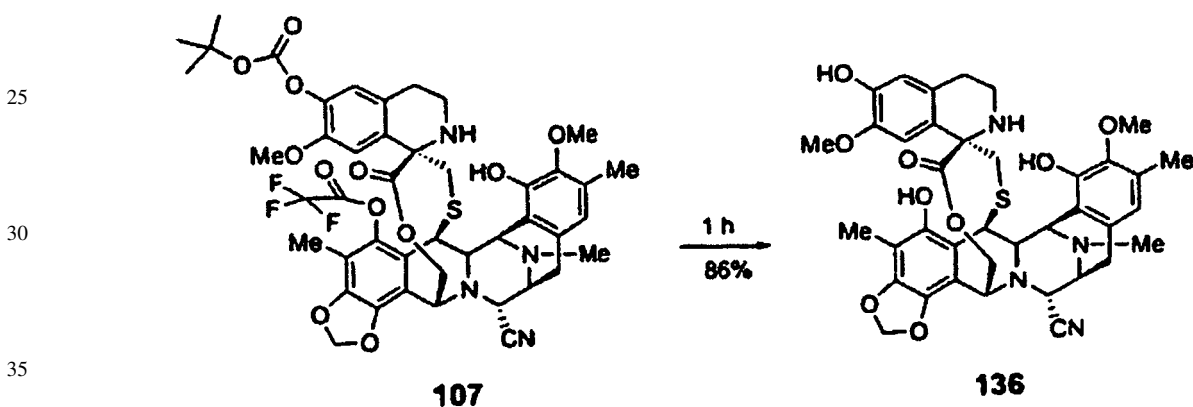
5 EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{50}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 918,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 919,3.

Se obtuvo el compuesto 135 usando el método E: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,47-7,43 (m, 2H); 7,32-7,20 (m, 8H); 6,79 (s, 1H); 6,71 (s, 1H); 6,62 (s, 1H); 5,96 (dd, 2H); 5,24 (d, 1H); 5,03-4,93 (m, 4H); 4,68 (d, 1H); 4,28 (s, 1H); 4,18-4,08 (m, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,43 (d, 1H); 3,35-3,32 (m, 1H); 3,15-3,08 (m, 1H); 2,92-2,91 (m, 2H); 2,88-2,80 (m, 1H); 2,72-2,60 (m, 1H); 2,54-2,46 (m, 1H); 2,32 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,22 (d, 1H); 2,05 (d, 1H); 1,84 (s, 3H); 1,51 (s, 9H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{57}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 1008,4 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): :009,3.

15 Ejemplo 114

Método F: se agitó una disolución de 1 equivalente de material de partida en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 2:1:3,3 (0,013 M) a temperatura ambiente durante 15 min. Se siguió la reacción mediante CCF y se neutralizó con NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 y se secaron las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 . La cromatografía ultrarrápida da compuestos puros.

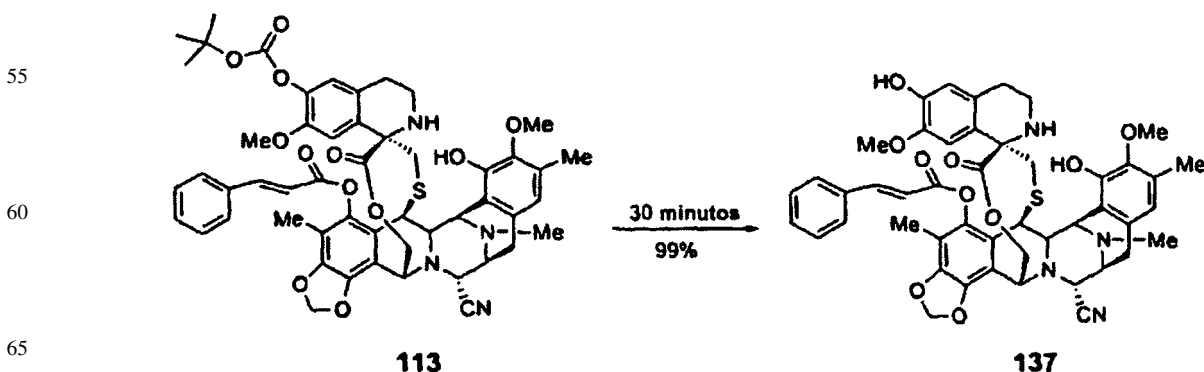


Se obtuvo el compuesto 136 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,61 (s, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,39 (s, 1H); 5,92 (dd, 2H); 5,69 (s, 1H); 4,90 (d, 1H); 4,48 (s, 1H); 4,34 (s, 1H); 4,31 (dd, 1H); 4,16 (d, 1H); 4,03 (dd, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,63-3,59 (m, 1H); 3,60 (s, 3H); 3,44-3,40 (m, 1H); 3,16-3,08 (m, 1H); 2,94 (d, 2H); 2,82-2,73 (m, 1H); 2,69-2,54 (m, 1H); 2,51-2,46 (m, 1H); 2,41-2,24 (m, 2H); 2,39 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,16 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,0, 148,2, 146,4, 144,5, 136,3, 130,8, 129,6, 125,9, 120,9, 118,3, 114,5, 113,4, 109,7, 101,4, 64,2, 61,1, 60,7, 60,0, 59,3, 55,4, 54,9, 54,8, 43,3, 41,7, 41,5, 39,8, 29,9, 29,5, 28,9, 24,4, 16,1, 14,3, 8,9.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 728,2 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 729,3.

50 Ejemplo 115



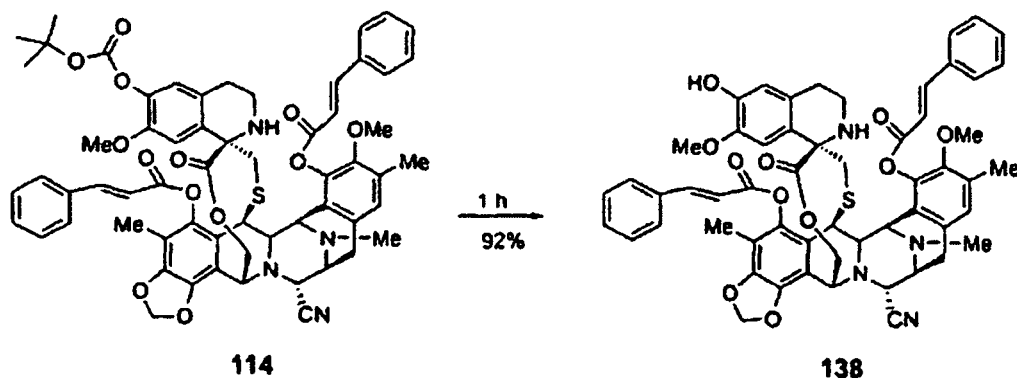
ES 2 291 479 T3

Se obtuvo el compuesto 137 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,87 (d, 1H); 7,60-7,57 (m, 2H); 7,46-7,44 (m, 3H); 6,58 (d, 1H); 6,54 (s, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,45 (s, 1H); 6,03 (dd, 2H); 5,42 (s, 1H); 5,02 (d, 1H); 4,60 (s, 1H); 4,36 (s, 1H); 4,26 (dd, 1H); 4,19 (d, 1H); 4,13 (dd, 1H); 3,64 (s, 3H); 3,55 (d, 1H); 3,44 (s, 3H); 3,44-3,40 (m, 1H); 3,16-3,08 (m, 1H); 2,92 (d, 2H); 2,84-2,78 (m, 1H); 2,69-2,58 (m, 1H); 2,49-2,42 (m, 1H); 2,38-2,29 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,09 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,2, 147,9, 146,7, 145,6, 144,7, 144,5, 143,2, 141,6, 134,4, 131,0, 129,5, 129,3, 12,8, 125,8, 121,7, 120,8, 118,3, 118,1, 116,9, 114,4, 114,2, 110,0, 102,0, 65,0, 61,4, 60,2, 60,1, 59,9, 59,5, 55,3, 54,9, 54,8, 42,5, 42,3, 41,8, 39,9, 32,1, 31,7, 30,6, 29,9, 29,0, 24,3, 22,8, 15,9, 14,3, 10,0.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{47}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{10}$: 858,2 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 859,3.

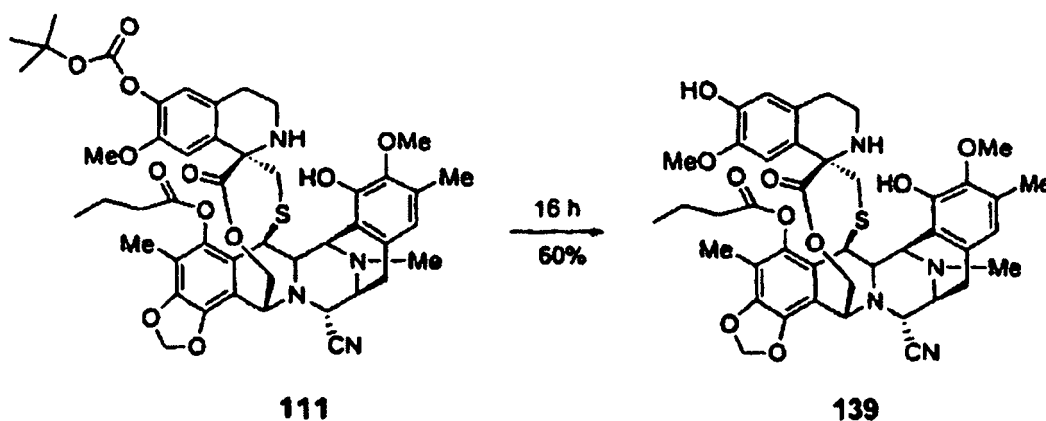
Ejemplo 116



Se obtuvo el compuesto 138 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,87 (d, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,56-7,53 (m, 4H); 7,46-7,31 (m, 6H); 6,93 (s, 1H); 6,64 (d, 1H); 6,52 (d, 1H); 6,51 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 6,10 (s, 1H); 6,00 (s, 1H); 5,43 (s, 1H); 5,04 (d, 1H); 4,55 (s, 1H); 4,40 (s, 1H); 4,23 (d, 1H); 4,13 (dd, 1H); 3,92 (d, 1H); 3,65 (s, 3H); 3,59 (d, 1H); 3,51-3,46 (m, 1H); 3,44 (s, 3H); 3,19-3,11 (m, 1H); 3,00 (d, 2H); 2,93-2,86 (m, 1H); 2,74-2,63 (m, 1H); 2,50-2,45 (m, 1H); 2,36-2,24 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,13 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{56}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 989,1 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 990,2.

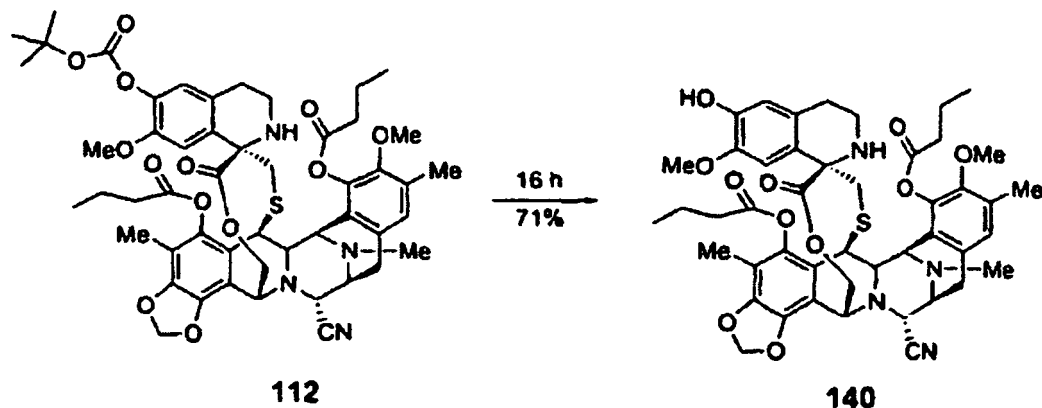
Ejemplo 117



Se obtuvo el compuesto 139 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,58 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 6,04 (d, 1H); 5,97 (d, 1H); 5,67 (s, 1H); 5,41 (s, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,26 (d, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,11 (dd, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,61 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,41 (s, 1H); 3,15-3,08 (m, 1H); 2,93 (d, 2H); 2,82-2,76 (m, 1H); 2,61-2,42 (m, 2H); 2,53 (t, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,79-1,72 (m, 2H); 1,02 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 798,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 799,3.

Ejemplo 118

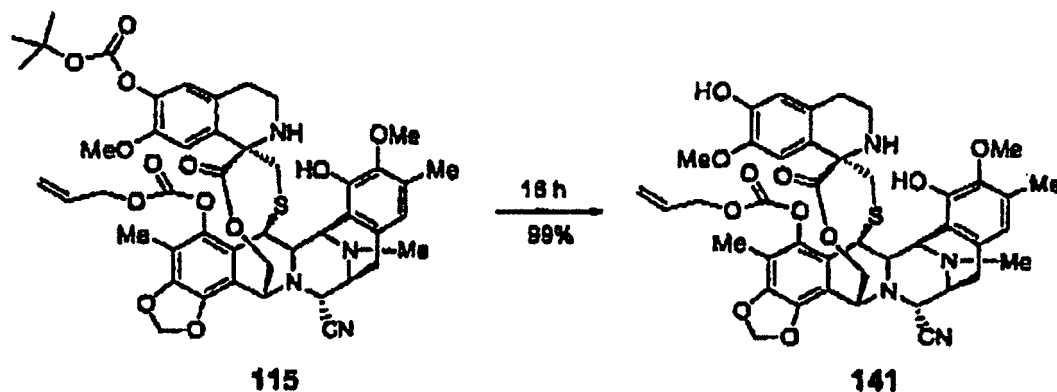


Se obtuvo el compuesto 140 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,94 (s, 1H); 6,48 (s, 1H); 6,41 (s, 1H); 6,06 (d, 1H); 5,98 (d, 1H); 5,42 (s, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,47 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,11 (dd, 1H); 3,81-3,66 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,61 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,44 (s, 1H); 3,16-3,06 (m, 1H); 2,98 (d, 2H); 2,83-2,79 (m, 1H); 2,64-2,48 (m, 2H); 2,60 (t, 2H); 2,55 (t, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,93-1,73 (m, 4H); 1,09 (t, 3H); 1,01 (t, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171,4, 170,0, 147,0, 144,4, 143,5, 143,2, 142,6, 140,3, 139,1, 130,4, 129,6, 128,1, 126,2, 124,4, 123,4, 119,8, 116,8, 113,0, 112,9, 108,7, 100,7, 63,7, 60,1, 59,0, 58,9, 58,7, 58,3, 54,9, 54,0, 53,4, 41,4, 40,9, 40,6, 38,7, 35,0, 34,8, 28,6, 27,7, 23,0, 17,6, 17,2, 14,8, 12,9, 12,8, 8,7.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{46}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 868,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 869,3.

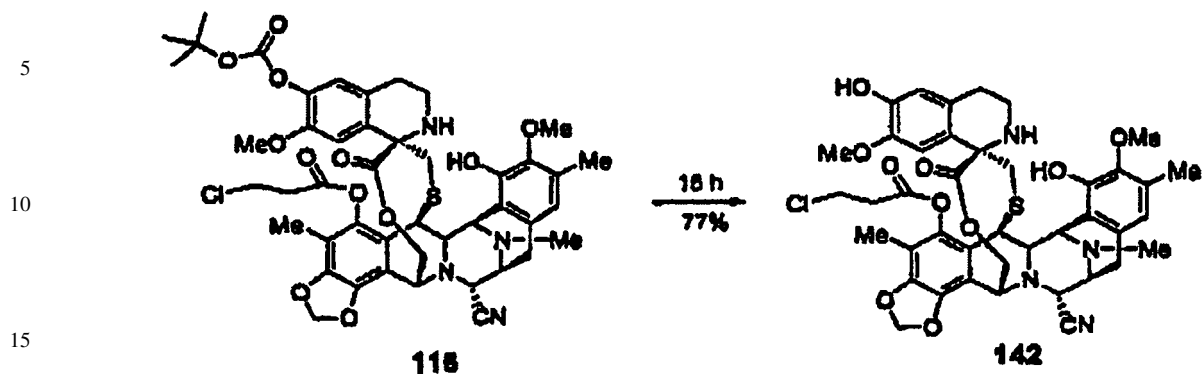
Ejemplo 119



Se obtuvo el compuesto 141 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,58 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,45 (s, 1H); 6,05 (d, 1H); 5,98 (d, 1H); 5,72 (s, 1H); 5,37 (dd, 1H); 5,26 (dd, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,67 (s, 1H); 4,62 (d, 1H); 4,31 (s, 1H); 4,26 (d, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,13 (dd, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,61 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,41 (s, 1H); 3,15-3,08 (m, 1H); 2,93 (d, 2H); 2,80-2,74 (m, 1H); 2,68-2,56 (m, 1H); 2,48-2,36 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,18-2,14 (m, 2H); 2,09 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 812,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 813,3.

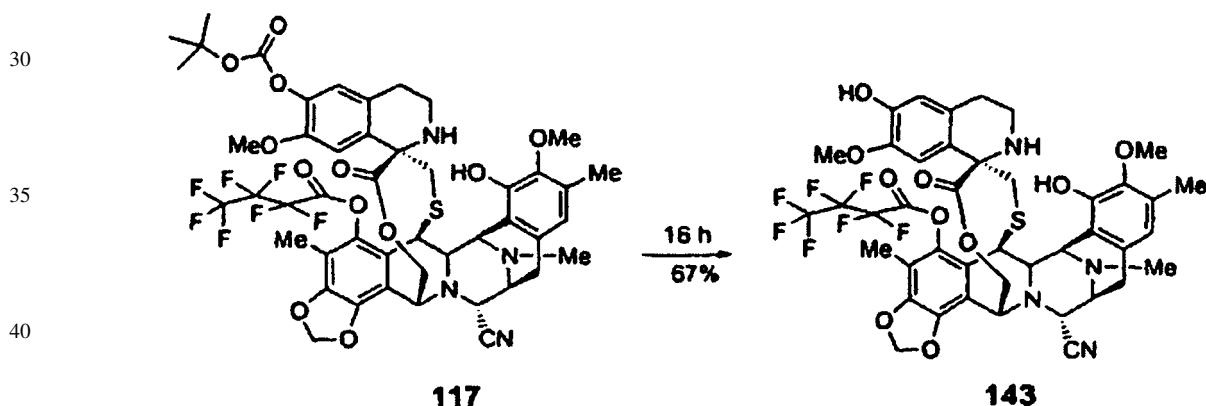
Ejemplo 120



20 Se obtuvo el compuesto 142 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,59 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 6,06 (d, 1H); 5,99 (d, 1H); 5,75 (s, 1H); 5,41 (s, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,53 (s, 1H); 4,33 (s, 1H); 4,27 (d, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,11 (dd, 1H); 3,83 (ddd, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,42 (s, 1H); 3,16-3,08 (m, 1H); 3,04 (t, 2H); 2,93 (d, 2H); 2,82-2,76 (m, 1H); 2,68-2,58 (m, 1H); 2,48,2,42 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,05 (s, 3H).

25 EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{43}\text{ClN}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 818,2 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 819,2.

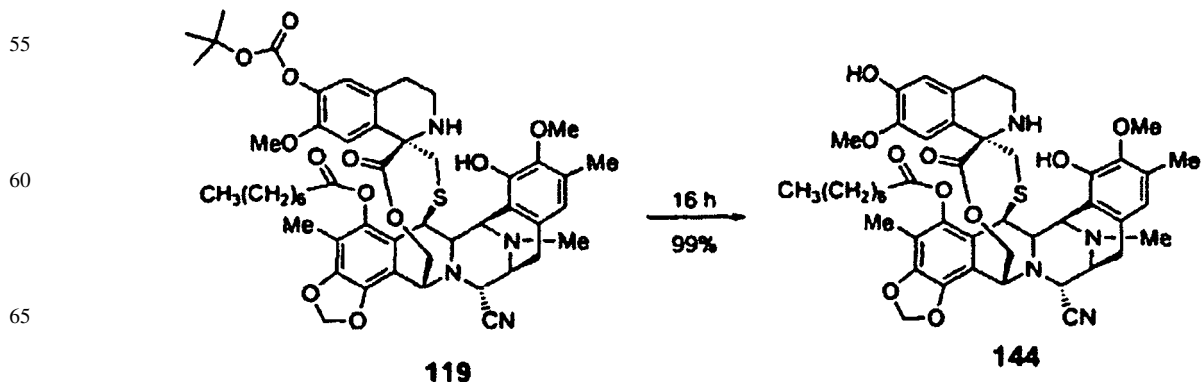
Ejemplo 121



45 Se obtuvo el compuesto 143 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,59 (s, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,45 (s, 1H); 6,10 (d, 1H); 6,03 (d, 1H); 5,68 (s, 1H); 5,47 (s, 1H); 5,04 (d, 1H); 4,57 (s, 1H); 4,34 (s, 1H); 4,29 (d, 1H); 4,21 (d, 1H); 4,14 (dd, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,43 (s, 1H); 3,18-3,09 (m, 1H); 2,94 (d, 2H); 2,80-2,72 (m, 1H); 2,68-2,56 (m, 1H); 2,52-2,45 (m, 1H); 2,35-2,04 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,04 (s, 3H).

50 EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{39}\text{F}_7\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 924,2 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 925,2.

Ejemplo 122



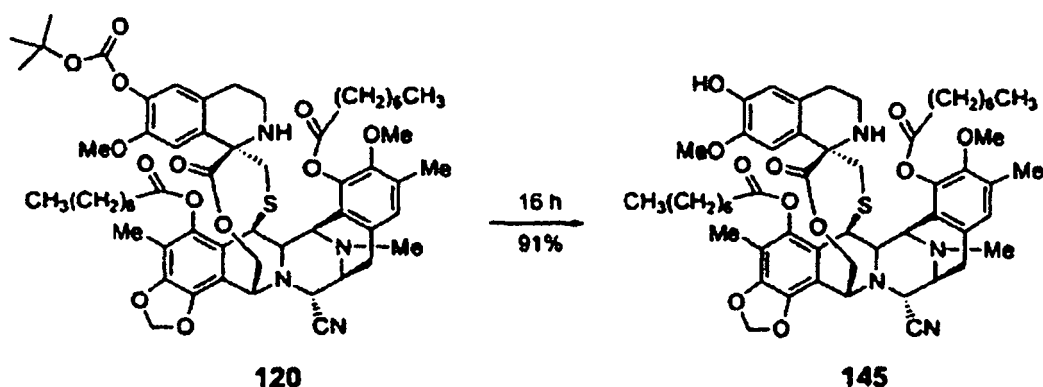
ES 2 291 479 T3

Se obtuvo el compuesto 144 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,59 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 6,01 (dd, 2H); 5,68 (s, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,56 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,27 (dd, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,12 (dd, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,43-3,40 (m, 1H); 3,18-3,06 (m, 1H); 2,93 (d, 2H); 2,82-2,76 (m, 1H); 2,63-2,44 (m, 2H); 2,53 (t, 2H); 2,36-2,15 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,75-1,70 (m, 2H); 1,40-1,21 (m, 11H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,5, 170,9, 147,7, 145,2, 144,5, 144,2, 143,0, 141,3, 140,0, 130,7, 129,2, 129,1, 127,1, 125,7, 121,1, 120,7, 118,1, 114,0, 113,2, 109,8, 101,7, 64,6, 61,1, 60,3, 60,0, 59,7, 59,6, 55,1, 54,7, 54,6, 42,2, 41,7, 41,5, 39,7, 34,0, 31,6, 29,6, 29,3, 28,9, 28,7, 24,8, 24,2, 22,5, 15,7, 14,0, 9,7.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{46}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 854,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 855,3.

Ejemplo 123

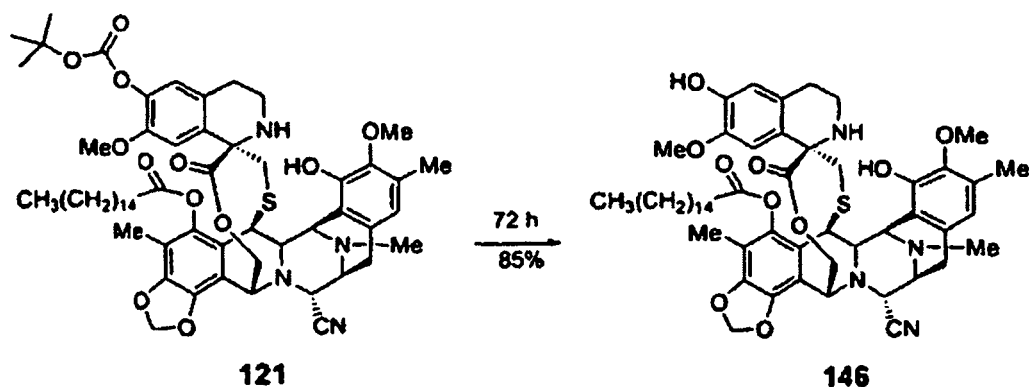


Se obtuvo el compuesto 145 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,94 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,41 (s, 1H); 6,01 (dd, 2H); 5,01 (d, 1H); 4,47 (s, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,11 (dd, 1H); 3,79 (d, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,61 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,45-3,42 (m, 1H); 3,16-3,04 (m, 1H); 2,99-2,97 (m, 2H); 2,82-2,78 (m, 1H); 2,64-2,54 (m, 5H); 2,48-2,42 (m, 1H); 2,36-2,09 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,85-1,77 (m, 2H); 1,73-1,66 (m, 2H); 1,44-1,18 (m, 22H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,6, 171,5, 148,2, 145,6, 144,8, 144,5, 143,9, 141,5, 140,3, 131,7, 130,8, 129,3, 127,4, 125,6, 124,6, 121,0, 118,1, 115,0, 114,9, 114,2, 114,1, 109,9, 102,1, 64,8, 61,1, 60,3, 60,1, 59,9, 59,5, 56,1, 55,2, 54,6, 42,6, 42,1, 41,8, 39,9, 34,5, 34,1, 32,0, 31,9, 29,9, 29,6, 29,5, 29,2, 29,1, 28,9, 25,4, 24,9, 24,2, 22,8, 16,0, 14,2, 9,9.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{46}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 980,5 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 981,5.

Ejemplo 124



Se obtuvo el compuesto 146 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,59 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 6,01 (dd, 2H); 5,66 (s, 1H); 5,39 (s, 1H); 5,02 (d, 1H); 4,55 (s, 1H); 4,31 (s, 1H); 4,26 (dd, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,11 (dd, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,61 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,42-3,40 (m, 1H); 3,16-3,04 (m, 1H); 2,94-2,92 (m, 2H); 2,82-2,74 (m, 1H); 2,66-2,44 (m, 2H); 2,53 (t, 2H); 2,36-2,15 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,78-1,59 (m, 4H); 1,40-1,16 (m, 25H).

ES 2 291 479 T3

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,0, 148,0, 144,7, 144,5, 143,2, 141,5, 140,5, 138,7, 137,5, 131,0, 129,5, 129,3, 129,0, 125,9, 121,4, 120,9, 118,3, 114,2, 102,0, 64,8, 61,3, 60,5, 60,2, 59,9, 59,8, 55,3, 54,9, 54,8, 42,5, 42,0, 41,8, 39,9, 34,2, 32,1, 31,7, 29,9, 29,7, 29,6, 29,5, 29,4, 29,0, 25,0, 24,4, 22,8, 16,0, 14,2, 9,9.

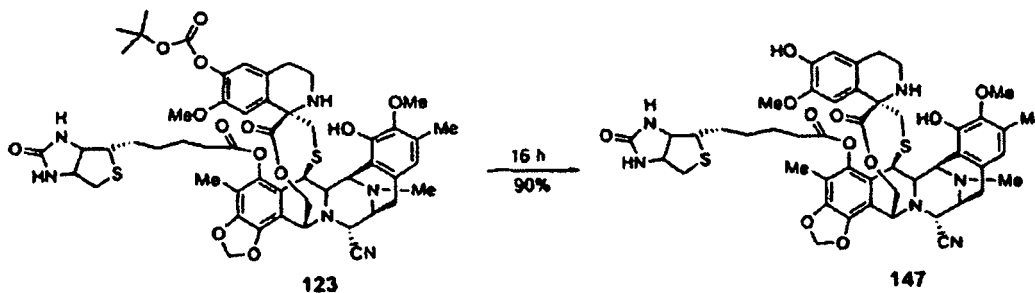
5 EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{54}\text{H}_{70}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 966,4 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 967,5.

Ejemplo 125

10

15

20



25

Se obtuvo el compuesto 147 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,58 (s, 1H); 6,91 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 6,46 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 6,04 (d, 1H); 5,96 (d, 1H); 5,66 (s, 1H); 5,26 (s, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,50-4,46 (m, 2H); 4,34 (s, 1H); 4,31-4,26 (m, 2H); 4,18 (d, 1H); 4,08 (dd, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,40 (s, 1H); 3,17-3,08 (m, 2H); 2,92-2,80 (m, 4H); 2,74-2,35 (m, 5H); 2,28 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,80-1,70 (m, 6H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{48}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_{11}\text{S}_2$: 954,4 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 955,4.

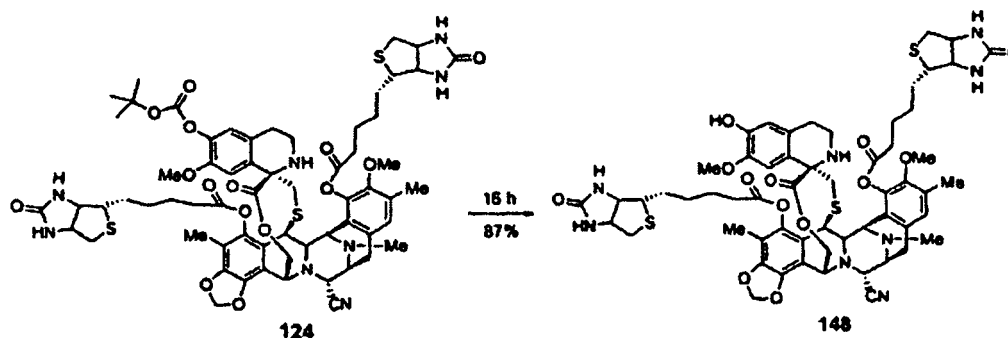
30

Ejemplo 126

35

40

45



EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{58}\text{H}_{68}\text{N}_8\text{O}_{13}\text{S}_3$: 1180,4 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 1181,3.

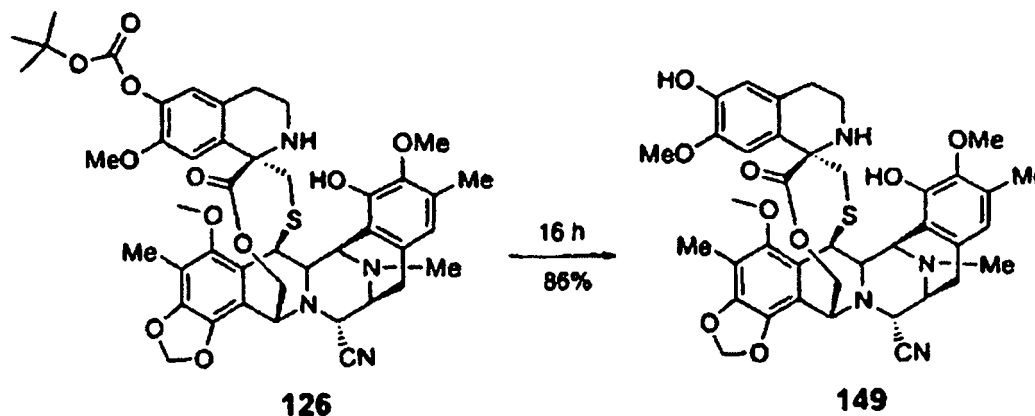
50

Ejemplo 127

55

60

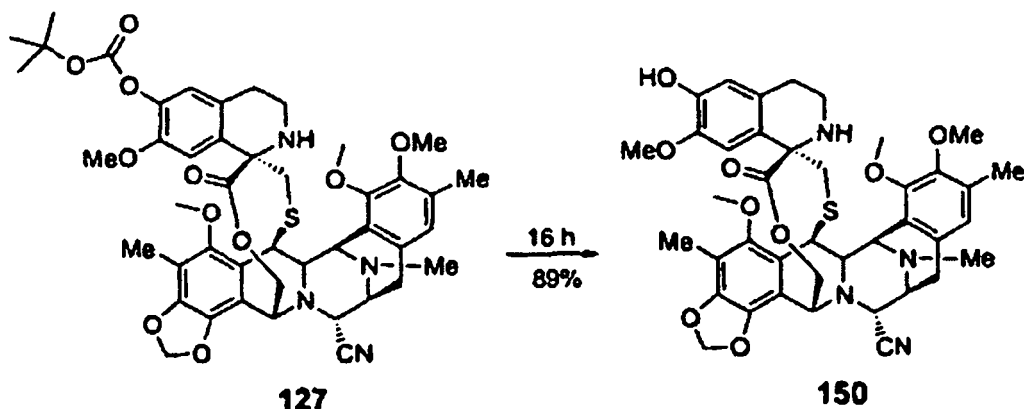
65



Se obtuvo el compuesto 149 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,58 (s, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,44 (s, 1H); 5,99 (s, 1H); 5,91 (s, 1H); 5,78 (s, 1H); 5,41 (s, 1H); 5,00 (d, 1H); 4,87 (s, 1H); 4,30-4,29 (m, 2H); 4,15-4,13 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,40 (s, 1H); 3,12-3,02 (m, 1H); 2,93 (d, 2H); 2,82-2,78 (m, 1H); 2,66-2,58 (m, 1H); 2,48-2,43 (m, 1H); 2,32 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,18 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 742,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 743,3.

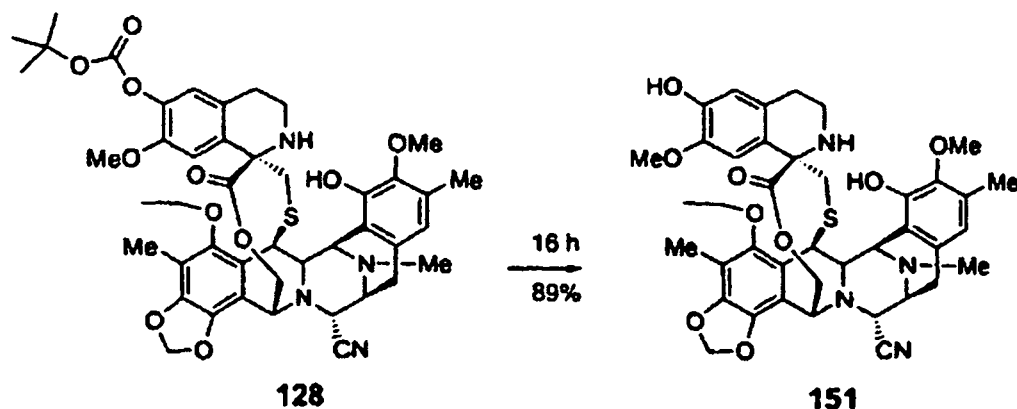
Ejemplo 128



Se obtuvo el compuesto 150 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,75 (s, 1H); 6,50 (s, 1H); 6,44 (s, 1H); 6,00 (s, 1H); 5,92 (s, 1H); 5,39 (s, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,30-4,25 (m, 2H); 4,16-4,13 (m, 2H); 3,95 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,41 (s, 1H); 3,12-3,02 (m, 1H); 2,93 (d, 2H); 2,87-2,80 (m, 1H); 2,66-2,58 (m, 1H); 2,49-2,43 (m, 1H); 2,28 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,18 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 756,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 757,3.

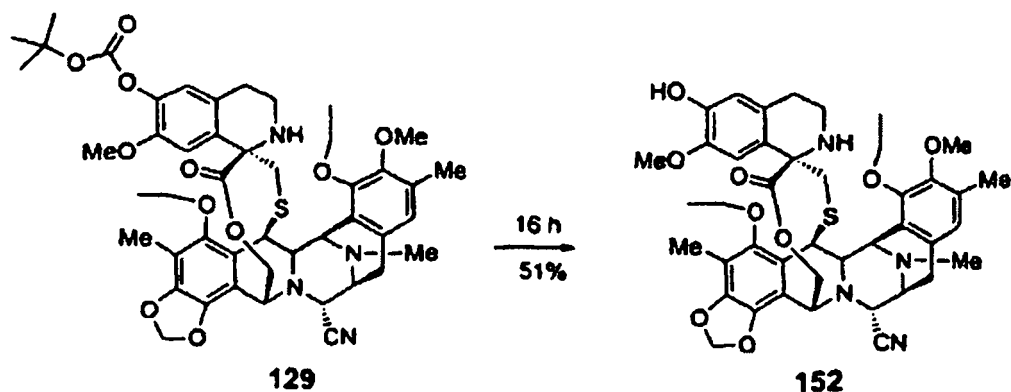
Ejemplo 129



Se obtuvo el compuesto 151 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,58 (s, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,44 (s, 1H); 5,99 (s, 1H); 5,91 (s, 1H); 5,75 (s, 1H); 5,00 (d, 1H); 4,90 (s, 1H); 4,30 (d, 2H); 4,17 (s, 1H); 4,15 (dd, 1H); 3,88 (q, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,40 (s, 1H); 3,12-3,02 (m, 1H); 2,93 (d, 2H); 2,86-2,80 (m, 1H); 2,68-2,56 (m, 1H); 2,48-2,42 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,23-2,21 (m, 2H); 2,20 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 1,39 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 756,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 757,5.

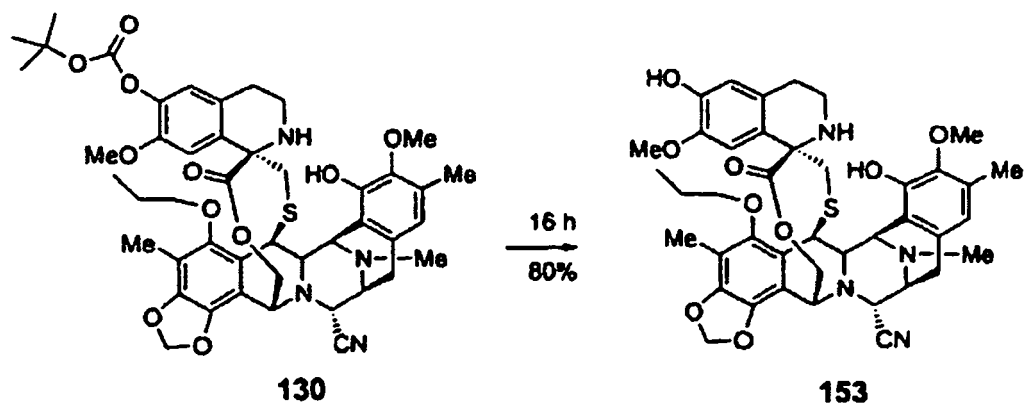
Ejemplo 130



Se obtuvo el compuesto 152 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,76 (s, 1H); 6,50 (s, 1H); 6,44 (s, 1H); 5,99 (d, 1H); 5,92 (d, 1H); 5,42 (s, 1H); 5,001 (d, 1H); 4,87 (s, 1H); 4,35-4,27 (m, 3H); 4,18 (s, 1H); 4,16 (dd, 1H); 3,97-3,80 (m, 4H); 3,85 (s, 3H); 3,63 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,43 (s, 1H); 3,14-3,06 (m, 1H); 2,95 (d, 2H); 2,88-2,80 (m, 1H); 2,70-2,58 (m, 1H); 2,50-2,45 (m, 1H); 2,28 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 1,41 (t, 3H); 1,40 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 784,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 785,3.

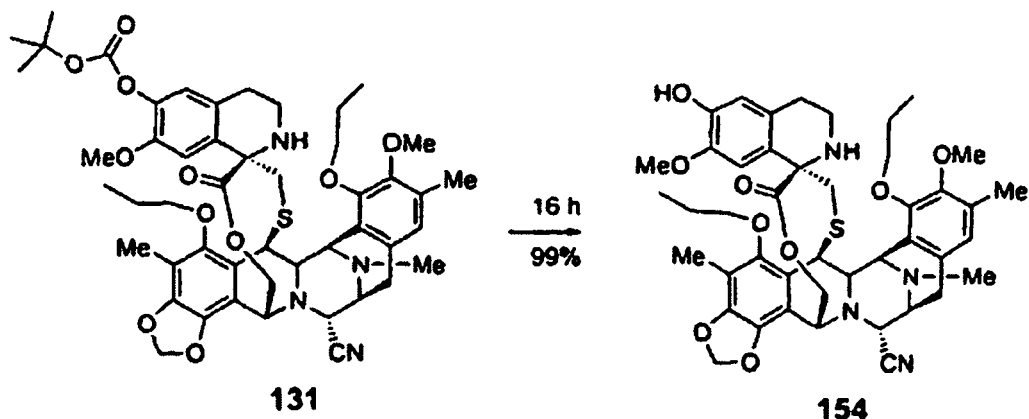
Ejemplo 131



Se obtuvo el compuesto 153 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,58 (s, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 5,98 (s, 1H); 5,91 (s, 1H); 5,70 (s, 1H); 5,40 (s, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,90 (s, 1H); 4,30 (s, 2H); 4,17 (s, 1H); 4,15 (dd, 1H); 3,85-3,73 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,41 (s, 1H); 3,14-3,04 (m, 1H); 2,93 (d, 2H); 2,86-2,82 (m, 1H); 2,70-2,60 (m, 1H); 2,48-2,42 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,23 (s, 2H); 2,19 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 1,82-1,76 (m, 2H); 1,06 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 770,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 771,3.

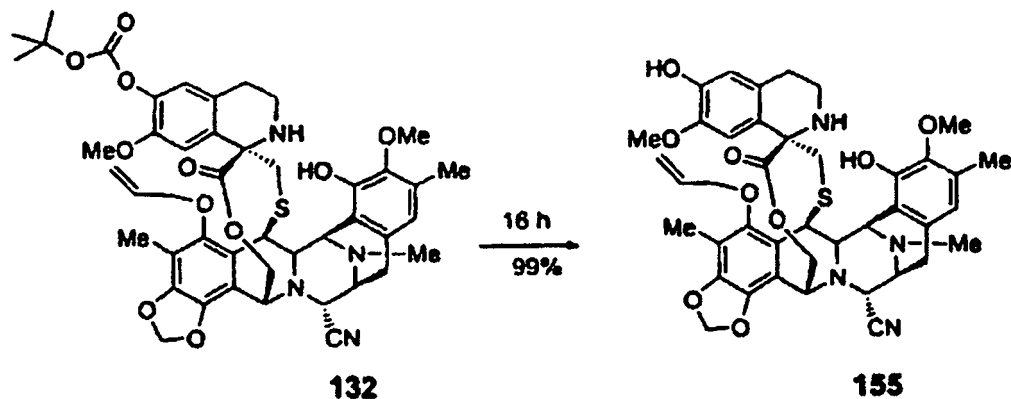
Ejemplo 132



Se obtuvo el compuesto 154 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,76 (s, 1H); 6,50 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 5,98 (d, 1H); 5,91 (d, 1H); 5,40 (s, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,88 (s, 1H); 4,43-4,12 (m, 5H); 3,85 (s, 3H); 3,82-3,59 (m, 4H); 3,62 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,43 (s, 1H); 3,14-3,06 (m, 1H); 2,94 (d, 2H); 2,87-2,80 (m, 1H); 2,71-2,60 (m, 1H); 2,49-2,44 (m, 1H); 2,27 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 1,82-1,67 (m, 4H); 1,07 (t, 3H); 1,02 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 812,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 813,3.

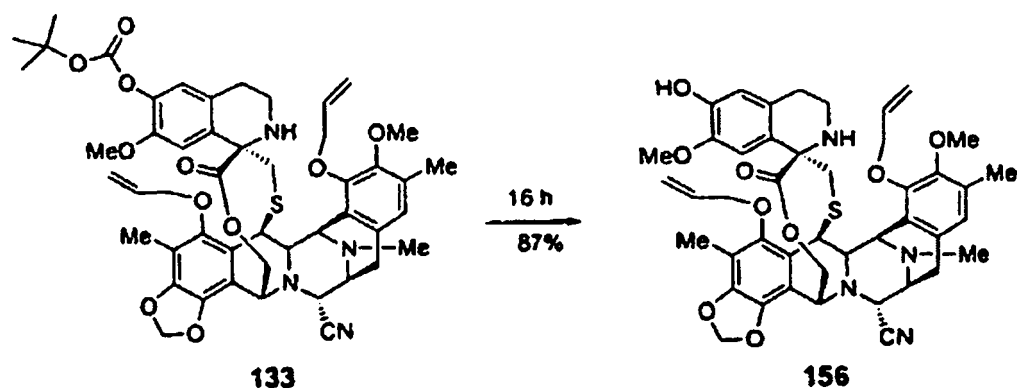
Ejemplo 133



Se obtuvo el compuesto 155 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,58 (s, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,44 (s, 1H); 6,15-6,02 (m, 1H); 5,99 (s, 1H); 5,92 (s, 1H); 5,70 (s, 1H); 5,43 (dd, 1H); 5,26 (dd, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,91 (s, 1H); 4,49 (dd, 1H); 4,32-4,28 (m, 2H); 4,21-4,13 (m, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,41 (s, 1H); 3,12-3,04 (m, 1H); 2,93 (d, 2H); 2,86-2,82 (m, 1H); 2,67-2,58 (m, 1H); 2,48-2,43 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,24 (s, 2H); 2,20 (s, 3H); 2,18 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 768,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 769,2.

Ejemplo 134

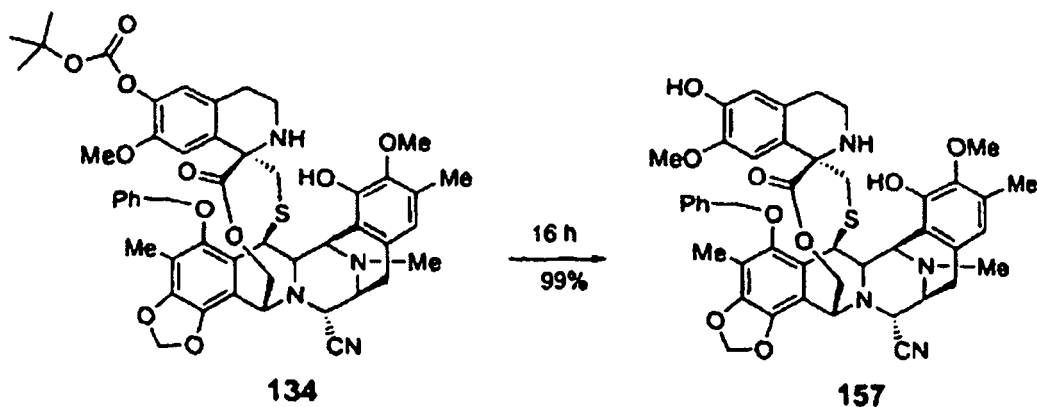


Se obtuvo el compuesto 156 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,77 (s, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 6,15-6,01 (m, 2H); 5,99 (d, 1H); 5,92 (d, 1H); 5,43 (dd, 1H); 5,37 (dd, 1H); 5,24-5,18 (m, 2H); (dd, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,89 (s, 1H); 4,78 (dd, 1H); 4,48-4,35 (m, 2H); 4,29-4,26 (m, 2H); 4,23-4,13 (m, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,41 (s, 1H); 3,14-3,05 (m, 1H); 2,94 (d, 2H); 2,86-2,82 (m, 1H); 2,70-2,60 (m, 1H); 2,49-2,43 (m, 1H); 2,28 (s, 3H); 2,23 (s, 2H); 2,19 (s, 3H); 2,18 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,2, 150,8, 149,4, 149,0, 145,8, 144,7, 144,4, 138,8, 134,7, 133,6, 131,4, 130,5, 129,5, 124,7, 124,5, 122,2, 118,3, 118,0, 117,2, 114,4, 114,0, 113,2, 109,7, 101,7, 74,2, 73,3, 65,4, 61,6, 60,5, 60,3, 59,8, 59,7, 55,3, 55,2, 54,8, 42,9, 42,0, 41,9, 40,0, 29,9, 29,0, 24,5, 16,0, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{44}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 808,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 809,5.

Ejemplo 135

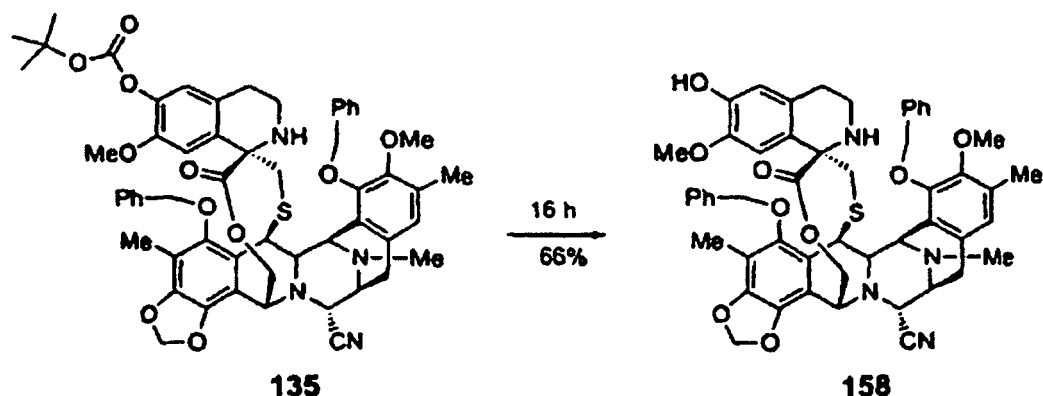


Se obtuvo el compuesto 157 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,53-7,50 (m, 2H); 7,44-7,37 (m, 3H); 6,57 (s, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 5,97 (dd, 2H); 5,56 (s, 1H); 5,02 (d, 1H); 5,00 (d, 1H); 4,87 (s, 1H); 4,76 (d, 1H); 4,31 (s, 1H); 4,20-4,14 (m, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 3,41 (d, 2H); 3,13-3,05 (m, 1H); 2,92 (d, 2H); 2,84-2,78 (m, 1H); 2,69-2,58 (m, 1H); 2,49-2,42 (m, 1H); 2,35-2,04 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,17 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 72,5, 148,9, 148,0, 145,9, 144,4, 143,3, 139,0, 137,3, 131,0, 129,6, 128,6, 128,4, 128,2, 120,8, 118,4, 118,2, 114,9, 114,4, 114,2, 113,3, 109,8, 101,8, 92,6, 65,4, 61,6, 60,6, 60,4, 59,7, 55,2, 54,8, 42,9, 42,02, 41,8, 40,0, 31,8, 29,9, 24,4, 22,8, 16,0, 14,3, 9,9.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{45}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 818,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 819,2.

Ejemplo 136



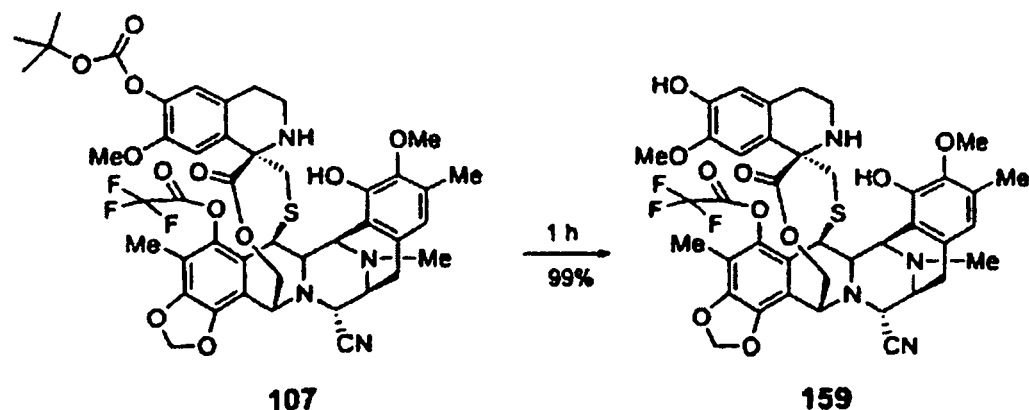
Se obtuvo el compuesto 158 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,51-7,47 (m, 2H); 7,30-7,25 (m, 5H); 7,22-7,18 (m, 3H); 6,79 (s, 1H); 6,50 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 5,93 (d, 1H); 5,43 (s, 1H); 5,24 (d, 1H); 5,02 (d, 1H); 5,01 (s, 2H); 4,95 (d, 1H); 4,66 (d, 1H); 4,28 (s, 1H); 4,18-4,09 (m, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 3,43 (d, 2H); 3,36-3,34 (m, 1H); 3,16-3,07 (m, 1H); 2,91 (d, 2H); 2,88-2,80 (m, 1H); 2,69-2,59 (m, 1H); 2,50-2,45 (m, 1H); 2,37-2,29 (m, 2H); 2,32 (s, 6H); 2,23 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,7, 150,8, 149,3, 148,9, 146,1, 144,9, 144,6, 139,2, 138,0, 137,3, 131,6, 131,2, 130,8, 128,7, 128,6, 128,5, 128,4, 126,0, 125,1, 124,8, 122,6, 118,6, 114,6, 114,4, 113,6, 110,0, 101,9, 74,8, 74,6, 65,5, 61,9, 60,7, 60,1, 59,9, 55,4, 55,0, 53,8, 43,3, 42,2, 41,7, 40,1, 29,3, 24,7, 16,2, 10,0.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{52}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 908,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 909,3.

Ejemplo 137

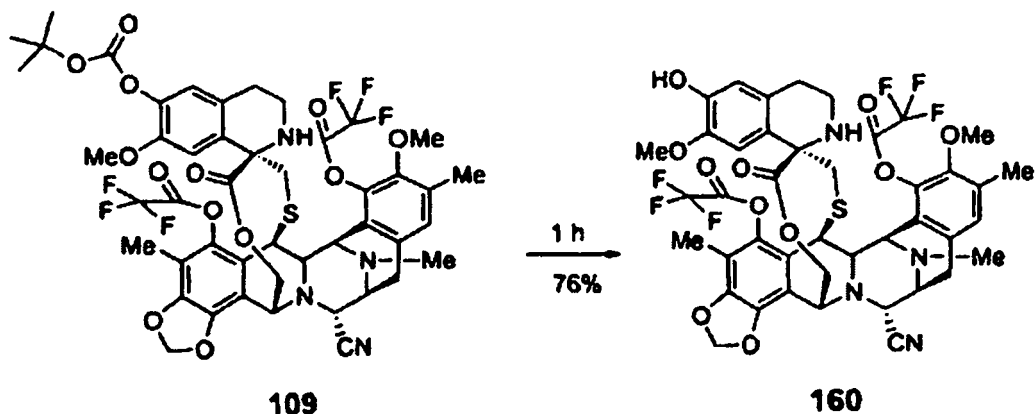
Método J: a una disolución de 1 equivalente de material de partida en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1,2:1 se añadieron NaI (6 equivalentes) y TMSCl (6 equivalentes). Tras 1 h se extinguió la reacción con salmuera, se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 . La cromatografía da compuestos puros.



Se obtuvo el compuesto 159 usando el método J. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,59 (s, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,46 (s, 1H); 6,10 (d, 1H); 6,03 (d, 1H); 5,69 (s, 1H); 5,04 (d, 1H); 4,58 (s, 1H); 4,34 (s, 1H); 4,29 (d, 1H); 4,21 (d, 1H); 4,14 (dd, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,63 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,43 (s, 1H); 3,20-3,08 (m, 1H); 2,95 (d, 2H); 2,90-2,84 (m, 1H); 2,78-2,72 (m, 1H); 2,91-2,48 (m, 1H); 2,34-2,03 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,06 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 824,2 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 825,2.

Ejemplo 138

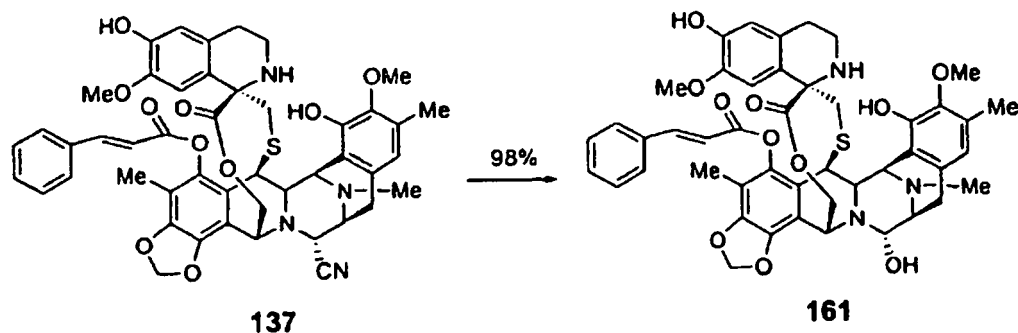


Se obtuvo el compuesto 160 usando el método J. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,89(s, 1H); 6,50 (s, 1H); 6,13 (d, 1H); 6,04 (d, 1H); 6,01 (s, 1H); 5,50 (s, 1H); 4,80 (d, 1H); 4,56 (s, 1H); 4,21 (s, 1H); 4,14-4,10 (m, 2H); 3,79-3,65 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,59 (s, 3H); 3,47 (s, 1H); 3,20 (d, 1H); 2,98 (d, 2H); 2,67 (t, 3H); 2,51 (d, 1H); 2,26 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,06 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{38}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 920,2 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 921,3.

Ejemplo 139

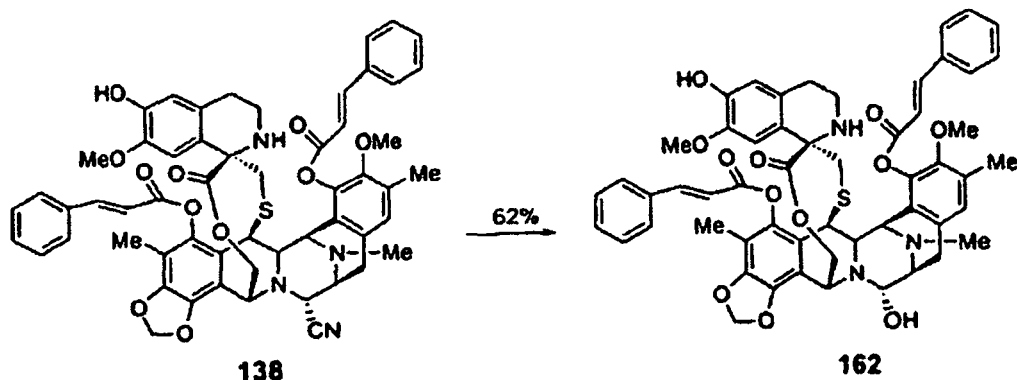
Método H: a una disolución de 1 equivalente de material de partida en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 3:2 (0,009 M) se añadieron 30 equivalentes de AgNO_3 . Tras 24 h, se extinguió la reacción con una mezcla 1:1 de disoluciones saturadas de salmuera y NaHCO_3 , se agitó durante 10 min y se diluyó y extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 . La cromatografía da compuestos puros.



Se obtuvo el compuesto 161 usando el método H. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (d, 1H); 7,60-7,56 (m, 2H); 7,46-7,44 (m, 3H); 6,57 (d, 1H); 6,56 (s, 1H); 6,48 (s, 1H); 6,44 (s, 1H); 5,99 (dd, 2H); 5,43 (s, 1H); 5,14 (d, 1H); 4,86 (s, 1H); 4,52-4,50 (m, 2H); 4,19 (d, 1H); 4,06 (dd, 1H); 3,63 (s, 3H); 3,46 (s, 3H); 3,25-3,02 (m, 3H); 2,88-2,85 (m, 3H); 2,73-2,59 (m, 1H); 2,50-2,24 (m, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,07 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{46}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 849,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 850,3.

Ejemplo 140

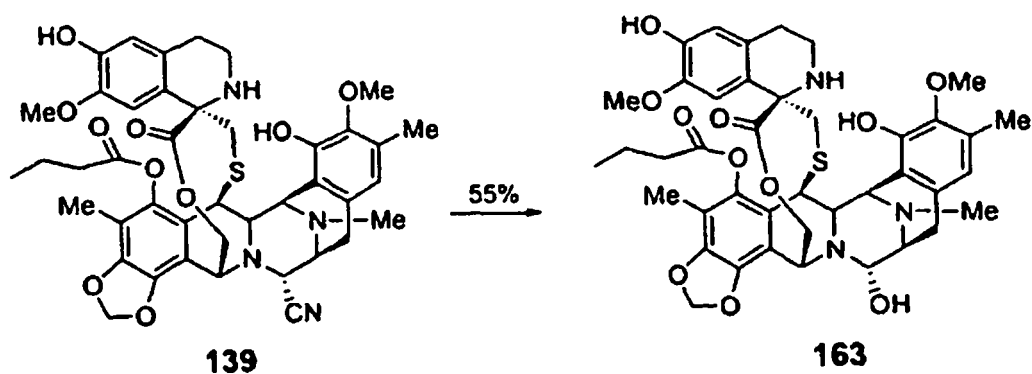


Se obtuvo el compuesto 162 usando el método H. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (d, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,45-7,31 (m, 10H); 6,94 (s, 1H); 6,63 (d, 1H); 6,52 (d, 1H); 6,51 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 6,07 (s, 1H); 5,97 (s, 1H); 5,42 (s, 1H); 5,16 (d, 1H); 4,88 (s, 1H); 4,54 (s, 1H); 4,45 (s, 1H); 4,06 (d, 1H); 3,80-3,78 (m, 1H); 3,64 (s, 3H); 3,46 (s, 3H); 3,28-3,15 (m, 2H); 3,00-2,88 (m, 3H); 2,76-2,66 (m, 1H); 2,50-2,17 (m, 4H); 2,28 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 2,11 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,3, 164,5, 164,2, 148,0, 147,2, 146,9, 145,4, 144,5, 144,2, 143,1, 141,2, 140,7, 134,1, 133,7, 131,3, 130,9, 130,7, 129,1, 129,0, 128,9, 128,2, 128,1, 127,3, 125,6, 124,1, 121,8, 116,6, 116,1, 116,0, 114,0, 112,5, 109,7, 101,7, 81,6, 64,9, 61,1, 59,9, 57,7, 57,6, 56,1, 55,8, 54,9, 42,7, 42,5, 41,4, 39,8, 29,6, 28,7, 23,9, 22,6, 15,8, 9,7.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{55}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$: 979,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 980,3.

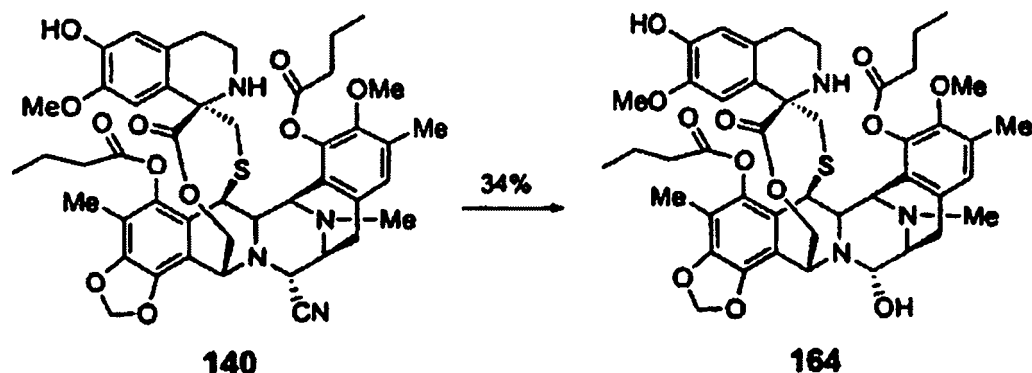
Ejemplo 141



Se obtuvo el compuesto 163 usando el método H. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,59 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 5,93 (d, 1H); 5,64 (s, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,47 (s, 1H); 4,15 (d, 1H); 4,03 (dd, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,60-3,59 (m, 1H); 3,58 (d, 1H); 3,21-3,10 (m, 2H); 2,87-2,79 (m, 3H); 2,68-2,58 (m, 2H); 2,54-2,38 (m, 2H); 2,52 (t, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 1,81-1,73 (m, 2H); 1,02 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 789,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 790,1.

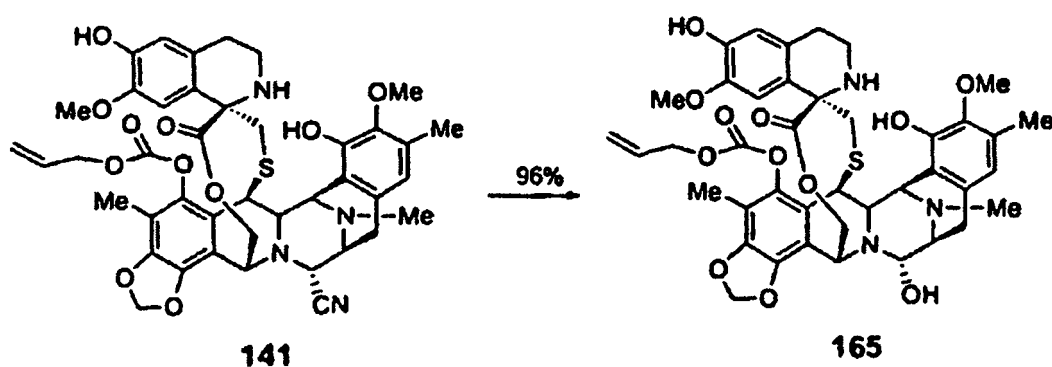
Ejemplo 142



Se obtuvo el compuesto 164 usando el método H. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,96 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,42 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 5,93 (d, 1H); 5,40 (s, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,47 (s, 1H); 4,18-4,16 (m, 1H); 4,03 (d, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,71-3,70 (m, 2H); 3,61 (s, 3H); 3,23-3,10 (m, 2H); 2,87-2,79 (m, 3H); 2,68-2,40 (m, 3H); 2,60 (t, 2H); 2,60 (t, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 1,84-1,73 (m, 4H); 1,09 (t, 3H); 1,03 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{45}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$: 859,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 860,3.

Ejemplo 143

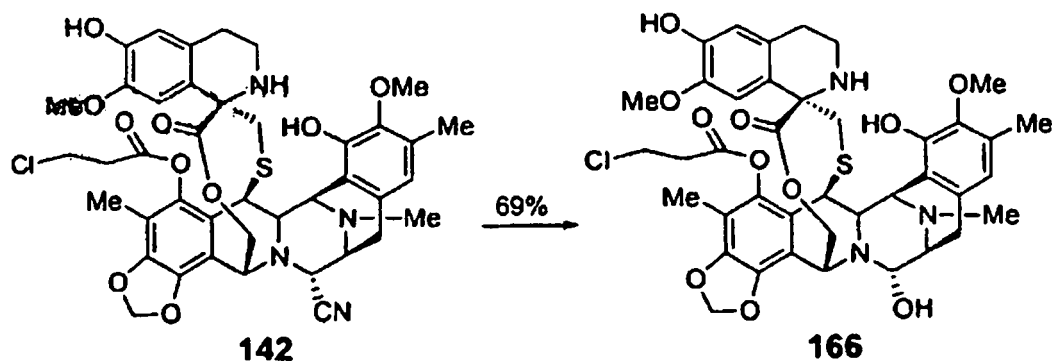


Se obtuvo el compuesto 165 usando el método H. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,59 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,45 (s, 1H); 6,03 (d, 1H); 5,98-5,85 (m, 1); 5,95 (d, 1H); 5,70 (s, 1H); 5,37 (dd, 1H); 5,26 (dd, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,80 (s, 1H); 4,64-4,62 (m, 2H); 4,58 (s, 1H); 4,48 (d, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,05 (dd, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,57 (d, 1H); 3,22-3,10 (m, 2H); 2,87-2,78 (m, 3H); 2,68-2,58 (m, 1H); 2,49-2,20 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,08 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,7, 152,7, 147,9, 145,3, 144,6, 144,4, 143,1, 141,3, 140,9, 131,5, 129,4, 129,2, 126,2, 122,3, 121,0, 119,0, 116,1, 114,2, 112,6, 109,9, 101,9, 82,3, 69,3, 64,7, 61,4, 60,5, 57,9, 57,8, 56,2, 55,3, 55,0, 42,5, 42,0, 41,6, 39,8, 29,9, 28,9, 24,2, 16,0, 9,5.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$: 803,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 804,3.

Ejemplo 144

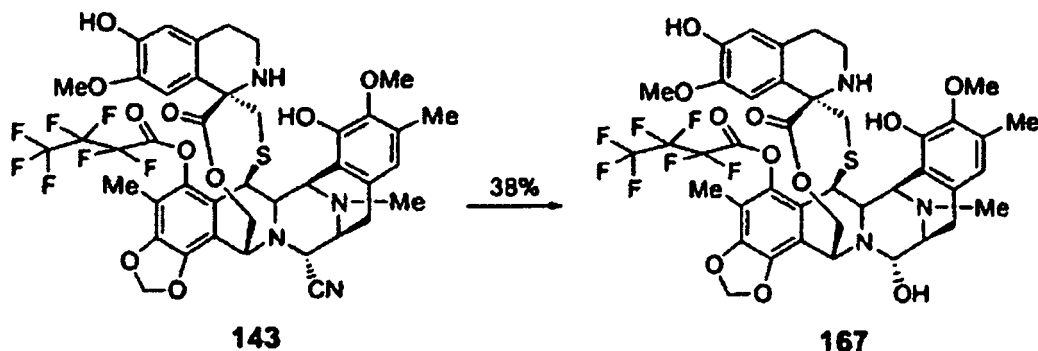


Se obtuvo el compuesto 166 usando el método H. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,60 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,32 (s, 1H); 6,03 (d, 1H); 5,95 (d, 1H); 5,72 (s, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,82 (s, 1H); 4,48 (d, 1H); 4,4,3 (s, 1H); 4,17-4,14 (m, 1H); 4,04 (dd, 1H); 3,85 (ddd, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,61 (s, 3H); 3,60-3,57 (m, 1H); 3,24-3,10 (m, 2H); 3,03 (t, 2H); 2,88-2,78 (m, 3H); 2,68-2,56 (m, 1H); 2,49-2,43 (m, 1H); 2,38-2,13 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,04 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,6, 167,8, 147,8, 145,4, 144,6, 144,4, 143,2, 141,1, 140,9, 131,6, 129,3, 126,1, 121,8, 114,2, 109,9, 101,9, 82,2, 64,7, 61,5, 60,6, 58,0, 57,8, 56,1, 55,3, 55,1, 42,5, 42,3, 41,6, 39,9, 38,8, 37,7, 29,9, 29,5, 29,0, 24,3, 22,9, 16,0, 14,3, 9,9.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{ClN}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 809,2 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 810,3.

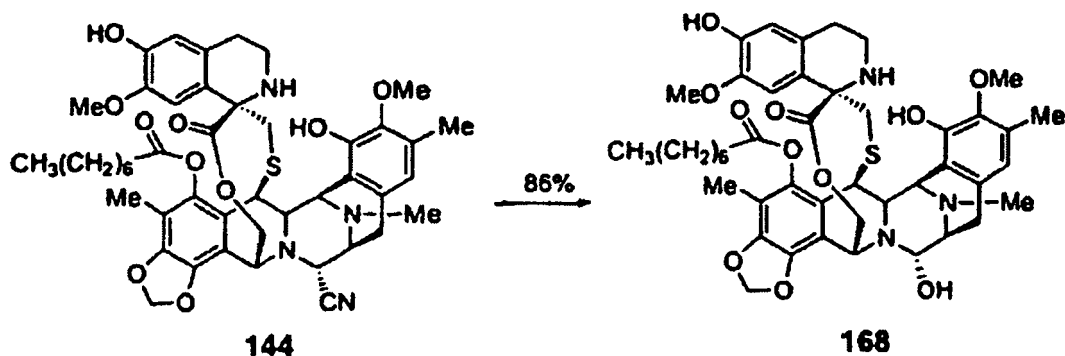
Ejemplo 145



Se obtuvo el compuesto 167 usando el método H. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,60 (s, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,46 (s, 1H); 6,07 (s, 1H); 6,00 (s, 1H); 5,64 (s, 1H); 5,39 (s, 1H); 5,16 (d, 1H); 4,83 (s, 1H); 4,49 (s, 1H); 4,19-4,18 (m, 1H); 4,06 (dd, 1H); 3,76 (d, 1H); 3,62 (s, 3H); 3,57-3,56 (m, 1H); 3,24-3,12 (m, 2H); 2,89-2,85 (m, 2H); 2,79-2,73 (m, 1H); 2,68-2,58 (m, 1H); 2,52-2,45 (m, 1H); 2,37-2,10 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,03 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{40}\text{F}_7\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 915,2 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 916,2.

Ejemplo 146



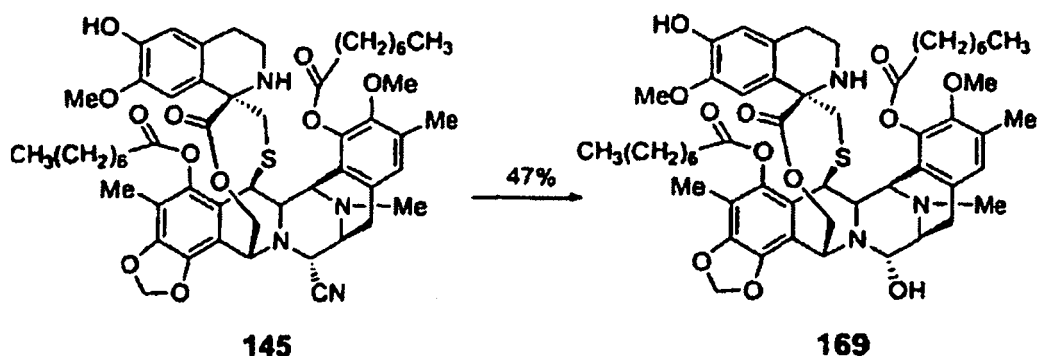
ES 2 291 479 T3

Se obtuvo el compuesto 168 usando el método H. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,60 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 5,97 (dd, 2H); 5,64 (s, 1H); 5,32 (s, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,48 (s, 1H); 4,48-4,45 (m, 1H); 4,16 (d, 1H); 4,03 (dd, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,58 (d, 1H); 3,24-3,08 (m, 2H); 2,94-2,78 (m, 3H); 2,66-2,42 (m, 2H); 2,53 (t, 2H); 2,38-2,12 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 1,80-1,68 (m, 2H); 1,42-1,23 (m, 11H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,6, 171,3, 147,8, 145,3, 144,6, 144,4, 143,1, 141,5, 140,6, 131,6, 129,3, 129,2, 121,9, 121,1, 114,2, 110,0, 101,8, 82,3, 64,9, 61,6, 60,5, 58,0, 57,9, 56,1, 55,2, 55,1, 42,3, 41,6, 39,9, 34,2, 31,9, 29,9, 29,6, 29,2, 25,1, 24,3, 22,8, 16,0, 14,3, 9,9.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{45}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 845,4 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 846,7.

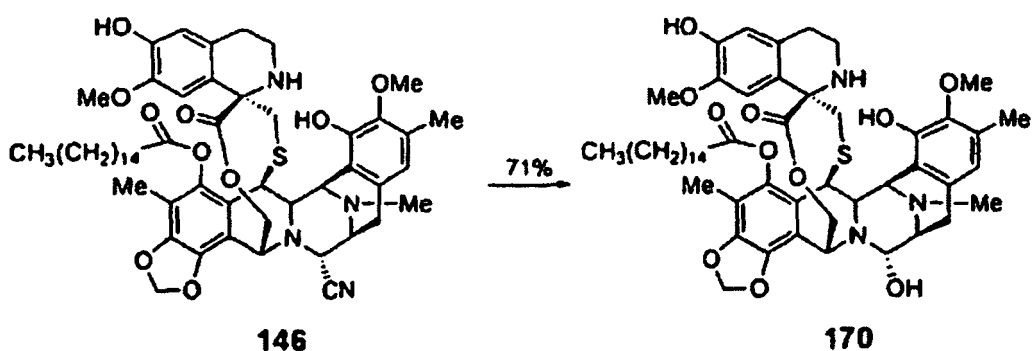
Ejemplo 147



Se obtuvo el compuesto 169 usando el método H. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,94 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,41 (s, 1H); 6,03 (s, 1H); 5,94 (s, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,81 (s, 1H); 4,49 (s, 1H); 4,37 (s, 1H); 4,03 (d, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,67-3,57 (m, 2H); 3,60 (s, 3H); 3,24-3,10 (m, 2H); 2,92-2,80 (m, 3H); 2,68-2,44 (m, 2H); 2,61 (t, 2H); 2,56 (t, 2H); 2,38-2,18 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,84-1,68 (m, 4H); 1,42-1,20 (m, 22H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{53}\text{H}_{69}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$: 971,5 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 972,7.

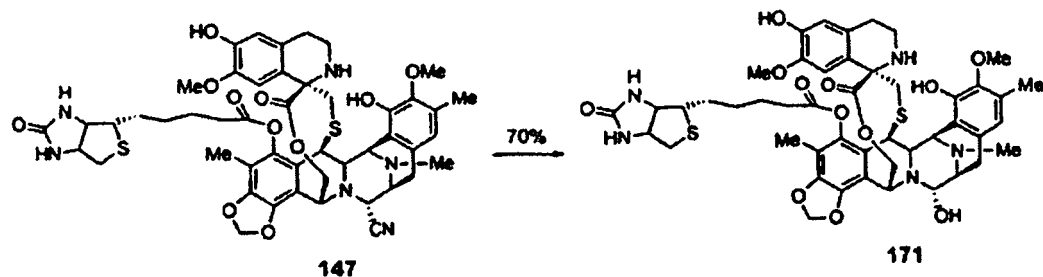
Ejemplo 148



Se obtuvo el compuesto 170 usando el método H. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,59 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 6,01 (dd, 2H); 5,66 (s, 1H); 5,39 (s, 1H); 5,02 (d, 1H); 4,55 (s, 1H); 4,31 (s, 1H); 4,26 (dd, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,11 (dd, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,61 (s, 3H); 3,51 (d, 1H); 3,42-3,40 (m, 1H); 3,16-3,04 (m, 1H); 2,94-2,92 (m, 2H); 2,82-2,74 (m, 1H); 2,66-2,44 (m, 2H); 2,53 (t, 2H); 2,36-2,15 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,78-1,59 (m, 2H); 1,40-1,16 (m, 27H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{53}\text{H}_{71}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 957,5 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 958,4.

Ejemplo 149



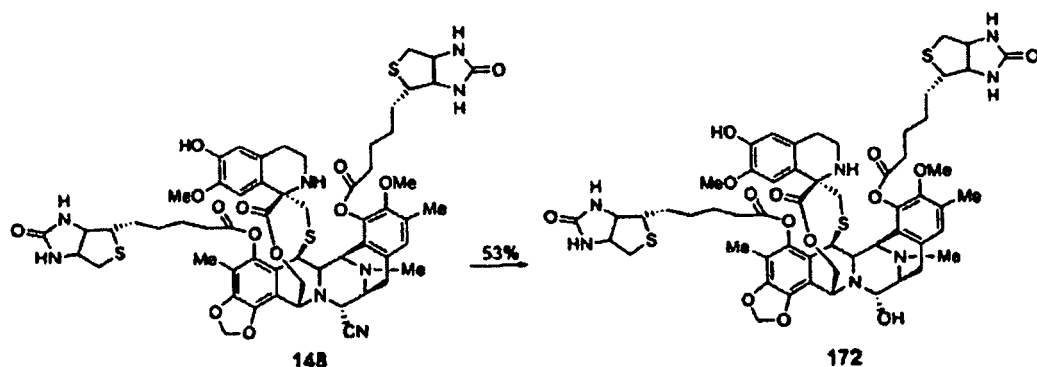
Se recuperó el compuesto 147 (19%) tras la purificación cromatográfica.

Se obtuvo el compuesto 171 usando el método H. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,50 (s, 1H); 6,81 (s, 1H); 6,56 (s, 1H); 6,45 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 5,93 (d, 1H); 5,21 (s, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,84 (s, 1H); 4,51-4,46 (m, 2H); 4,41 (s, 1H); 4,32-4,21 (m, 3H); 4,01 (dd, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,75-3,71 (m, 1H); 3,65 (s, 3H); 3,59 (s, 3H); 3,23 (s, 1H); 3,17-3,10 (m, 2H); 2,89-2,80 (m, 3H); 2,74-2,37 (m, 4H); 2,29 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,00 (s, 3H); 1,80-1,68 (m, 4H); 1,55-1,39 (m, 2H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,6, 171,4, 164,5, 148,4, 145,4, 144,7, 144,6, 143,4, 141,5, 140,7, 131,1, 129,2, 129,0, 122,0, 120,6, 116,2, 114,3, 110,1, 101,9, 82,1, 70,7, 65,0, 62,4, 61,8, 60,5, 60,3, 58,1, 57,9, 56,1, 55,2, 55,0, 42,5, 41,6, 40,8, 40,1, 33,7, 32,1, 29,9, 29,5, 28,7, 28,2, 24,7, 24,3, 16,1, 14,3, 9,9.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{47}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_{12}\text{S}_2$: 945,3 encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 928,3.

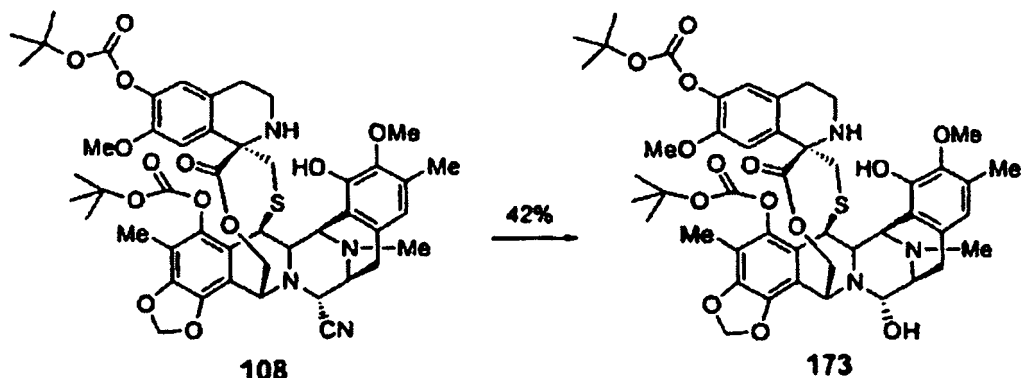
Ejemplo 150



Se obtuvo el compuesto 172 usando el método H. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,94 (s, 1H); 6,46 (s, 1H); 6,39 (s, 1H); 6,26 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 5,94 (d, 1H); 5,57-5,55 (m, 2H); 5,11 (d, 1H); 4,82 (s, 1H); 4,48-4,45 (m, 3H); 4,32-4,22 (m, 3H); 4,01 (dd, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,75-3,71 (m, 1H); 3,67-3,64 (m, 6H); 3,59 (s, 3H); 3,25-3,24 (m, 1H); 3,19-3,10 (m, 3H); 2,92-2,83 (m, 4H); 2,74-2,60 (m, 6H); 2,46-2,14 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,91-1,66 (m, 8H); 1,59-1,44 (m, 4H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{47}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_{12}\text{S}_2$: 1171,4 encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 1154,3.

Ejemplo 151

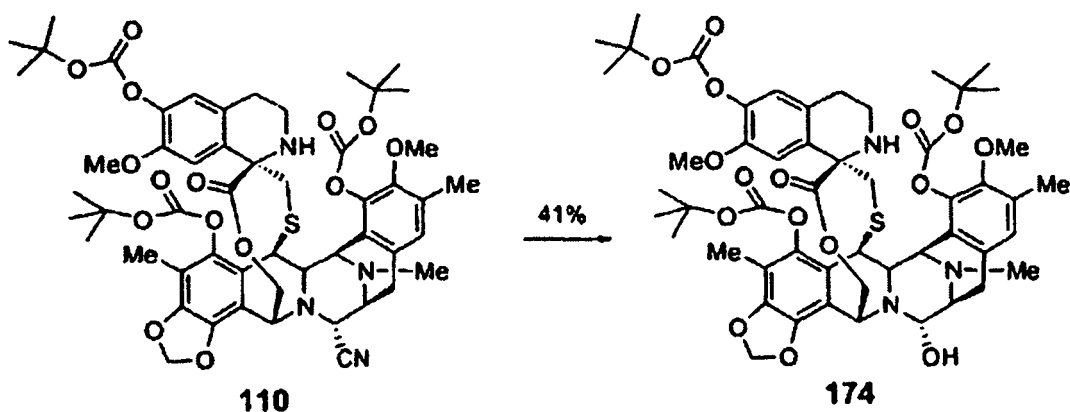


Se obtuvo el compuesto 173 usando el método H. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,69 (s, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,00 (s, 1H); 5,92 (s, 1H); 5,66 (s, 1H); 5,11 (d, 1H); 4,78 (s, 1H); 4,59 (s, 1H); 4,46 (d, 1H); 4,15 (d, 1H); 4,04 (dd, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 3,56-3,52 (m, 1H); 3,21-3,09 (m, 2H); 2,87-2,75 (m, 3H); 2,69-2,38 (m, 3H); 2,31 (s, 3H); 2,30-2,10 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 1,50 (s, 9H); 1,48 (s, 9H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,2, 151,8, 150,9, 148,6, 147,9, 145,3, 143,1, 141,3, 140,6, 138,9, 133,1, 131,7, 129,3, 128,8, 122,3, 121,0, 118,1, 115,9, 112,7, 112,1, 101,8, 83,6, 83,3, 82,3, 65,1, 61,6, 60,4, 57,9, 56,2, 55,4, 55,1, 42,5, 42,0, 41,6, 39,7, 29,9, 28,8, 27,9, 27,8, 24,3, 16,0, 9,5.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{47}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_{14}\text{S}$: 919,4 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 920,3.

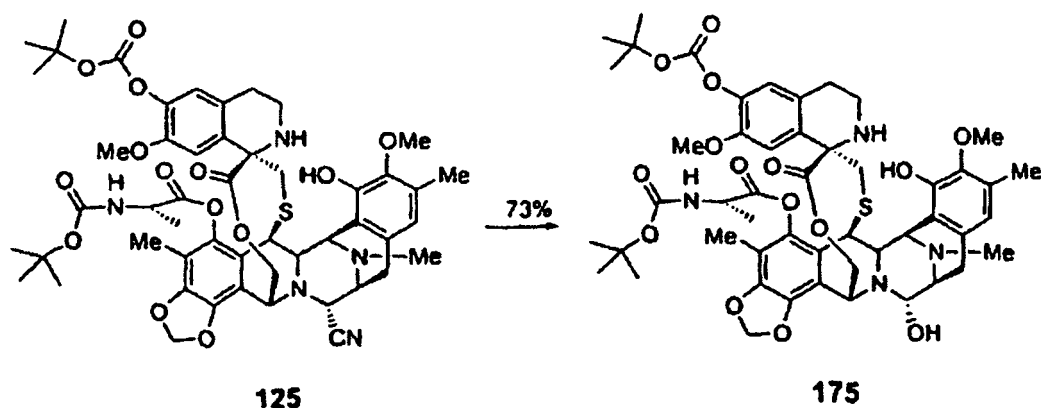
Ejemplo 152



Se obtuvo el compuesto 174 usando el método H. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,92 (s, 1H); 6,69 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,01 (s, 1H); 5,93 (s, 1H); 5,10 (d, 1H); 4,76 (s, 1H); 4,55 (s, 1H); 4,46 (d, 1H); 4,04 (dd, 1H); 3,84 (d, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,61-3,58 (m, 1H); 3,58 (s, 3H); 3,24-3,10 (m, 2H); 2,99-2,77 (m, 3H); 2,70-2,60 (m, 1H); 2,51-2,17 (m, 3H); 2,30 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 2,07 (s, 3H); 1,55 (s, 9H); 1,51 (s, 9H); 1,49 (s, 9H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{52}\text{H}_{65}\text{N}_3\text{O}_{16}\text{S}$: 1019,4 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 1020,4.

Ejemplo 153

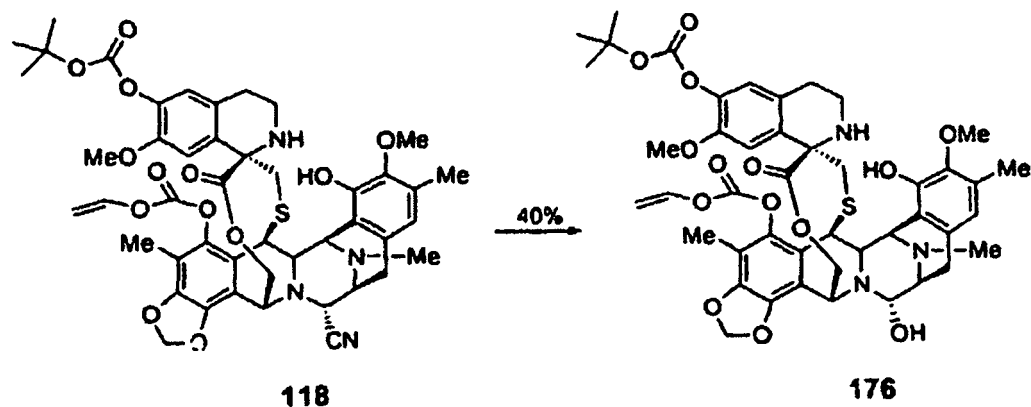


Se obtuvo el compuesto 175 usando el método H. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,69 (s, 1H); 6,57 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 5,94 (d, 1H); 5,12 (d, 1H); 5,02 (d, 1H); 4,82 (s, 1H); 4,61 (t, 1H); 4,49 (d, 1H); 4,41 (s, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,00 (dd, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,57-3,55 (m, 1H); 3,56 (s, 3H); 3,22-3,09 (m, 2H); 2,86-2,80 (m, 3H); 2,69-2,60 (m, 1H); 2,50-2,36 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 1,61 (d, 3H); 1,50 (s, 9H); 1,43 (s, 9H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,2, 171,3, 155,5, 151,8, 148,7, 147,9, 145,5, 143,3, 140,9, 139,0, 132,8, 131,7, 129,6, 128,8, 122,4, 122,0, 120,9, 118,1, 116,2, 112,1, 102,0, 83,6, 82,1, 65,3, 61,5, 60,6, 58,0, 56,2, 55,4, 54,9, 49,3, 42,4, 41,6, 39,9, 29,9, 28,9, 28,5, 27,8, 24,2, 18,6, 16,0, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{50}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{15}\text{S}$: 990,4 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 991,4.

Ejemplo 154



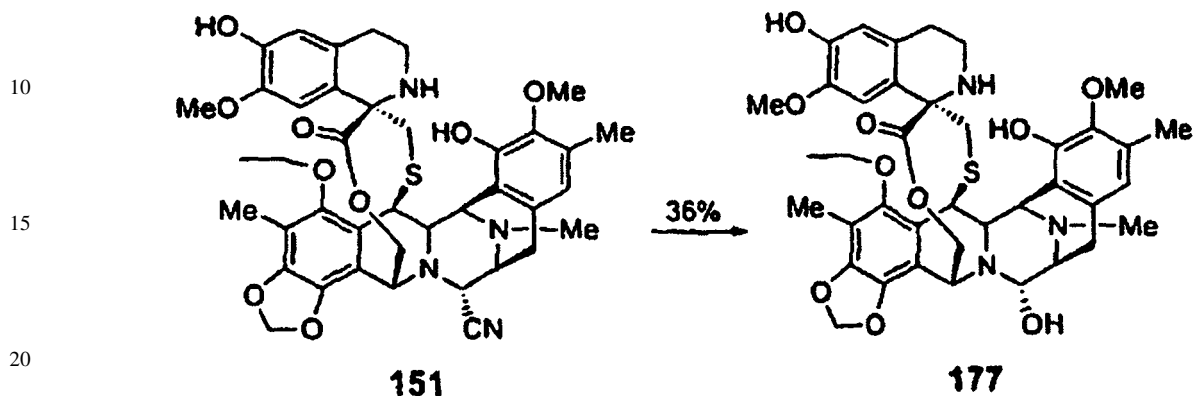
Se obtuvo el compuesto 176 usando el método H. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,99 (dd, 1H); 6,69 (s, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,03 (d, 1H); 5,95 (d, 1H); 5,70 (s, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,97 (dd, 1H); 4,80 (s, 1H); 4,60 (dd, 1H); 4,56 (s, 1H); 4,48 (d, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,04 (dd, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,58-3,56 (m, 1H); 3,47 (d, 1H); 3,24-3,12 (m, 2H); 2,87-2,78 (m, 3H); 2,68-2,58 (m, 1H); 2,52-2,47 (m, 1H); 2,43-2,20 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 1,50 (s, 9H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,3, 151,8, 150,5, 148,7, 148,0, 145,4, 143,1, 141,1, 140,9, 139,0, 133,1, 131,6, 129,4, 128,8, 122,4, 122,3, 120,9, 116,1, 112,6, 112,0, 102,0, 98,6, 86,6, 82,2, 64,8, 61,4, 60,5; 57,9, 57,7, 56,2, 55,5, 55,0, 42,5, 42,0, 41,6, 39,7, 29,9, 28,8, 27,8, 24,1, 16,0, 9,5.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{45}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_{14}\text{S}$: 889,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 890,2.

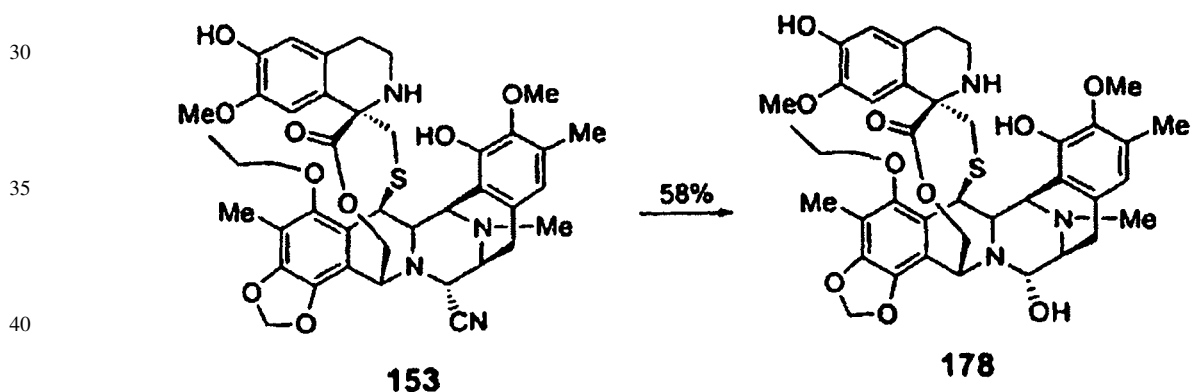
Ejemplo 155

Método I: a una disolución de 1 equivalente de material de partida en THF/H₂O 4:1 (0,009 M) se añadieron 5 equivalentes de BrCu. Tras 24 h se extinguió la reacción con NH₄Cl, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con salmuera y NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄. La cromatografía da compuestos puros.



Se obtuvo el compuesto 177 usando el método I. EM-ESI m/z: Calc. para C₃₉H₄₅N₃O₁₀S: 747,3 encontrado (M+H⁺): 748,1.

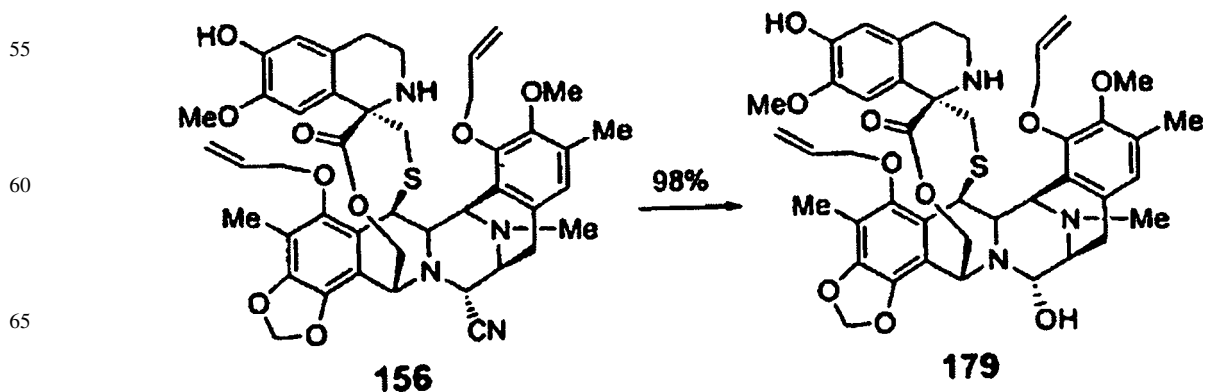
Ejemplo 156



Se obtuvo el compuesto 178 usando el método I. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,59 (s, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,44 (s, 1H); 5,96 (s, 1H); 5,87 (s, 1H); 5,67 (s, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,85 (s, 1H); 4,78 (s, 1H); 4,49 (s, 1H); 4,20-4,18 (m, 1H); 4,08 (dd, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,61 (s, 3H); 3,23-3,10 (m, 2H); 2,87-2,80 (m, 2H); 2,70-2,58 (m, 1H); 2,49-2,42 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,26-2,22 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,15 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₀H₄₇N₃O₁₀S: 761,3 encontrado (M+H⁺): 762,3.

Ejemplo 157

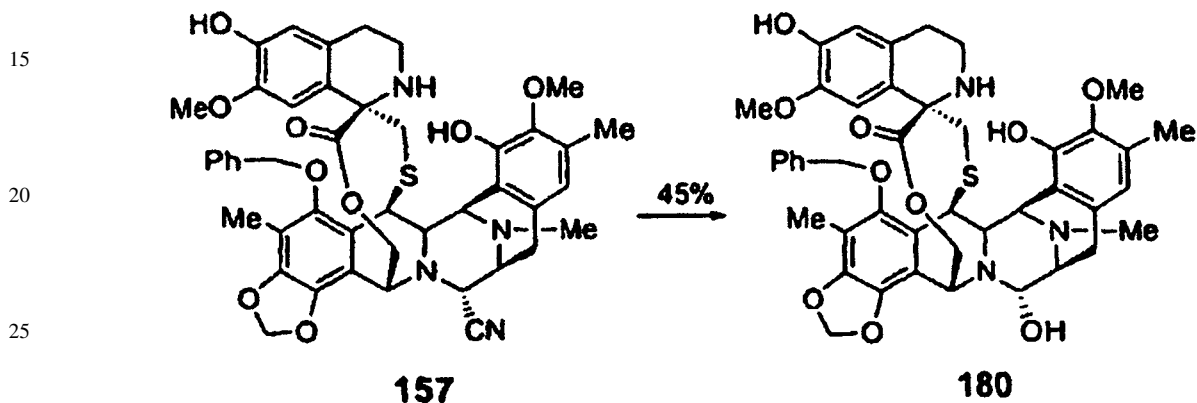


ES 2 291 479 T3

Se obtuvo el compuesto 179 usando el método I. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,79 (s, 1H); 6,50 (s, 1H); 6,45 (s, 1H); 6,15-6,02 (m, 2H); 5,97 (d, 1H); 5,88 (d, 1H); 5,46-5,35 (m, 3H); 5,20 (dd, 2H); 5,13 (d, 1H); 4,84 (s, 1H); 4,78-4,74 (m, 2H); 4,49-4,38 (m, 3H); 4,21-4,08 (m, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 3,57 (d, 1H); 3,49 (s, 1H); 3,22-3,08 (m, 2H); 2,92-2,82 (m, 3H); 2,72-2,60 (m, 1H); 2,52-2,46 (m, 1H); 2,28 (s, 3H); 2,26-2,23 (m, 2H); 2,17 (s, 6H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{43}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 799,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 800,2.

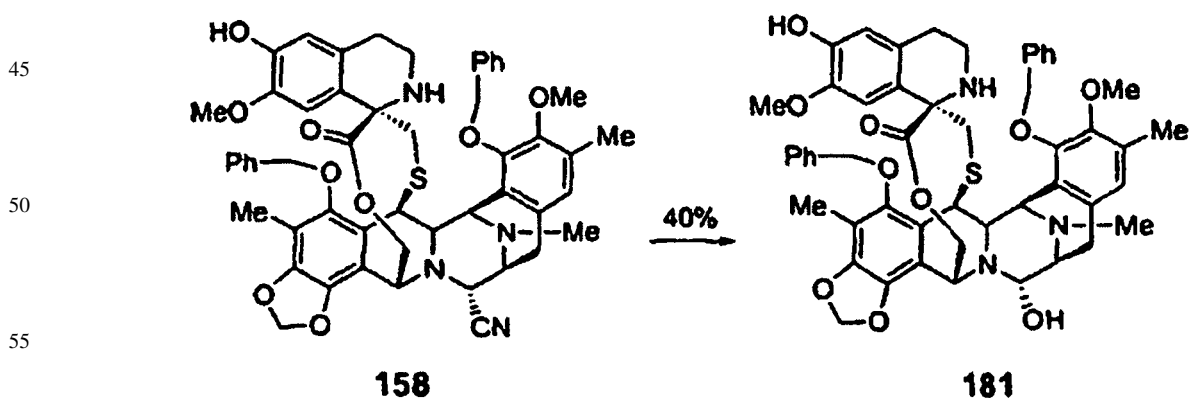
10 Ejemplo 158



30 Se obtuvo el compuesto 180 usando el método I. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,54-7,51 (m, 2H); 7,40-7,29 (m, 3H); 6,58 (s, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,48 (s, 1H); 5,99 (d, 1H); 5,91 (d, 1H); 5,34 (s, 1H); 5,14 (d, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,84 (s, 1H); 4,79 (s, 1H); 4,72 (d, 1H); 4,49 (d, 1H); 4,12-4,07 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 3,50 (d, 1H); 3,22-3,10 (m, 2H); 2,87-2,82 (m, 2H); 2,70-2,60 (m, 1H); 2,49-2,43 (m, 1H); 2,34-2,10 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 2,15 (s, 3H).

35 EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{44}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 809,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 810,3.

40 Ejemplo 159

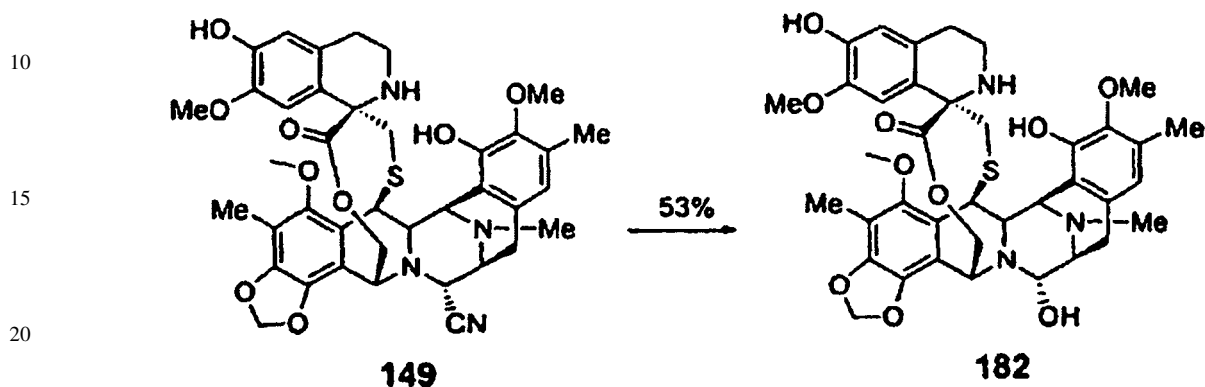


60 Se obtuvo el compuesto 181 usando el método I. EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{51}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 899,4 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 900,3.

65

Ejemplo 160

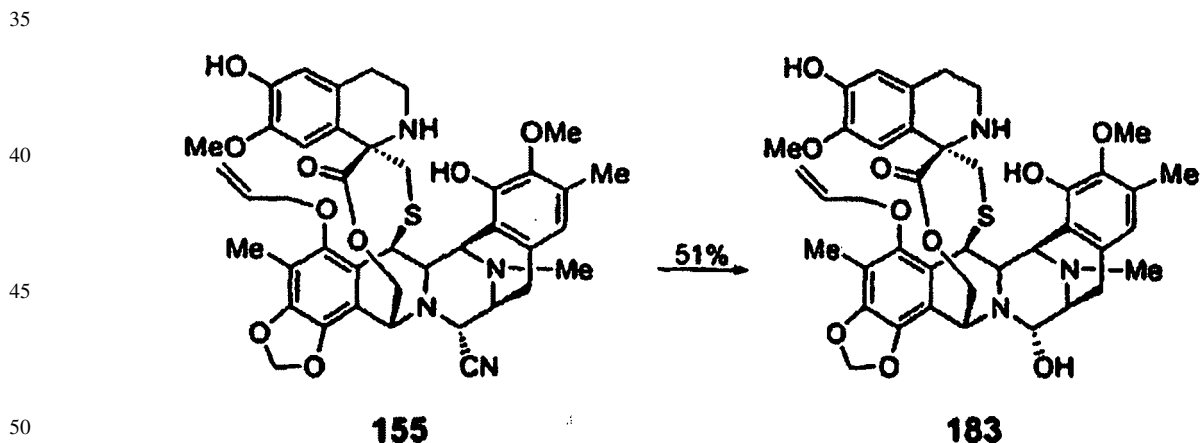
Método K: a una disolución de 1 equivalente de material de partida en THF/H₂O 4:1 (0,009 M) se añadieron 5 equivalentes de CuCl. Tras 24 h se extinguió la reacción con NH₄Cl, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con salmuera y NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄. La cromatografía da compuestos puros.



Se obtuvo el compuesto 182 usando el método I. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,60 (s, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,45 (s, 1H); 5,97 (s, 1H); 5,88 (s, 1H); 5,76 (s, 1H); 5,11 (d, 1H); 4,80 (s, 1H); 4,48-4,46 (m, 1H); 4,20-4,18 (m, 1H); 4,07 (dd, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,74-3,60 (m, 2H); 3,61 (s, 3H); 3,22-3,08 (m, 2H); 2,87-2,78 (m, 3H); 2,66-2,58 (m, 1H); 2,49-2,44 (m, 1H); 2,32 (s, 3H); 2,31-2,24 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,17 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para C₃₈H₄₃N₃O₁₀S: 733,3 encontrado (M+H⁺): 734,2.

Ejemplo 161

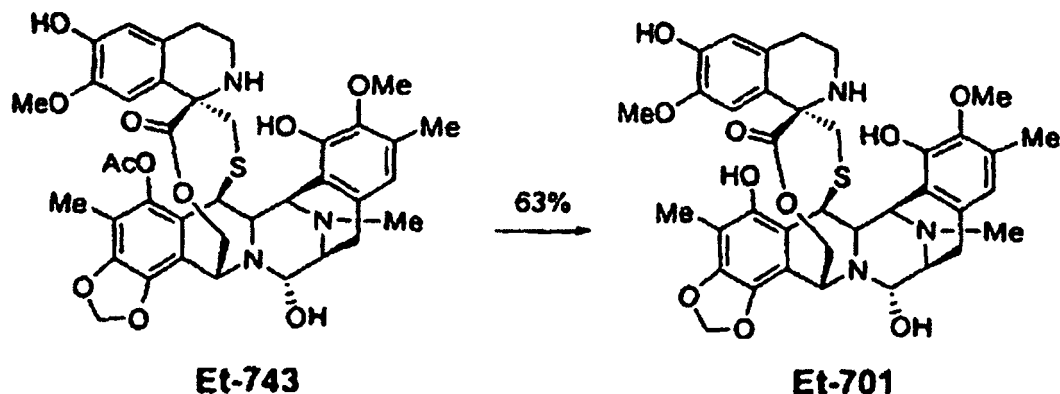


Se obtuvo el compuesto 183 usando el método I. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,59 (s, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,45 (s, 1H); 6,15-6,02 (m, 1H); 5,97 (d, 1H); 5,88 (d, 1H); 5,69 (s, 1H); 5,43 (dd, 1H); 5,24 (dd, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,85 (s, 1H); 4,78 (s, 1H); 4,52-4,47 (m, 2H); 4,21-4,15 (m, 2H); 4,08 (dd, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,64-3,57 (m, 2H); 3,61 (s, 3H); 3,22-3,20 (m, 1H); 3,16-3,08 (m, 1H); 2,87-2,80 (m, 3H); 2,68-2,58 (m, 1H); 2,49-2,43 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,26 (d, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,17 (s, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172,5, 149,4, 147,9, 145,6, 144,6, 144,4, 143,2, 139,2, 134,0, 129,5, 122,9, 121,0, 117,5, 115,9, 114,3, 112,4, 109,8, 101,8, 82,3, 74,1, 65,4, 61,7, 60,6, 58,4, 58,0, 56,5, 55,2, 55,1, 43,1, 42,3, 41,6, 40,0, 29,9, 29,5, 29,1, 24,4, 22,9, 16,0, 14,3, 9,8.

EM-ESI m/z: Calc. para C₄₀H₄₅N₃O₁₀S: 759,3 encontrado (M+H⁺): 760,3.

Ejemplo 162

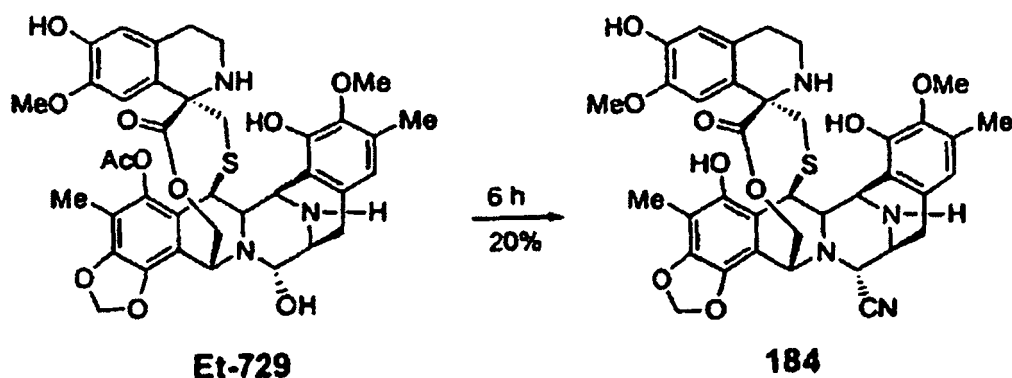


A una disolución de Et-743 en MeOH (0,19 M) se añadieron 15 equivalentes de KOH. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h 30 minutos. Tras este tiempo se extinguió la reacción con NH_4Cl , se diluyó y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 . La cromatografía da Et-701 puro.

Et-701 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,60 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 5,93 (d, 2H); 5,84 (d, 1H); 5,08 (d, 1H); 4,82 (s, 1H); 4,46 (d, 1H); 4,43 (d, 1H); 4,18 (d, 1H); 3,97 (dd, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,65 (d, 1H); 3,57 (s, 3H); 3,23-3,08 (m, 2H); 2,88-2,78 (m, 3H); 2,65-2,55 (m, 1H); 2,49-2,36 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 2,13 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 719,3 encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 702,2.

Ejemplo 163

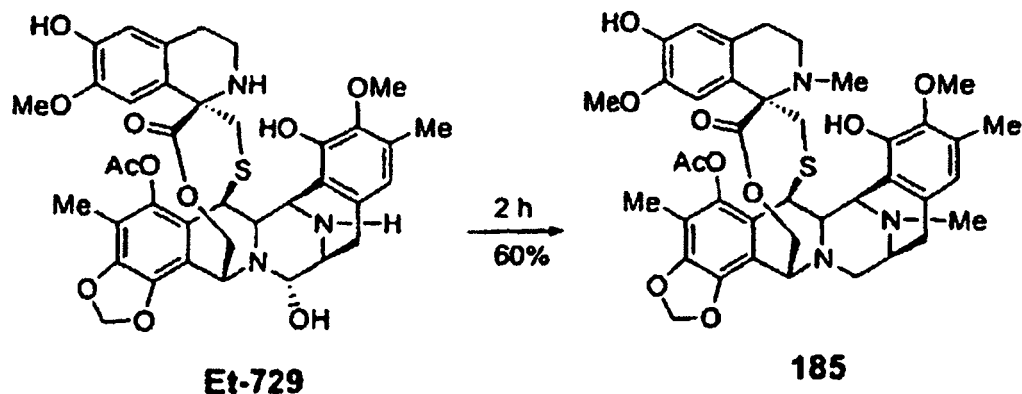


A una disolución de Et-729 en MeOH (0,005 M) a temperatura ambiente bajo argón, se añadieron 30 equivalentes de KCN. Se agitó la mezcla de reacción durante 6 h. Tras este tiempo se diluyó la reacción con CH_2Cl_2 , se lavó con NaCl, se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secaron las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 . La cromatografía ultrarrápida da el compuesto 184 puro (20%).

184. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,64 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,94 (d, 2H), 5,42 (sa, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,04 (dd 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (sa, 4H), 3,17-3,06 (m, 2H), 2,99 (dd, 1H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,54-2,04 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 714,2, encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 715,2.

Ejemplo 164

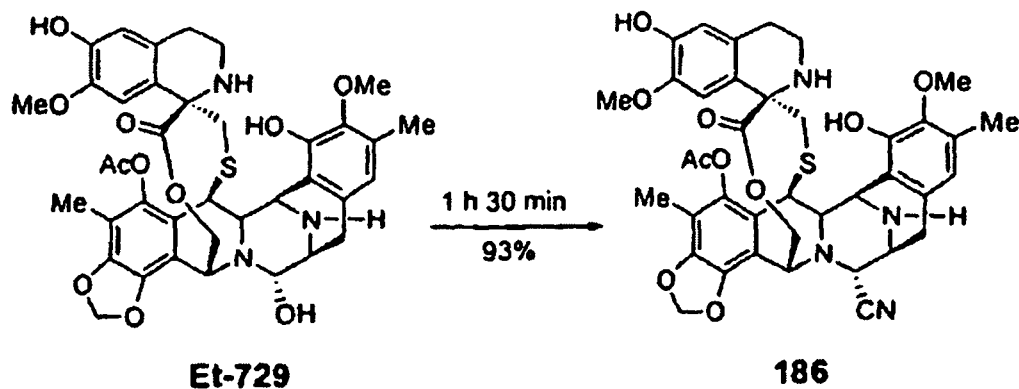


A una disolución de ET-729 en acetonitrilo (0,016 M) a temperatura ambiente bajo argón, se añadieron 200 equivalentes de formalina y 10 equivalentes de NaBH_3CN . Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h, se añadió entonces ácido acético (40 equivalentes) y se dejó la reacción durante 1 hora más. Tras este tiempo se diluyó la reacción con CH_2Cl_2 , se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 . Se secaron las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 . La cromatografía ultrarrápida da el compuesto 185 puro (60%).

185. ^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 6,40 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,06 (d, 2H), 5,01 (d, 1H), 4,63 (sa, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,88-3,85 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,32-3,11 (m, 4H), 3,00-2,79 (m, 3H), 2,66-2,51 (m, 3H), 2,50-2,20 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 759,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 760,2.

Ejemplo 165



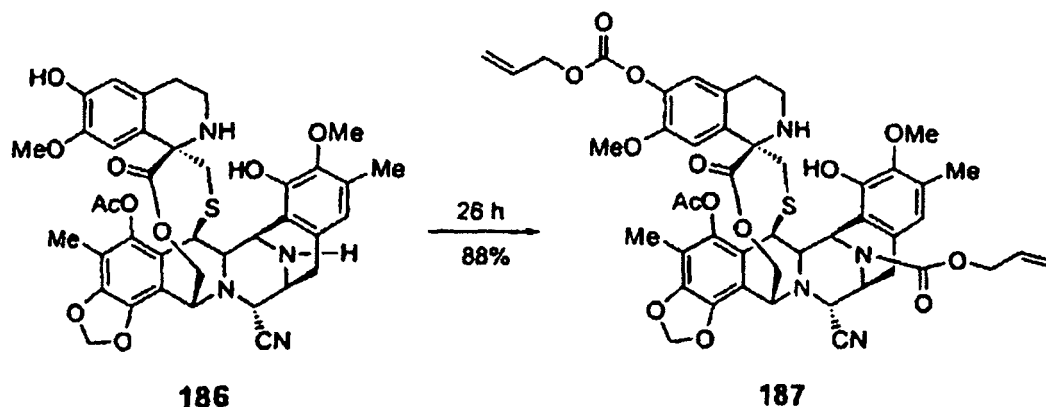
A una disolución de ET-729 en MeOH (0,005 M) a temperatura ambiente bajo argón, se añadieron 4,2 equivalentes de KCN y 4,2 equivalentes de ácido acético. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h 30 min. Tras este tiempo se diluyó la reacción con CH_2Cl_2 , se extinguió con NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secaron las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 . La cromatografía ultrarrápida da el compuesto 186 puro (93%).

186. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,60 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,00 (d, 2H), 5,96 (sa, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,55 (sa, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,10 (dd 1H), 3,82 (da, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,50 (d, 1H), 3,12-2,92 (m, 3H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,37-2,03 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,5, 168,1, 145,7, 145,2, 144,5, 144,3, 142,7, 141,2, 140,0, 131,2, 129,4, 129,0, 125,5, 124,3, 121,2, 121,0, 118,0, 114,1, 113,8, 113,3, 109,8, 101,8, 64,5, 61,1, 60,2, 59,8, 58,9, 58,7, 55,0, 48,5, 47,5, 42,0, 41,8, 39,6, 28,7, 28,0, 20,3, 15,6, 9,6.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 756,2. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 757,2.

Ejemplo 166



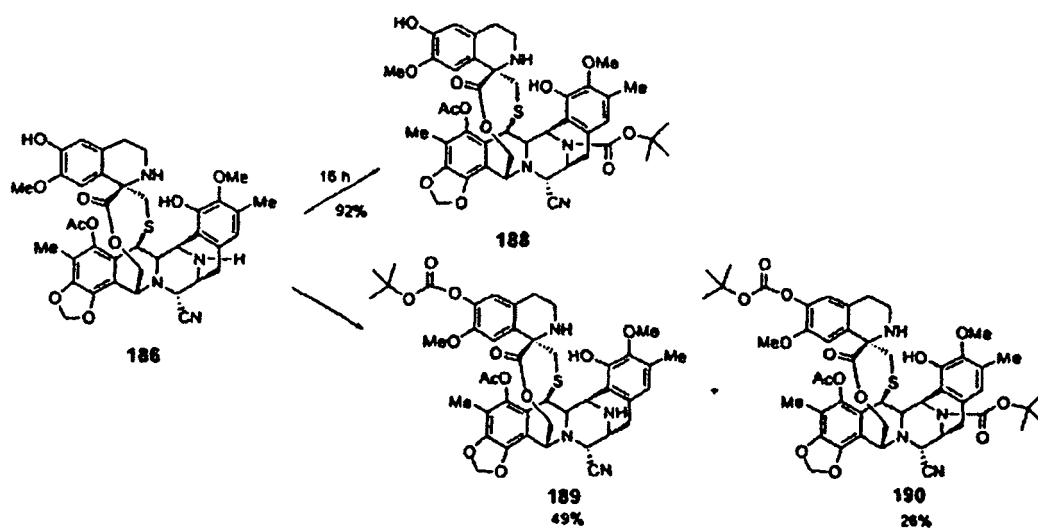
A una disolución de 1 equivalente de compuesto 186 en CH_2Cl_2 (0,036 M) bajo argón a temperatura ambiente, se añadieron 40 equivalentes de piridina, 20 equivalentes de cloroformiato de alilo y una cantidad catalítica de DMAP en pequeñas porciones durante 26 h. Se extinguió entonces la reacción con agua/hielo. Se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 y se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 . La cromatografía ultrarrápida da el compuesto 187 puro (88%).

187. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,72 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,56 (sa, 1H), 6,02 (d, 2H), 6,04-5,76 (m, 2H), 5,69-5,57 (m, 1H), 5,42-4,97 (m, 6H), 4,69-4,49 (m, 5H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,22-4,09 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,78-3,48 (m, 2H), 3,22-3,05 (m, 3H), 2,89-2,43 (m, 3H), 2,36-2,16 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,05, 2,04 (2s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{47}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}$: 924,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 925,3.

Ejemplo 167

Método A: A una disolución de 1 equivalente de material de partida en CH_2Cl_2 (0,032 M) bajo argón se añadieron 2 equivalentes del anhídrido y 2 equivalentes de base. Se siguió la reacción mediante CCF y se extinguió con NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 y se secaron las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 . La cromatografía ultrarrápida da compuestos puros.



Se obtiene el compuesto 188 con 1,5 equivalentes de $((\text{CH}_3)_3\text{COCO})_2\text{O}$ sin base en CH_3CN . Se obtienen los compuestos 189 y 190 con 1 equivalente de $((\text{CH}_3)_3\text{COCO})_2\text{O}$ y 4 equivalentes de $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ en CH_3CN . Puede modificarse la razón de estos dos compuestos usando otras condiciones experimentales (tiempo de reacción y equivalentes de re-

ES 2 291 479 T3

activos); incluso puede obtenerse el compuesto 190 (78%) tras 5 días cuando la reacción se realiza con 7 equivalentes de $(\text{CH}_3)_3\text{COCO})_2\text{O}$ y 21 equivalentes de $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$.

188: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,58 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,45, 6,43 (2s, 1H), 6,36, 5,80 (sa, s, 1H), 6,05-5,97 (m, 2H), 5,79, 5,44 (2d, 1H), 5,48 (sa, 1H), 5,05-4,94 (m, 2H), 4,67, 4,61 (2sa, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,23-4,10 (m, 2H), 3,76, 3,75 (2s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,18-3,05 (m, 3H), 2,78-2,04 (m, 5H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,04, 1,98 (2s, 3H), 1,46, 1,32 (2s, 9H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,8, 172,4, 168,1, 154,5, 152,9, 146,9, 145,9, 145,3, 144,9, 144,5, 144,3, 143,2, 142,7, 141,2, 141,1, 140,0, 139,6, 131,0, 130,4, 130,1, 129,7, 129,0, 128,9, 125,5, 125,3, 121,6, 121,3, 121,1, 121,0, 120,6, 120,0, 116,8, 116,4, 114,1, 113,6, 113,3, 109,8, 101,7, 81,1, 80,7, 64,3, 61,2, 60,8, 60,2, 60,1, 59,9, 59,3, 58,3, 58,2, 58,1, 57,4, 55,0, 48,4, 48,2, 47,2, 45,8, 42,0, 41,7, 41,4, 39,6, 39,4, 28,6, 28,0, 27,9, 27,2, 20,7, 20,2, 15,7, 14,0, 9,6, 9,4.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{44}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 856,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 857,2.

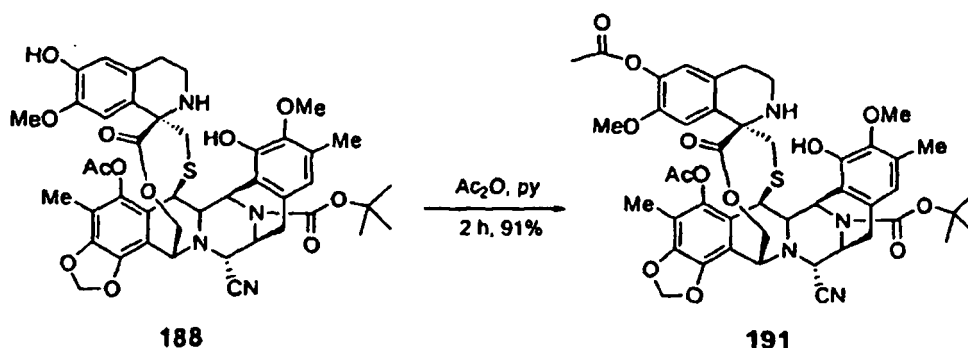
189: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,68 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,01 (dd, 2H), 5,78 (sa, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,54 (sa, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,53 (da, 1H), 3,13-3,07 (m, 2H), 2,98 (dd, 1H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,37-2,16 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{44}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 856,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 857,3.

190: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,69 (s, 1H), 6,59-6,56 (m, 2H), 6,05-5,97 (m, 2H), 5,93, 5,77 (2s, 1H), 5,68, 5,43 (2d, 1H), 5,04-4,99 (m, 2H), 4,64-4,58 (m, 1H), 4,32-4,08 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,47-3,44 (m, 1H), 3,11-3,06 (m, 3H), 2,83-2,02 (m, 11H), 2,04, 2,02 (2s, 3H), 1,50, 1,45, 1,33 (3s, 18H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{49}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}$: 956,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 957,2.

Ejemplo 168



Se obtiene el compuesto 191 usando 3 equivalentes de anhídrido acético como el anhídrido y 5 equivalentes de piridina como base (método A).

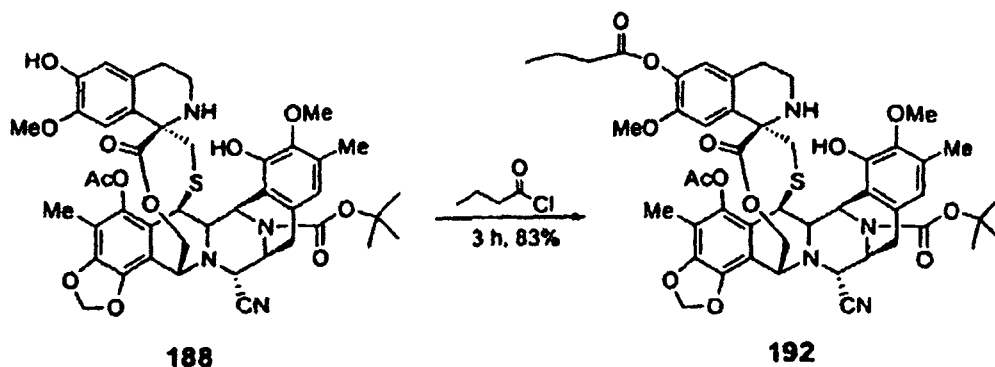
191: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,61, 6,60 (2s, 1H), 6,57, 6,56 (2s, 2H), 6,40, 5,81 (sa, s, 1H), 6,04-5,97 (m, 2H), 5,79, 5,44 (2d, 1H), 5,05-5,00 (m, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,67, 4,60 (2sa, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,22-4,08 (m, 2H), 3,77, 3,76 (2s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 3H), 2,79-2,72 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,39-2,03 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,28, 2,27 (2s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,03, 1,97 (2s, 3H), 1,46, 1,32 (2s, 9H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,3, 172,1, 169,0, 168,1, 156,6, 152,9, 148,4, 146,6, 145,9, 145,2, 143,2, 142,8, 141,4, 138,6, 132,5, 131,2, 130,7, 130,0, 129,8, 128,7, 122,5, 121,7, 121,3, 120,8, 120,5, 116,6, 116,4, 113,4, 111,8, 101,9, 81,2, 80,9, 64,7, 61,2, 60,9, 60,3, 60,1, 59,8, 58,4, 58,2, 57,9, 55,1, 48,5, 48,2, 47,3, 45,9, 42,3, 41,5, 39,6, 39,5, 28,6, 28,3, 28,2, 28,1, 27,4, 20,6, 20,4, 15,8, 9,7.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{46}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{S}$: 898,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 899,3.

Ejemplo 169

Método B: A una disolución de 1 equivalente de material de partida en CH_2Cl_2 (0,032 M) bajo argón a temperatura ambiente se añadieron 2 equivalentes de base y 2 equivalentes del cloruro de ácido. Se siguió la reacción mediante CCF y se extinguió con NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 y se secaron las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 . La cromatografía ultrarrápida da compuestos puros.



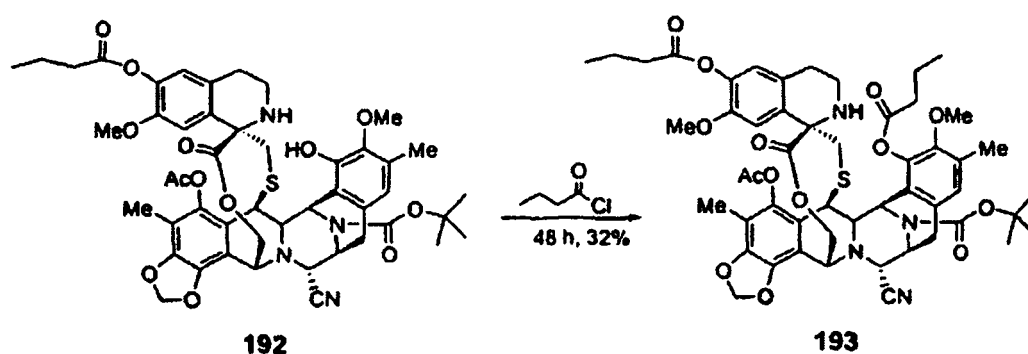
Se obtiene el compuesto 192 con 2,5 equivalentes de cloruro de butirilo y 3,5 equivalentes de piridina. Se recuperó algo de material de partida (11%) tras la purificación cromatográfica (método B).

192. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,60-6,55 (m, 3H), 6,47, 5,82 (2sa, 1H), 6,04-5,97 (m, 2H), 5,81, 5,44 (2d, 1H), 5,05-5,00 (m, 1H), 4,95-4,93 (m, 1H), 4,67, 4,59 (2sa, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,77, 3,76 (2s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 3H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,48 (t, 2H), 2,38-2,03 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,28, 2,27 (2s, 3H), 2,04, 1,96 (2s, 3H), 1,79-1,67 (m, 2H), 1,47, 1,32 (2s, 9H), 1,00 (t, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,3, 172,1, 171,6, 168,0, 154,6, 152,9, 148,5, 146,7, 145,9, 145,2, 143,2, 142,8, 141,4, 138,7, 132,3, 131,2, 130,7, 130,0, 129,8, 128,6, 122,5, 121,7, 121,3, 120,8, 120,5, 116,7, 116,4, 113,7, 113,4, 111,8, 101,9, 81,2, 80,9, 64,7, 61,2, 60,9, 60,3, 60,3, 60,1, 59,8, 58,4, 58,2, 57,9, 55,1, 48,5, 48,2, 47,3, 45,9, 42,3, 41,5, 39,6, 39,5, 35,8, 28,6, 28,3, 28,2, 28,1, 27,4, 20,6, 20,4, 18,5, 15,8, 13,5, 9,7, 9,6.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{48}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{S}$: 926,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 927,3.

Ejemplo 170

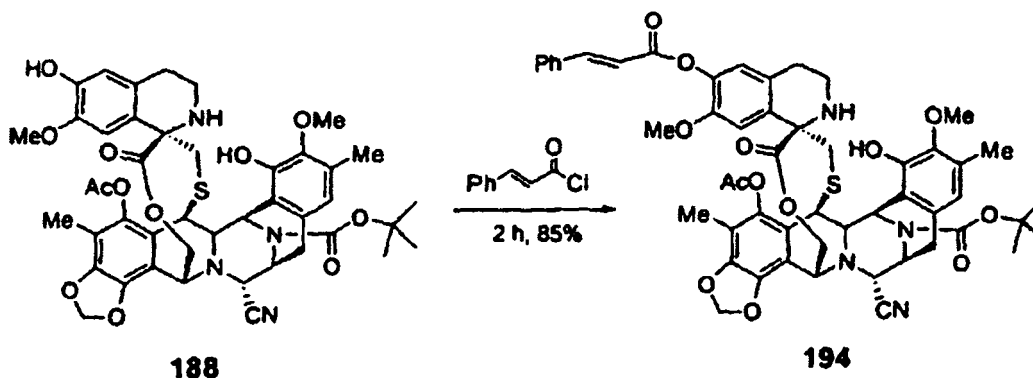


Se obtiene el compuesto 193 usando 10 equivalentes de cloruro de butirilo como el cloruro de ácido y 10 equivalentes de Et_3N como base (método B). Se recupera el compuesto 192 (13%) tras la purificación cromatográfica.

193. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,94 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,01 (d, 2H), 5,34-5,32 (m, 0,4H), 5,11-4,93 (m, 2,6H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,32-4,30 (m, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,75, 3,74 (2s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,48-3,46 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 3H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,62 (t, 2H), 2,51-2,46 (m, 1H), 2,49 (t, 2H), 2,35-2,17 (m, 2H), 2,32, 2,31 (2s, 6H), 2,04 (s, 3H), 2,01-1,85 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,44, 1,37 (2s, 9H), 1,12 (t, 3H), 1,00 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{52}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}$: 996,4. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 997,3.

Ejemplo 171



Se obtiene el compuesto 194 usando 2,5 equivalentes de cloruro de cinamoilo como el cloruro de ácido y 3,5 equivalentes de piridina como base (método B). Se recupera el compuesto 188 (8%) tras la purificación cromatográfica.

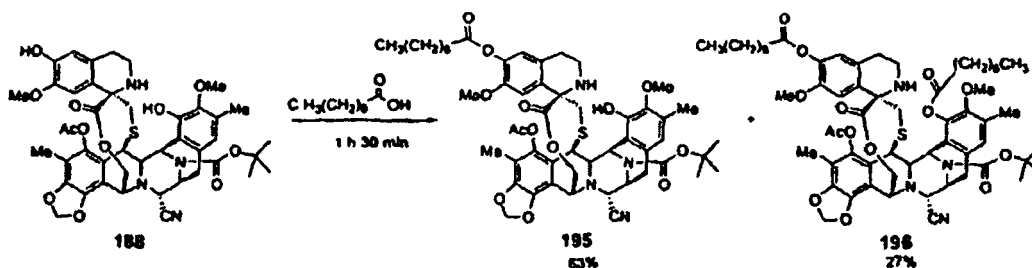
194 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,80 (d, 1H), 7,68-7,54 (m, 2H), 7,50-7,38 (m, 3H), 6,69-6,57 (m, 4H), 6,47, 5,84 (2sa, 1H), 6,04-5,97 (m, 2H), 5,81, 5,45 (2d, 1H), 5,06-5,01 (m, 1H), 4,95-4,93 (m, 1H), 4,68, 4,61 (2sa, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,23-4,10 (m, 2H), 3,77, 3,76 (2s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,52-3,47 (m, 1H), 3,19-3,09 (m, 3H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,41-2,20 (m, 2H), 2,30, 2,28 (2s, 6H), 2,04, 1,97 (2s, 3H), 1,47, 1,33 (2s, 9H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,3, 172,1, 168,1, 164,9, 152,9, 148,6, 146,7, 146,5, 145,9, 145,5, 143,2, 142,8, 138,6, 134,2, 132,3, 131,2, 130,7, 130,6, 130,3, 130,0, 129,8, 128,9, 128,7, 128,2, 128,1, 122,6, 121,3, 120,8, 120,5, 116,9, 116,7, 116,5, 113,7, 113,4, 111,8, 101,9, 81,2, 64,8, 61,2, 60,9, 60,3, 60,3, 60,2, 59,8, 58,4, 58,2, 57,9, 55,2, 48,5, 48,2, 47,3, 45,9, 42,3, 41,5, 39,6, 39,5, 28,6, 28,3, 28,2, 28,1, 27,4, 20,6, 20,4, 15,8, 9,7, 9,6.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{53}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{S}$: 986,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 987,3.

Ejemplo 172

Método C: A una disolución de 1 equivalente de material de partida en CH_2Cl_2 (0,032 M) bajo argón se añadieron 2 equivalentes de ácido, 2 equivalentes de DMAP y 2 equivalentes de EDC.HCl. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Tras este tiempo se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera y se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 . La cromatografía ultrarrápida da compuestos puros.



Usando 1,5 equivalentes de ácido octanoico como el ácido, se obtiene una mezcla de los compuestos 195 y 196.

195: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,59-6,55 (m, 3H), 6,08, 5,78 (sa, s, 1H), 6,04-5,97 (m, 2H), 5,72, 5,44 (2d, 1H), 5,05-4,99 (m, 1H), 4,95-4,92 (m, 1H), 4,65, 4,60 (2sa, 1H), 4,31, 4,30 (2s, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 3,77 (1s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,47 (d, 1H), 3,18-3,06 (m, 3H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,52-2,44 (m, 1H), 2,49 (t, 2H), 2,37-2,14 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,28, 2,27 (2s, 3H), 2,04, 2,00 (2s, 3H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,46, 1,33 (2s, 9H), 1,37-1,28 (m, 8H), 0,87 (t, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,3, 172,1, 171,8, 168,1, 154,6, 152,9, 148,5, 146,6, 145,9, 145,5, 145,3, 143,1, 142,8, 141,4, 140,1, 139,9, 138,7, 132,3, 132,1, 131,2, 130,8, 129,9, 129,8, 128,7, 122,5, 121,7, 121,3, 120,7, 120,6, 116,6, 116,5, 114,7, 113,7, 113,4, 111,8, 102,0, 81,2, 80,9, 64,8, 61,2, 60,9, 60,4, 60,1, 59,9, 58,4, 58,2, 58,0, 55,1, 48,5, 48,2, 47,3, 45,9, 42,3, 41,6, 41,5, 39,6, 39,5, 34,0, 31,6, 28,9, 28,9, 28,6, 28,4, 28,2, 28,1, 27,4, 25,0, 22,6, 20,5, 20,4, 15,8, 14,0, 9,7.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{52}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{S}$: 982,4. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 983,3.

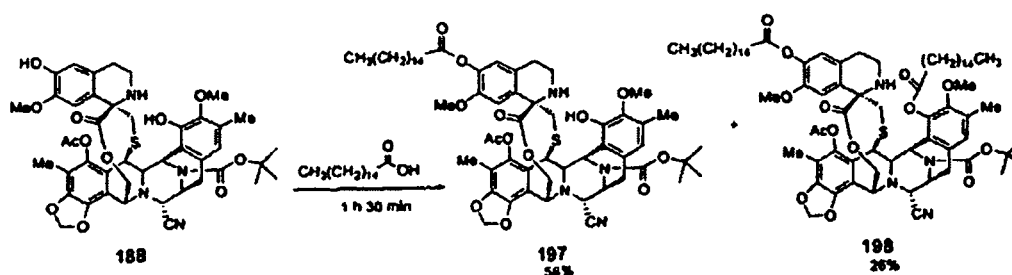
ES 2 291 479 T3

196: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,94 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,01 (d, 2H), 5,34-5,30, 5,11-4,93 (2m, 3H), 4,52-4,49 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,22-4,09 (m, 2H), 3,74, 3,73 (2s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,22-3,07 (m, 3H), 2,82-2,79 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,62 (t, 2H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,50 (t, 2H), 2,37-2,17 (m, 2H), 2,31, 2,30 (2s, 6H), 2,04 (s, 3H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,59-1,23 (m, 16H), 1,44, 1,37 (2s, 9H), 0,90-0,85 (m, 6H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,2, 171,8, 170,1, 167,7, 153,1, 148,5, 147,8, 145,6, 141,3, 140,2, 138,8, 132,1, 131,9, 131,3, 128,8, 127,7, 126,6, 125,1, 122,5, 120,5, 116,2, 114,7, 113,7, 113,6, 111,7, 102,0, 81,5, 64,8, 61,2, 60,0, 59,9, 58,6, 58,4, 58,0, 55,1, 48,5, 47,8, 46,4, 42,5, 41,6, 39,6, 34,3, 34,0, 31,7, 29,3, 29,2, 28,9, 28,9, 28,6, 28,1, 28,0, 27,5, 25,2, 25,0, 22,6, 20,3, 15,9, 14,0, 9,7.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{60}\text{H}_{76}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}$: 1108,5. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 1109,4.

Ejemplo 173



Usando 1,5 equivalentes de ácido palmítico como el ácido, se obtiene una mezcla de los compuestos 197 y 198 (método C).

197: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,59-6,55 (m, 3H), 6,25, 5,78 (sa, s, 1H), 6,04-5,97 (m, 2H), 5,77, 5,44 (2da, 1H), 5,05-5,00 (m, 1H), 4,96-4,93 (m, 1H), 4,66, 4,60 (2sa, 1H), 4,31 (sa, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,77, 3,76 (2s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,18-3,07 (m, 3H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,52-2,47 (m, 1H), 2,49 (t, 2H), 2,39-2,13 (m, 2H), 2,30, 2,28, 2,27 (3s, 6H), 2,04, 1,98 (2s, 3H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,46, 1,33 (2s, 9H), 1,46-1,25 (m, 24H), 0,88 (t, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,3, 172,1, 171,8, 168,1, 154,6, 152,9, 148,5, 146,6, 145,9, 145,5, 143,1, 142,7, 141,4, 140,1, 138,7, 132,3, 131,2, 130,8, 129,8, 128,6, 122,5, 121,7, 121,3, 120,6, 116,6, 116,5, 113,7, 113,4, 111,8, 102,0, 81,2, 80,9, 64,8, 61,2, 60,9, 60,4, 60,1, 59,9, 58,4, 58,2, 58,0, 55,1, 53,4, 48,5, 48,2, 47,3, 45,9, 42,3, 41,6, 41,5, 39,6, 39,5, 34,0, 31,6, 29,7, 29,6, 29,6, 29,5, 29,3, 29,3, 29,0, 28,6, 28,2, 28,1, 27,4, 25,0, 22,7, 20,5, 20,4, 15,8, 14,1, 9,7.

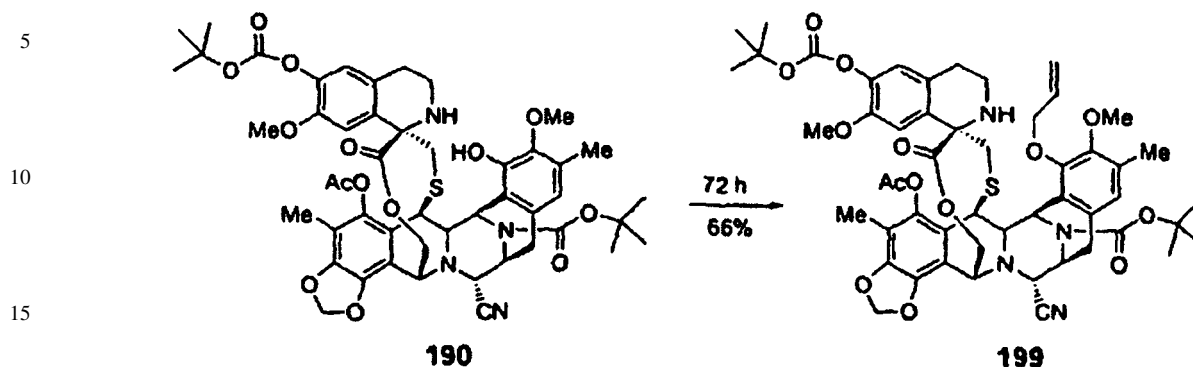
EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{60}\text{H}_{78}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{S}$: 1094,5. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 1095,4.

198: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,94 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,01 (d, 2H), 5,34-5,33, 5,11-4,93 (2m, 3H), 4,53-4,52 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 1H), 4,22-4,09 (m, 2H), 3,74, 3,73 (2s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,48-3,46 (m, 1H), 3,22-3,09 (m, 3H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,62 (t, 2H), 2,52-2,47 (m, 1H), 2,50 (t, 2H), 2,37-2,17 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,44-1,25 (m, 48H), 1,44, 1,37 (2s, 9H), 0,90-0,85 (m, 6H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,1, 171,8, 170,4, 170,1, 167,7, 153,1, 148,5, 147,9, 145,6, 141,3, 140,2, 138,8, 132,1, 131,9, 131,3, 128,8, 127,7, 126,6, 125,1, 122,5, 120,5, 116,2, 114,7, 113,6, 111,7, 102,0, 81,5, 64,8, 61,2, 60,0, 58,6, 58,1, 55,1, 48,5, 47,8, 46,4, 42,5, 41,6, 39,6, 34,3, 34,0, 31,9, 29,7, 29,7, 29,5, 29,5, 29,3, 29,3, 29,0, 28,6, 28,1, 28,0, 27,4, 25,2, 25,0, 22,7, 20,3, 15,9, 14,1, 9,7.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{76}\text{H}_{108}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}$: 1332,8. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 1333,6.

Ejemplo 174

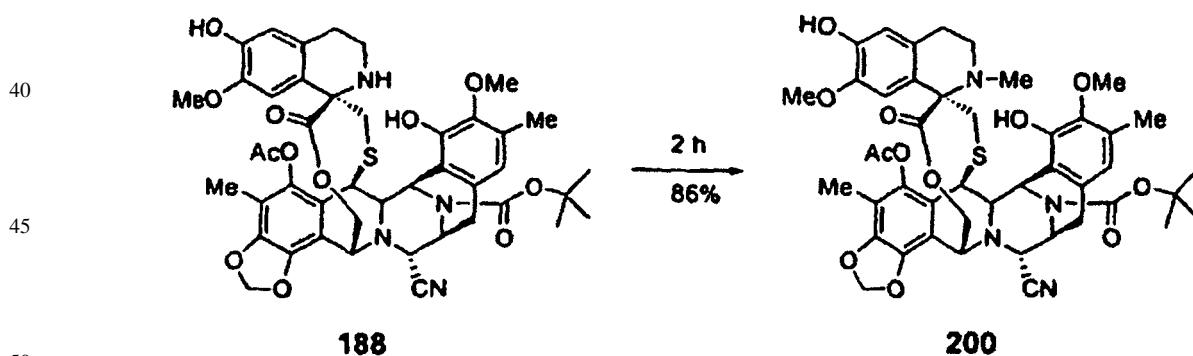


20 A una disolución de 1 equivalente de compuesto 190 en DMF (0,02 M) bajo argón a temperatura ambiente, se añadieron 0,7 equivalentes de Cs_2CO_3 y 2 equivalentes de bromuro de alilo. Se agitó la reacción durante 72 h y se extinguió entonces con AcOH. Se diluyó el producto bruto con Hex/EtOAc 1:3, se lavó con una disolución saturada de NaCl, se extrajeron las fases acuosas con Hex/EtOAc 1:3 y se secaron las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 . La cromatografía ultrarrápida da el compuesto 199 puro (66%).

25 199. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,79 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,57, 6,56 (2s, 1H), 6,28-6,01 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 5,56-5,24 (m, 3H), 5,07-4,43 (m, 5H), 4,31-4,29 (m, 1H), 4,20-4,08 (m, 2H), 3,84, 3,81 (2s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,17-3,06 (m, 3H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,55-2,47 (m, 1H), 2,36-2,17 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,50, 1,43, 1,40 (3s, 18H).

30 EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{52}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}$: 996,4. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 997,2.

Ejemplo 175



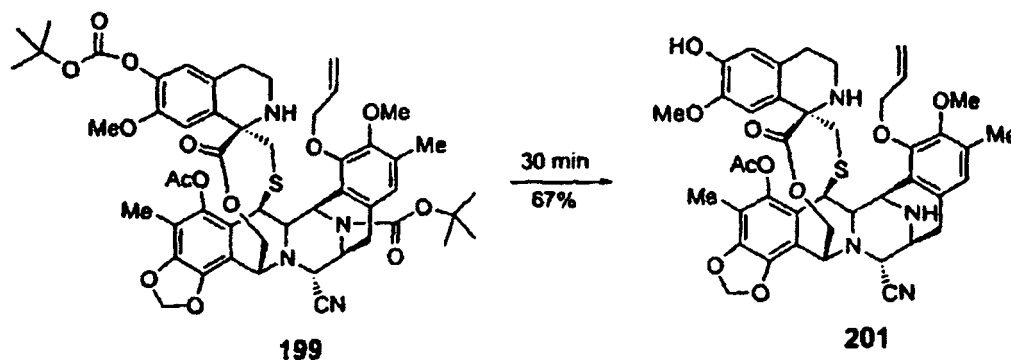
55 A una disolución de compuesto 188 en CH_3CN (0,016 M) a temperatura ambiente bajo argón, se añadieron 100 equivalentes de formalina (37% en peso en agua) y 5 equivalentes de NaCNBH_3 . Tras 1 h, se añadieron 20 equivalentes de ácido acético. Se agitó la reacción durante 2 h más. Tras este tiempo, se diluyó con CH_2Cl_2 , se neutralizó con NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secaron las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 . La cromatografía ultrarrápida da compuestos puros (86%).

60 200 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,47-6,45 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 6,09-5,96 (m, 2H), 5,77, 5,42 (2s, 1H), 5,66, 5,43 (2d, 1H), 4,99-4,87 (m, 2H), 4,66, 4,62 (2 s a, 1H), 4,35-4,32 (m, 1H), 4,13, 4,05 (2d, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 2H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,71-2,56 (m, 3H), 2,47-2,17 (m, 2H), 2,32, 2,30 (2s, 3H), 2,2,20, 2,17 (2s, 6H), 2,02, 2,01 (2s, 3H), 1,46, 1,32 (2s, 9H).

65 EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 870,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 871,2.

Ejemplo 176

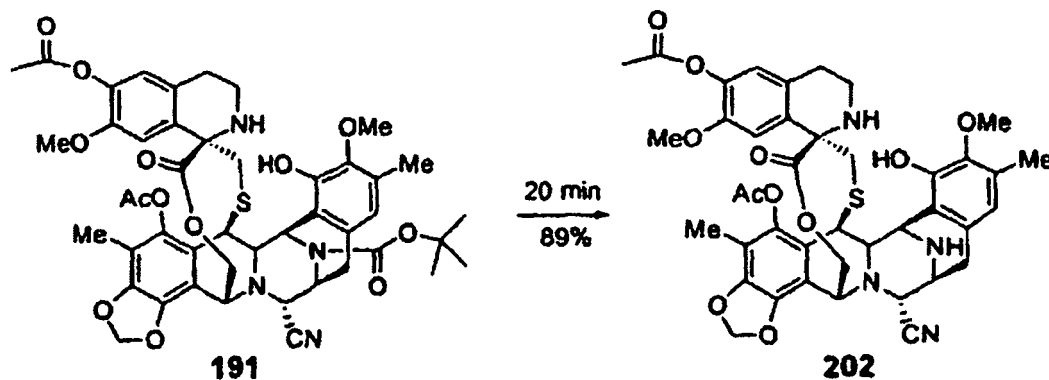
Método F: Se agitó una disolución de 1 equivalente de material de partida en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 2:1:3,3 (0,013 M) a temperatura ambiente durante 15 min. Se siguió la reacción mediante CCF y se neutralizó con NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 y se secaron las fases orgánicas con Na_2SO_4 . La cromatografía ultrarrápida da compuestos puros.



Se obtuvo el compuesto 201 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,82 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,41 (sa, 1H), 6,16-5,98 (m, 1H), 6,03 (d, 2H), 5,46-5,23 (m, 2H), 5,03 (d, 1H), 4,86-4,79 (m, 1H), 4,56-3,81 (m, 7H), 3,63 (s, 3H), 3,55-3,52 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,14-2,96 (m, 3H), 2,86-2,17 (m, 8H), 2,25 (sa, 3H), 2,04 (1s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 796,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 797,3.

Ejemplo 177

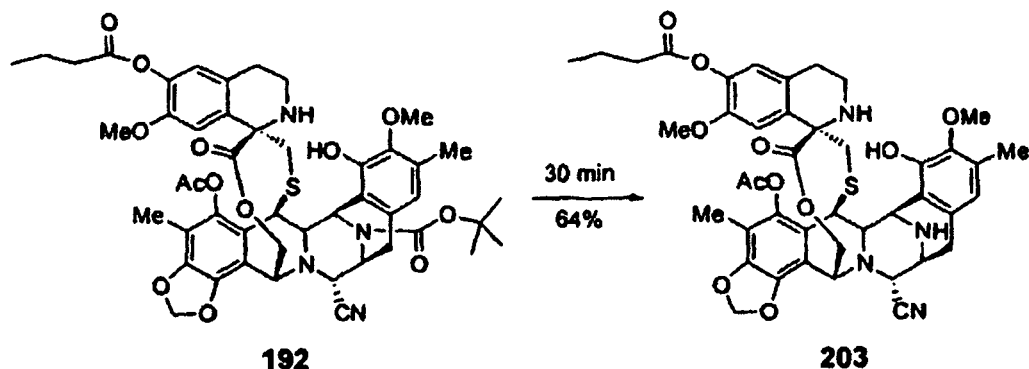


Se obtuvo el compuesto 202 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,62 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,00 (dd, 2H), 5,78 (sa, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,56 (sa, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,11 (dd, 1H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,53 (da, 1H), 3,14-3,09 (m, 2H), 2,99 (dd, 1H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,38-2,17 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,0, 169,0, 168,2, 148,4, 145,7, 145,4, 142,7, 141,3, 140,1, 138,5, 132,4, 131,3, 129,5, 128,6, 124,3, 122,5, 121,3, 120,9, 118,1, 113,9, 111,7, 101,9, 64,8, 61,2, 60,4, 60,0, 59,0, 58,8, 55,1, 48,6, 47,6, 41,9, 39,6, 28,6, 28,1, 20,6, 20,4, 15,8, 9,7.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 798,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 799,3.

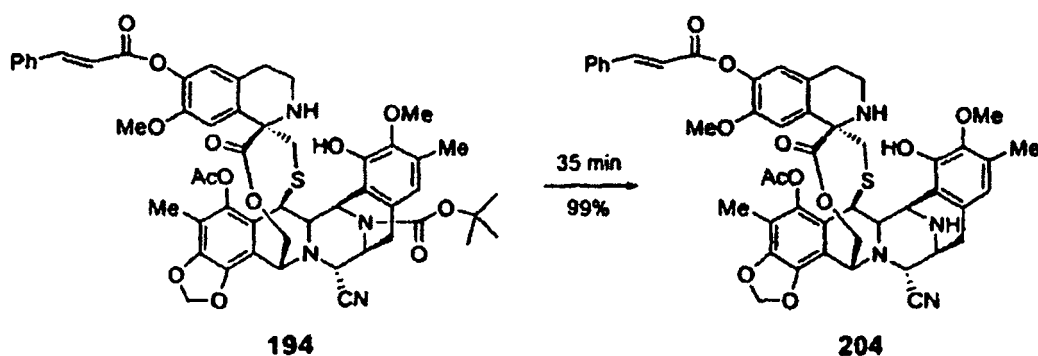
Ejemplo 178



Se obtuvo el compuesto 203 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,62 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,97 (dd, 2H), 5,78 (sa, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,56 (sa, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,53 (da, 1H), 3,14-3,09 (m, 2H), 2,99 (dd, 1H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,52-2,46 (m, 1H), 2,48 (t, 2H), 2,38-2,17 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,79-1,67 (m, 2H), 1,00 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 826,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 827,3.

Ejemplo 179

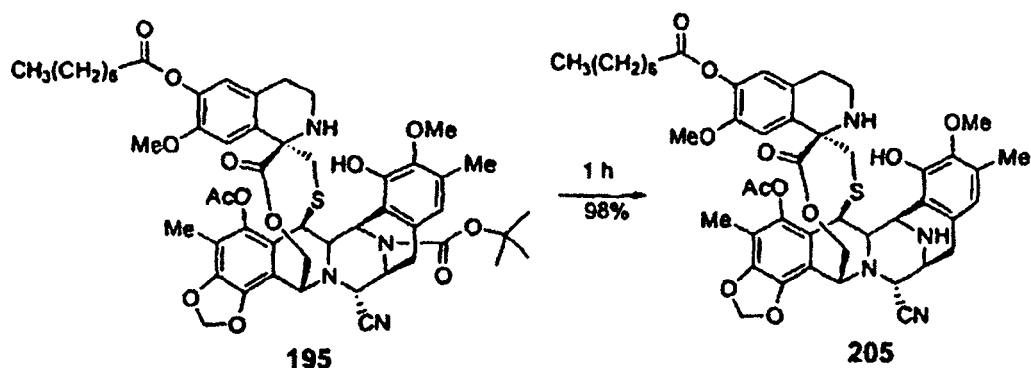


Se obtuvo el compuesto 204 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (d, 1H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 3H), 6,66 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,01 (d, 2H), 5,79 (sa, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,57 (sa, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,54 (da, 1H), 3,15-3,09 (m, 2H), 3,00 (dd, 1H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 1H), 2,54-2,48 (m, 1H), 2,41-2,19 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

^{13}C -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 172,2, 168,2, 164,9, 148,6, 146,5, 145,8, 145,4, 142,8, 141,4, 140,1, 138,6, 134,2, 132,5, 131,3, 130,6, 129,6, 128,9, 128,7, 128,3, 124,4, 122,6, 121,0, 118,1, 116,9, 113,9, 113,4, 111,8, 101,9, 64,9, 61,2, 60,4, 60,0, 59,1, 58,8, 55,2, 48,6, 47,6, 42,2, 42,0, 39,6, 28,7, 28,2, 20,4, 15,8, 9,7.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{48}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 886,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 887,2.

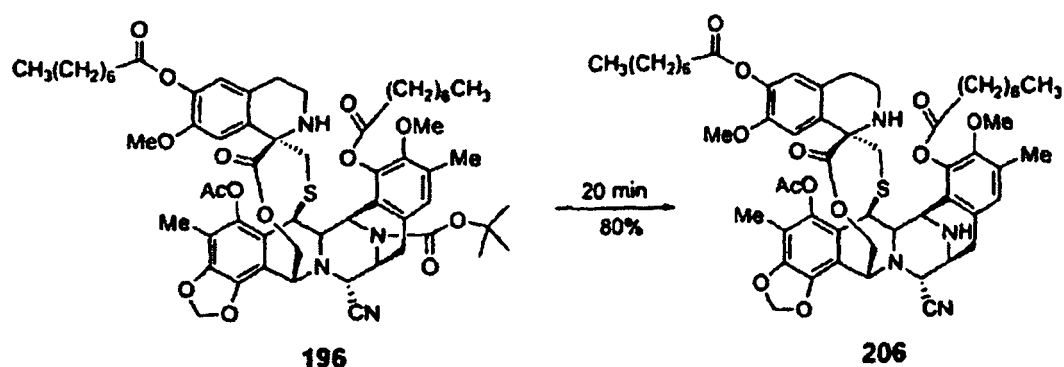
Ejemplo 180



Se obtuvo el compuesto 205 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,62 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,02 (d, 2H), 5,79 (sa, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,57 (sa, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,54 (da, 1H), 3,15-3,09 (m, 2H), 3,00 (dd, 1H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,53-2,46 (m, 1H), 2,50 (t, 2H), 2,39-2,18 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,39-1,24 (m, 8H), 0,88 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{47}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 882,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 883,3.

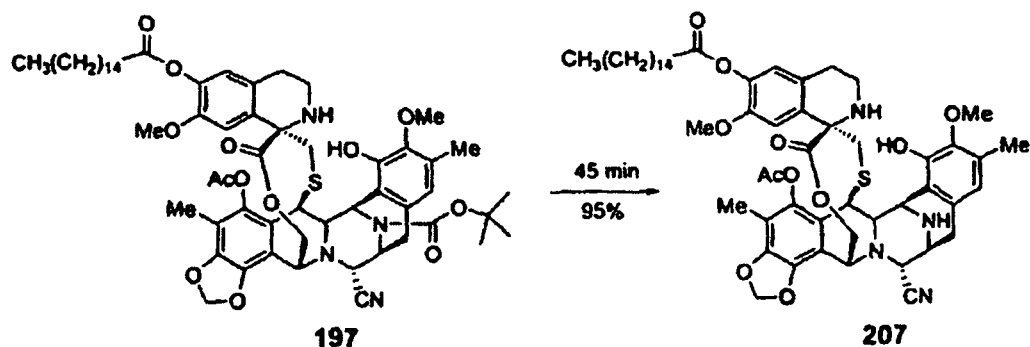
Ejemplo 181



Se obtuvo el compuesto 206 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,95 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,45 (sa, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,11 (dd, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (sa, 4H), 3,17-3,08 (m, 2H), 3,01 (dd, 1H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,62 (t, 2H), 2,52-2,47 (m, 1H), 2,50 (t, 2H), 2,38-2,17 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,49-1,23 (m, 16H), 0,89-0,85 (m, 6H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{55}\text{H}_{68}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 1008,5. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 1009,4.

Ejemplo 182

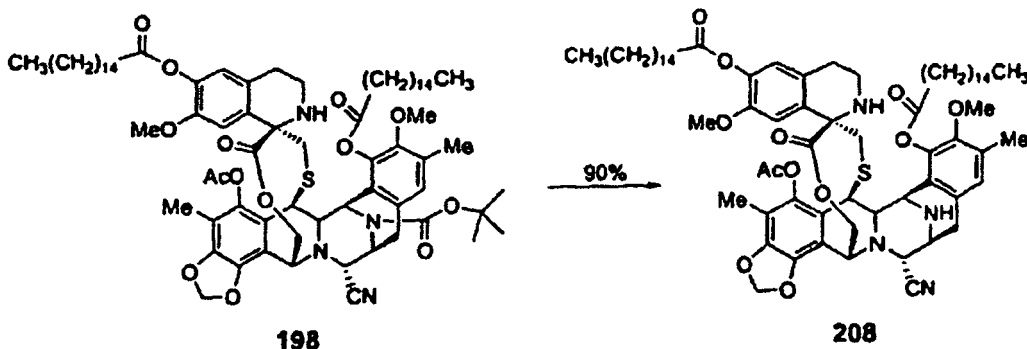


ES 2 291 479 T3

Se obtuvo el compuesto 207 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,62 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,01 (dd, 2H), 5,78 (sa, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,56 (sa, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,53 (da, 1H), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,99 (dd, 1H), 2,81-2,78 (m, 1H), 2,68-2,55 (m, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,49 (t, 2H), 2,38-2,17 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,38-1,25 (m, 24H), 0,87 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{55}\text{H}_{70}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 994,5. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 995,5.

Ejemplo 183

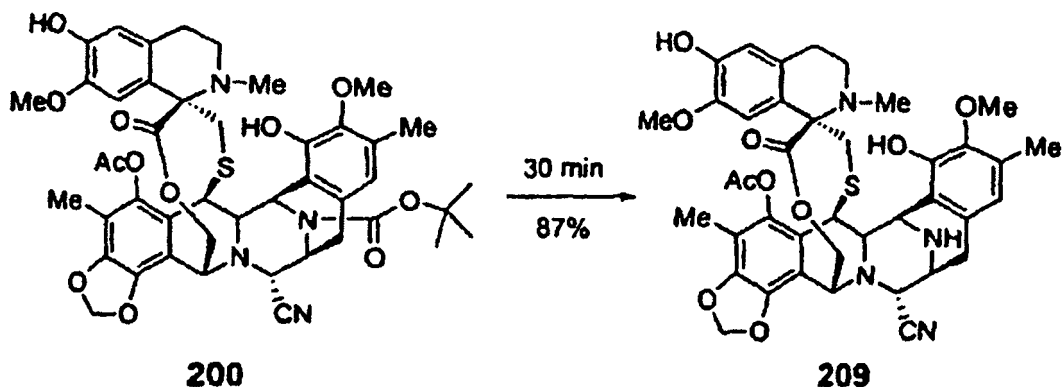


Se obtuvo el compuesto 208 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,96 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,45 (sa, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,10 (dd, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,55 (sa, 4H), 3,17-3,07 (m, 2H), 3,01 (dd, 1H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,62 (t, 2H), 2,52-2,47 (m, 1H), 2,50 (t, 2H), 2,37-2,19 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,45-1,25 (m, 48H), 0,88 (t, 6H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,1, 171,9, 171,3, 167,6, 148,4, 147,6, 145,6, 141,4, 141,3, 140,2, 138,7, 132,1, 131,6, 131,3, 130,1, 128,6, 128,0, 122,5, 120,7, 117,8, 113,8, 111,7, 102,0, 72,5, 65,0, 64,9, 61,2, 60,2, 59,9, 58,9, 58,4, 55,1, 48,7, 48,4, 42,3, 42,2, 39,6, 34,2, 34,0, 31,9, 29,7, 29,6, 29,5, 29,3, 29,2, 29,0, 28,6, 27,7, 25,2, 25,0, 22,7, 20,3, 15,8, 14,1, 9,7.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{71}\text{H}_{100}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 1232,7. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 1233,6.

Ejemplo 184

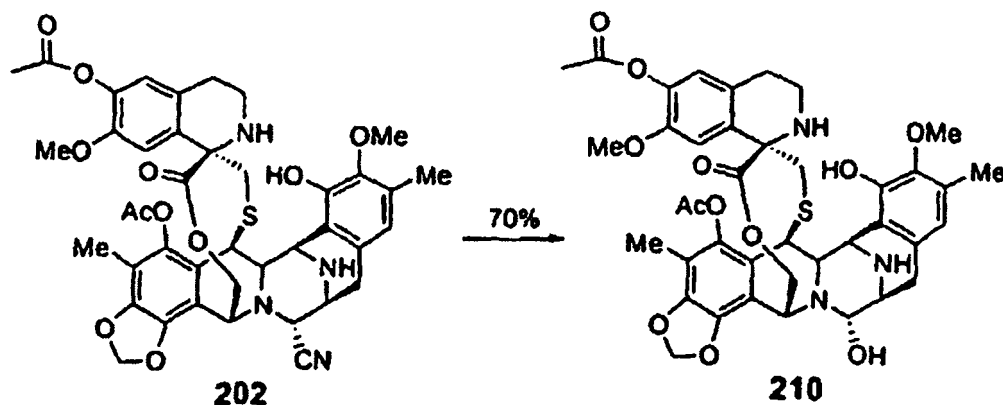


Se obtuvo el compuesto 209 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,50 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,02 (d, 2H), 5,77 (pa, 1H), 5,46 (pa, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,59 (pa, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,87-3,82 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,53 (d, 1H), 3,30-3,15 (m, 1H), 3,07-2,91 (m, 2H), 2,69-2,55 (m, 3H), 2,46-2,39 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 770,3. Encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 771,3.

Ejemplo 185

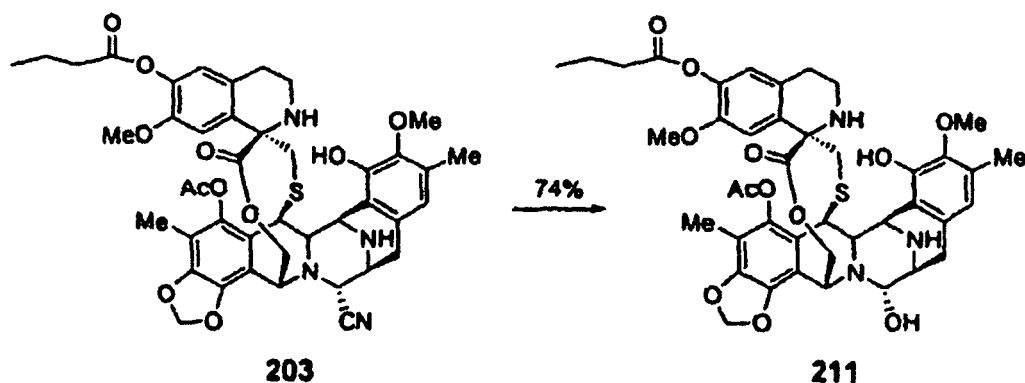
Método H: A una disolución de 1 equivalente de material de partida en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 3:2 (0,009 M) se añadieron 30 equivalentes de AgNO_3 . Tras 24 h, se extinguió la reacción con una mezcla 1:1 de disoluciones saturadas de salmuera y NaHCO_3 , se agitó durante 10 min y se diluyó y extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 . La cromatografía da compuestos puros.



Se obtuvo el compuesto 210 usando el método H. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,62 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,99, 5,97 (2d, 2H), 5,13 (d, 1H), 4,84, 4,74 (2s, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,45 (sa, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,64-3,54 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,17-3,00 (m, 2H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,69-2,46 (m, 2H), 2,40-2,17 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$: 789,3. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 772,3.

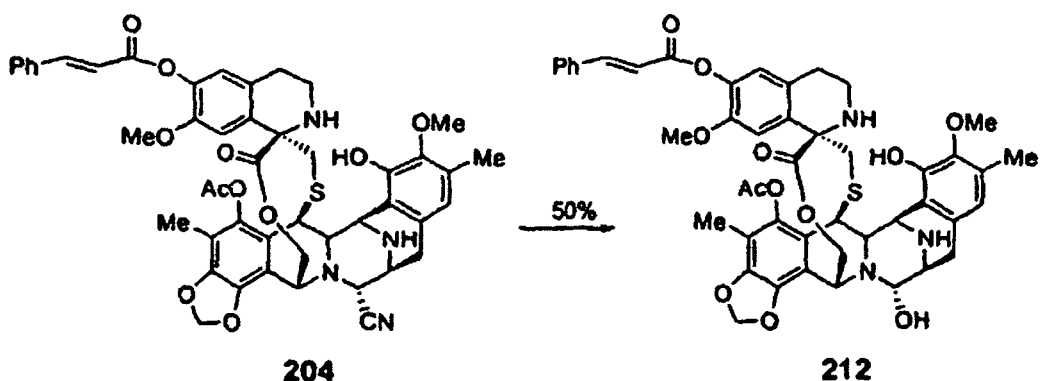
Ejemplo 186



Se obtuvo el compuesto 211 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,62 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,99, 5,98 (d, dd, 2H), 5,76 (pa, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,84, 4,74 (2s, 1H), 4,52-4,37 (m, 3H), 1,06-4,00 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,67-3,54 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,12-3,00 (m, 2H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,51-2,46 (m, 1H), 2,48 (t, 2H), 2,40-1,99 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,00 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$: 817,3. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 800,2.

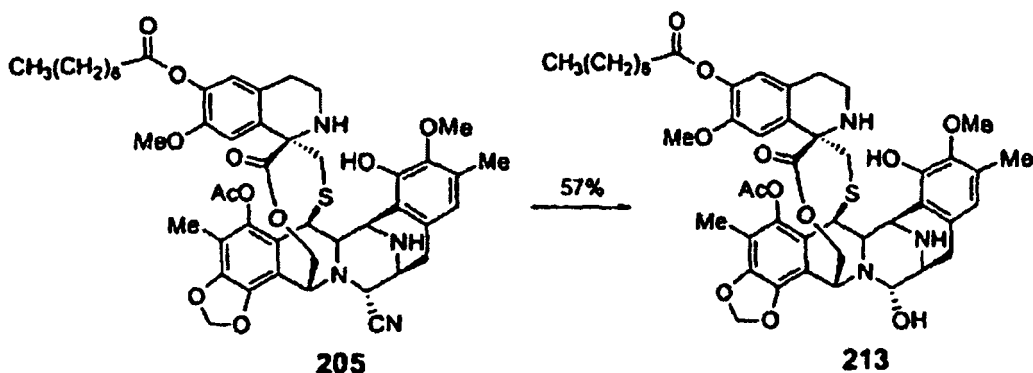
Ejemplo 187



Se obtuvo el compuesto 212 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (d, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 3H), 6,66 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,99, 5,98 (2d, 2H), 5,75 (pa, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,85, 4,75 (2s, 1H), 4,54-4,38 (m, 3H), 4,06-4,03 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,65-3,56 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,18-3,02 (m, 2H), 2,93-2,80 (m, 2H), 2,66-2,62 (m, 1H), 2,54-2,49 (m, 1H), 2,42-2,20 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{47}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$: 877,3. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 860,3.

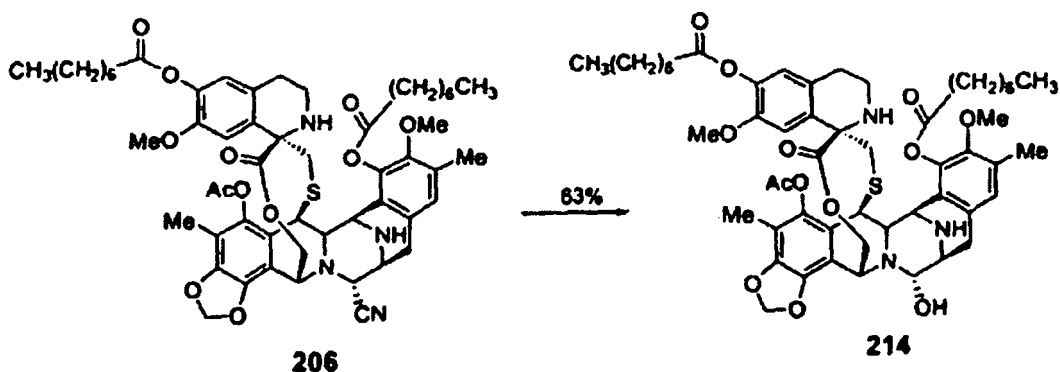
Ejemplo 188



Se obtuvo el compuesto 213 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,62 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,99, 5,98 (2d, 2H), 5,72 (sa, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,84, 4,74 (2s, 1H), 4,51-4,37 (m, 3H), 4,06-4,04 (m, 1H), 7,78, 3,76 (2s, 3H), 3,64-3,54 (m, 2H), 3,54, 3,53 (2s, 3H), 3,15-3,00 (m, 2H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,68-2,47 (m, 2H), 2,49 (t, 2H), 2,40-2,27 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,39-1,24 (m, 8H), 0,88 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{46}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$: 873,4. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 856,3.

Ejemplo 189

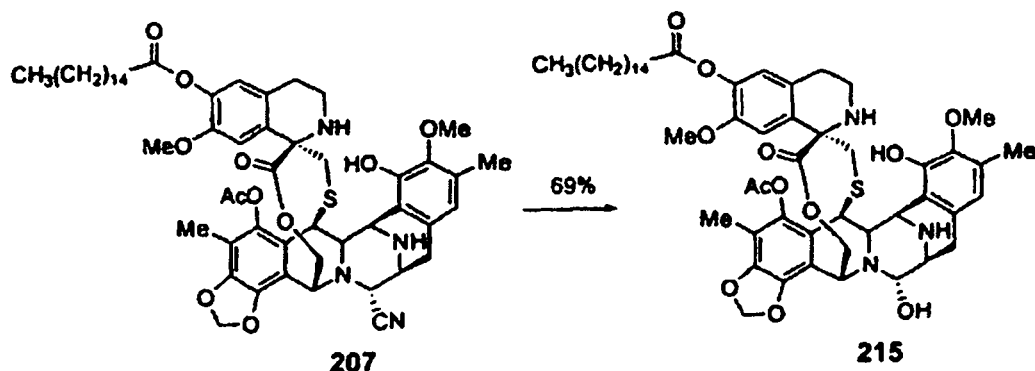


ES 2 291 479 T3

Se obtuvo el compuesto 214 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,96 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,99 (d, 2H), 5,14 (d, 1H), 4,84, 4,77 (2s, 1H), 4,54 (pa, 1H), 4,36 (pa, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,62-3,49 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,15-2,86 (m, 4H), 2,64-2,47 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,41-2,17 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,85-1,67 (m, 4H), 1,50-1,25 (m, 16H), 0,90-0,85 (m, 6H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{54}\text{H}_{69}\text{N}_3\text{O}_{13}\text{S}$: 999,5. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 982,4.

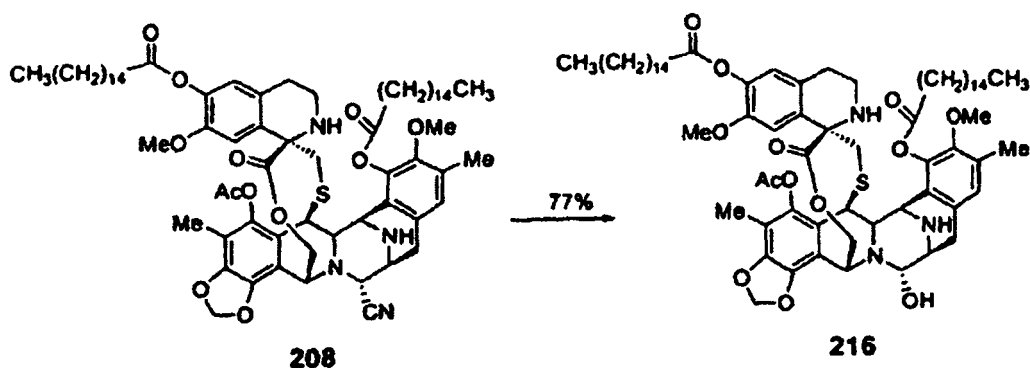
Ejemplo 190



Se obtuvo el compuesto 215 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,62 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,99, 5,98 (2d, 2H), 5,13 (d, 1H), 4,84, 4,74 (2s, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,45 (sa, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76-3,53 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,16-3,00 (m, 2H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,52-2,47 (m, 3H), 2,40-2,19 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,38-1,25 (m, 24H), 0,87 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{54}\text{H}_{71}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$: 986,2. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}^+$): 968,5.

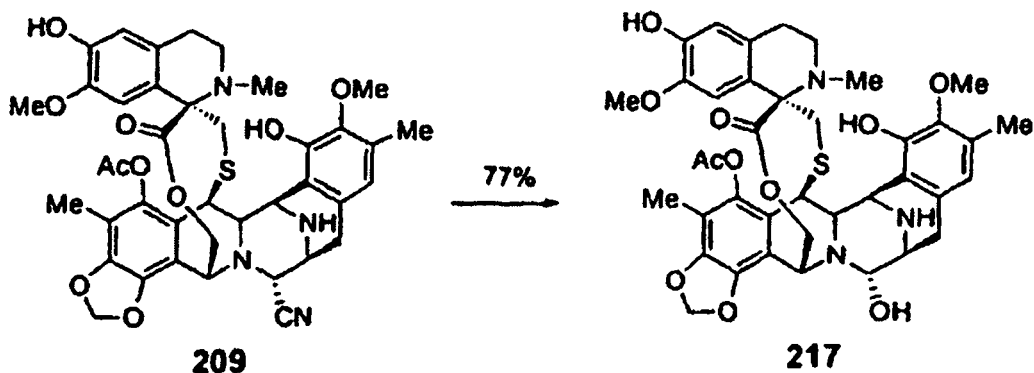
Ejemplo 191



Se obtuvo el compuesto 216 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,96 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,00, 5,99 (d, dd, 2H), 5,14 (d, 1H), 4,85, 4,78 (2s, 1H), 4,54 (pa, 1H), 4,35 (pa, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,62-3,49 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,17-2,86 (m, 4H), 2,70-2,59 (m, 3H), 2,52-2,47 (m, 3H), 2,40-2,17 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,85-1,67 (m, 4H), 1,45-1,25 (m, 48H), 0,88 (t, 6H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{70}\text{H}_{101}\text{N}_3\text{O}_{13}\text{S}$: 1224,6. Encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}^+$): 1206,6.

Ejemplo 192

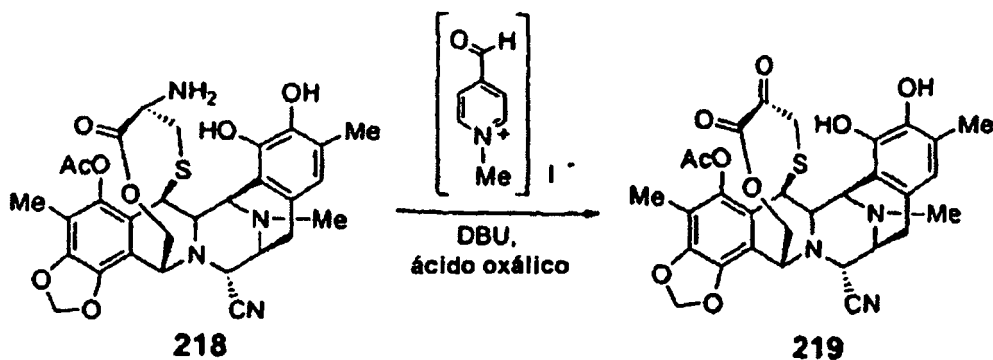


Se obtuvo el compuesto 217 usando el método F. ^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 6,43 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,06 (d, 2H), 5,04 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,60 (pa, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,13-3,01 (m, 2H), 2,86 (d, 1H), 2,65-2,32 (m, 5H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 761,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 762,3.

Ejemplo 193

Se trató una disolución de yoduro de N-metilpiridina-4-carboxaldehído en DMF anhidro (0,26 M) con tolueno anhidro (2 x 5 ml). Se añadió una disolución de compuesto 218 (118,7 mg, 1 equivalente) (tratado previamente con tolueno anhidro 2 x 5 ml) en CH_2Cl_2 anhidro (0,03 M), mediante una cánula, a 23°C a la disolución de yoduro de N-metilpiridina-4-carboxaldehído. Se agitó la mezcla de reacción a 23°C durante 4 horas. Tras este tiempo se añadió gota a gota DBU (1,0 equivalente) a 23°C y se agitó durante 15 minutos a 23°C . Se añadió una disolución saturada acuosa reciente de ácido oxálico (5,4 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 minutos a 23°C . Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se añadió en porciones NaHCO_3 seguido por la adición de disolución saturada acuosa de NaHCO_3 . Se extrajo la muestra con Et_2O . Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida da el compuesto 219 puro (54%).



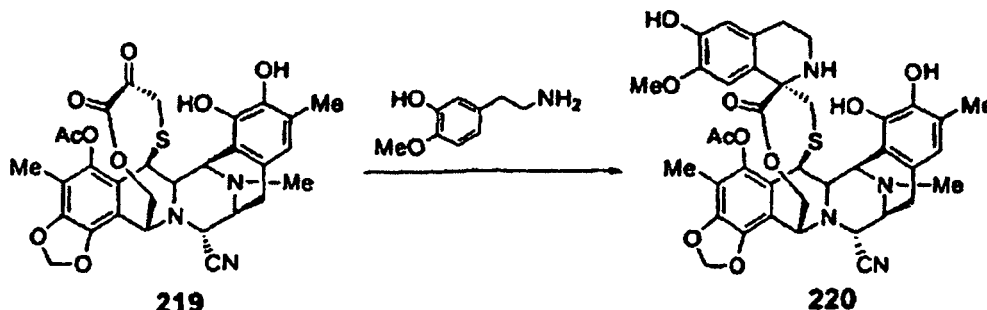
219. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,46 (s, 1H), 6,06 (dd, 2H), 5,59 (s, 1H), 5,08 (d, 1H), 4,66 (sa, 1H), 4,54 (sa, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,28 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,14 (d, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,43-3,40 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,71-2,55 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 186,5, 168,7, 160,5, 146,4, 143,5, 141,6, 140,6, 138,2, 127,2, 123,3, 121,0, 120,0, 118,0, 117,5, 113,4, 113,3, 102,2, 61,8, 61,3, 59,8, 59,0, 54,6, 54,5, 43,1, 41,6, 36,9, 23,9, 20,4, 15,7, 9,7.

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$: 607,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 608,2.

Ejemplo 194

A una disolución de 1 equivalente de compuesto 219 en EtOH (0,03 M) se añadieron 5 equivalentes de AcOH y 3,5 equivalentes de 2-[3-hidroxi-4-metoxifenil]etilamina. Se agitó la reacción durante toda la noche. Entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida da el compuesto puro (62%).



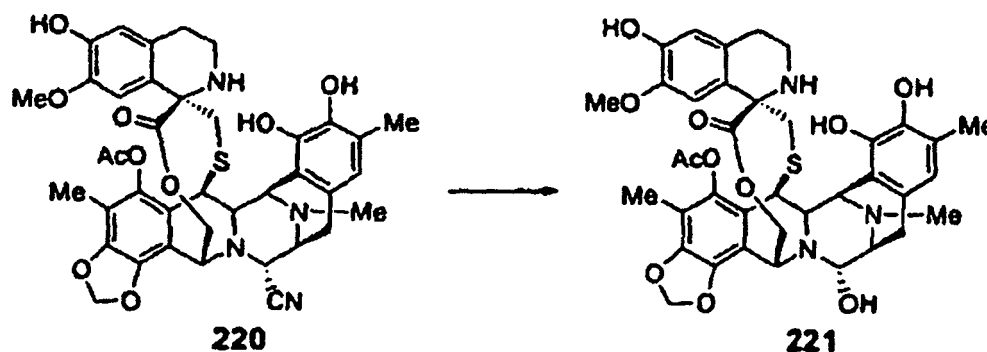
220. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,54 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,01 (d, 2H), 4,98 (d, 1H), 4,58-4,40 (ma, 4H), 4,29 (s, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,13-4,09 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,51-3,49 (m, 1H), 3,41-3,38 (m, 1H), 3,21 (dt, 1H), 3,00-2,85 (m, 3H), 2,71-2,60 (m, 1H), 2,42-1,97 (m, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172,1, 145,6, 145,3, 144,7, 144,5, 141,4, 140,0, 138,5, 128,7, 127,8, 124,9, 120,8, 119,8, 118,1, 118,0, 114,0, 113,8, 109,8, 101,8, 64,3, 60,9, 60,6, 60,2, 59,6, 55,2, 54,9, 54,6, 42,2, 41,7, 41,6, 28,3, 24,2, 20,5, 15,9, 9,7.???

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 756,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 757,2.

Ejemplo 195

A una disolución de 1 equivalente de compuesto 220 en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 3:2 (0,015 M) se añadieron 30 equivalentes de AgNO_3 . Se agitó la reacción durante 24 h protegida de la luz. Tras este tiempo, se añadieron 2 ml de una disolución saturada de NaCl y 2 ml de una disolución saturada de NaHCO_3 y se agitó el producto bruto durante 10 min. Entonces se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con 15 ml de salmuera y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. La cromatografía preparativa da el compuesto puro (11%).

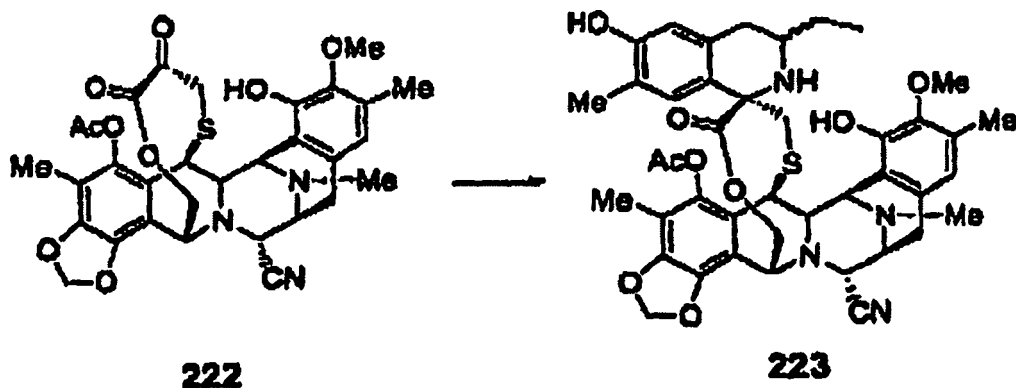


221 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,57 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,99 (d, 2H), 5,10 (d, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,50-4,46 (m, 2H), 4,16 (d, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,58-3,57 (m, 1H), 3,23-3,19 (m, 1H), 3,00-2,83 (m, 3H), 2,71-2,60 (m, 1H), 2,48-1,97 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 747,3 encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 730,2.

Ejemplo 196

A una disolución de 1 equivalente de compuesto 222 en EtOH (0,064 M) bajo argón a temperatura ambiente se añadieron 3,5 equivalentes de clorhidrato de α -etil-3-hidroxi-4-metilfenetilamina y 2 equivalentes de K_2CO_3 y gel de sílice. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 7 horas. Entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida da el compuesto puro (68%). Se aísla el compuesto 223 como una mezcla de dos isómeros. También pueden obtenerse estos compuestos cuando la reacción se realiza con ácido acético como disolvente y calentando a 50°C durante 24 horas (99%).

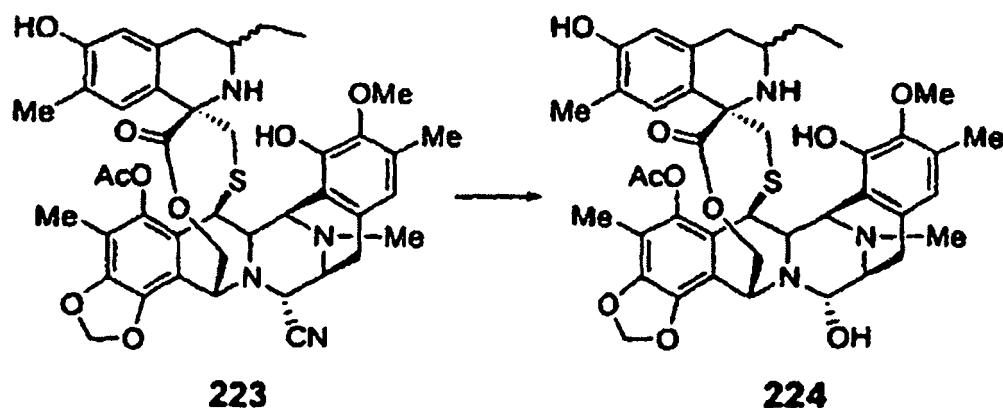


223. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,79 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,13-6,08 (m, 3H), 6,03-6,02 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 5,71 (d, 1H); 5,03 (d, 1H); 4,94 (d, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,34-4,08 (m, 10H); 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,51-3,49 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,96-2,87 (m, 4H), 2,51-2,37 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,47-1,34 (m, 4H); 0,98 (t, 6H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 782,3 encontrado ($\text{M}+\text{H}^+$): 783,3.

Ejemplo 197

A una disolución de 1 equivalente de compuesto 223 en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 3:2 (0,01 M) se añadieron 30 equivalentes de AgNO_3 . Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 h protegida de la luz. Tras este tiempo, se extinguió la reacción con una mezcla 1:1 de unas disoluciones saturadas acuosas de NaCl y NaHCO_3 , se agitó durante 10 min y se diluyó y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. La cromatografía da una mezcla de los dos isómeros del compuesto 224 (72%).



Primer isómero 224A: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,59(s, 1H); 6,52 (s, 1H); 6,29 (s, 1H); 6,06 (d, 1H); 6,01 (d, 1H); 5,68 (s, 1H); 5,06 (d, 1H); 4,80 (s, 1H); 4,48 (m, 2H); 4,16 (d, 1H); 4,07 (dd, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,59 (d, 3H); 3,23-3,21 (m, 1H); 3,05-3,01 (m, 1H); 2,87-2,84 (m, 2H); 2,44-2,20 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 2,01 (s, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,01 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 773,3 encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 756,2.

Segundo isómero 224B: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,80(s, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,26 (s, 1H); 6,09 (d, 1H); 6,00 (d, 1H); 5,66 (s, 1H); 5,12 (d, 1H); 4,82 (s, 1H); 4,48 (m, 2H); 4,20-4,13 (m, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,57 (d, 1H); 3,21 (s, 1H); 2,83-2,80 (m, 2H); 2,55-2,50 (m, 1H); 2,33-2,06 (m, 2H), 2,30 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,08 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,45-1,37 (m, 2H), 1,01 (t, 3H).

EM-ESI m/z: Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 773,3 encontrado ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 756,3.

Bioensayos para la selección antitumoral

La finalidad de estos ensayos es interrumpir el crecimiento de un cultivo de células tumorales *in vitro* mediante una exposición continuada de las células a la muestra que va a someterse a prueba.

ES 2 291 479 T3

Líneas celulares

Nombre	N° de la ATCC	Especie	Tejido	Características
P-388	CCL-46	ratón	líquido ascítico	neoplasma linfoide
K-562	CCL-243	ser humano	leucemia	eritroleucemia (efusión pleural)
A-549	CCL-185	ser humano	pulmón	carcinoma pulmonar "NSCL"
SK-MEL-28	HTB-72	ser humano	melanoma	melanoma maligno
HT-29	HTB-38	ser humano	colon	adenocarcinoma de colon
LoVo	CCL-229	ser humano	colon	adenocarcinoma de colon
LoVo-Dox		ser humano	colon	adenocarcinoma de colon (MDR)
SW620	CCL-228	ser humano	colon	adenocarcinoma de colon (metástasis de ganglios linfáticos)
DU-145	HTB-81	ser humano	próstata	carcinoma de próstata, sin receptores de andrógenos
LNCaP	CRL-1740	ser humano	próstata	adenocarcinoma de próstata, con receptores de andrógenos
SK-BR-3	HTB-30	ser humano	mama	adenocarcinoma de mama, Her2/neu+, (efusión pleural)
MCF-7	HTB-22	ser humano	mama	adenocarcinoma de mama, (efusión pleural)
MDA-MB-231	HTB-26	ser humano	mama	adenocarcinoma de mama, Her2/neu+, (efusión pleural)

IGROV-1		ser humano	ovario	adenocarcinoma de ovario
IGROV-ET		ser humano	ovario	adenocarcinoma de ovario, caracterizado como células resistentes a ET-743
SK-OV-3	HTB-77	ser humano	ovario	adenocarcinoma de ovario (ascitis maligna)
OVCAR-3	HTB-161	ser humano	ovario	adenocarcinoma de ovario
HeLa	CCL-2	ser humano	cuello uterino	carcinoma epiteloide de cuello uterino
HeLa-APL	CCL-3	ser humano	cuello uterino	carcinoma epiteloide de cuello uterino, caracterizado como células resistentes a aplidina
A-498	HTB-44	ser humano	riñón	carcinoma de riñón
PANC-1	CRL-1469	ser humano	páncreas	carcinoma epiteloide de páncreas
HMEC1		ser humano	endotelio	

1º.- Inhibición del crecimiento celular mediante el recuento de células

Esta forma del ensayo emplea placas múltiples de 24 pocillos de 16 mm de diámetro (Bergeron, 1984; Schroeder, 1981). Las líneas de células tumorales empleadas son: P-388 (ATCC CCL 46), cultivo en suspensión de un neoplasma linfóide de un ratón DBA/2; A-549 (ATCC CCL 185), cultivo en monocapa de un carcinoma pulmonar humano; HT-29 (ATCC HTB-38), cultivo en monocapa de un carcinoma de colon humano; MEL-28 (ATCC HTB-72), cultivo en monocapa de un melanoma humano y DU-145 (ATCC HTB-81), cultivo en monocapa de un carcinoma de próstata humano.

Se mantuvieron las células, en fase logarítmica de crecimiento en medio esencial mínimo de Eagle, con sales equilibradas de Earle, con aminoácidos no esenciales, con L-glutamina 2,0 mM, sin bicarbonato de sodio (EMEM/nea), complementado con suero de ternero fetal (FCS) al 10%, bicarbonato de sodio 10^{-2} M y 0,1 U/l de penicilina G + 0,1 g/l de sulfato de estreptomicina. Para los experimentos, se recogieron las células a partir de los cultivos subconfluentes usando tripsina y se resuspendieron en medio nuevo antes de sembrar en placas.

Se sembraron células P-388 en pocillos de 16 mm de diámetro a 1×10^4 células por pocillo en alícuotas de 1 ml de EMEM con FCS al 5% que contenían diferentes concentraciones de la muestra que iba a someterse a prueba. Se sembró un conjunto separado de cultivos sin fármaco como control de crecimiento, para garantizar que las células se mantenían en fase de crecimiento exponencial. Se llevaron a cabo todas las determinaciones por duplicado. Después de tres días de incubación a 37°C, 5% de CO₂ en una atmósfera húmeda al 98%, se determinó una CI50 aproximada comparando el crecimiento en los pocillos con fármaco con el crecimiento en los pocillos control.

ES 2 291 479 T3

Se sembraron células A-549, HT-29, MEL-28 y DU-145 en pocillos de 16 mm de diámetro a 1×10^4 células por pocillo en alícuotas de 1 ml de EMEM con FCS al 5% que contenían diferentes concentraciones de la muestra que iba a someterse a prueba. Se sembró un conjunto separado de cultivos sin fármaco como control de crecimiento, para garantizar que las células se mantenían en fase de crecimiento exponencial. Se llevaron a cabo todas las determinaciones por duplicado. Después de tres días de incubación a 37°C, 5% de CO₂ en una atmósfera húmeda al 98%, se tiñeron las células con violeta cristal al 0,1%. Se determinó una CI50 aproximada comparando el crecimiento en los pocillos con fármaco con el crecimiento en los pocillos control.

Para cuantificar la actividad, tras el tiempo de incubación, se tratan las células tripsina y se cuentan en un contador Coulter ZM. Todos los recuentos (células netas por pocillo), representan el promedio de pocillos duplicados. % G, porcentaje de crecimiento en relación con cultivos sin fármaco. Se usan los resultados de estos ensayos para generar curvas de dosis-respuesta a partir de las cuales se determinan valores de CI50 más precisos (concentración de la muestra que produce el 50% de inhibición del crecimiento celular).

Los resultados obtenidos pueden predecir la utilidad de un determinado fármaco como un posible tratamiento para el cáncer. Para esta técnica, se seleccionan los compuestos que muestran valores de CI50 inferiores a $1 \mu\text{g/ml}$ para continuar con estudios adicionales. Los datos de CI50 permiten predecir que un fármaco no sólo puede ser citostático, si no que también puede tener potencial en cuanto a la reducción tumoral.

2º.- Inhibición del crecimiento celular mediante ensayo colorimétrico

Se ha adaptado un tipo de ensayo colorimétrico, que usa una reacción de sulforodamina B (SRB), para una medición cuantitativa del crecimiento y viabilidad celulares (siguiendo la técnica descrita por Philip Skehan, *et al.* (1990), New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer drug screening, J. Natl. Cancer Inst., 82:1107-1112].

Esta forma de ensayo emplea microplacas de cultivo celular de 96 pocillos de 9 mm de diámetro (Faircloth, 1988; Mosmann, 1983). La mayoría de las líneas celulares se obtienen de la American Type Culture Collection (Colección americana de cultivos tipo) (ATCC) derivadas de diferentes tipos de cánceres humanos.

Se mantuvieron las células en RPMI 1640 con FBS al 10%, complementado con 0,1 g/l de penicilina y 0,1 g/l de sulfato de estreptomicina y se incubó entonces a 37°C, 5% de CO₂ y una humedad del 98%. Para los experimentos, se recogieron las células a partir de cultivos subconfluentes usando tripsina y se resuspendieron en medio nuevo antes de sembrar en placas.

Se siembran las células en placas de microtitulación de 96 pocillos, a 5×10^3 células por pocillo en alícuotas de 195 μl de medio, y se deja que se unan a la superficie de la placa haciéndolas crecer en medio libre de fármaco durante 18 horas. Después de eso, se añaden las muestras en alícuotas de 5 μl en un intervalo de desde 10 hasta $10^{-8} \mu\text{g/ml}$, disueltas en DMSO/EtOH/PBS (0,5:0,5:99). Tras una exposición de 48 horas, se mide el efecto antitumoral mediante la metodología SRB: se fijan las células añadiendo 50 μl de ácido tricloroacético (TCA) al 50% (p/v) frío e incubando durante 60 minutos a 4°C. Se lavan las placas con agua desionizada y se secan. Se añaden cien μl de disolución SRB (al 0,4% p/v en ácido acético al 1%) a cada pocillo de microtitulación y se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se elimina el SRB no unido lavando con ácido acético al 1%. Se secan las placas al aire y se solubiliza la tinción unida con tampón Tris. Se leen las densidades ópticas en un lector de placas espectrofotométrico automatizado a una longitud de onda única de 490 nm.

Se calculan los valores de la media +/- DE de datos a partir de pocillos por triplicado. Pueden calcularse algunos parámetros para respuestas celulares: GI = inhibición del crecimiento, TGI = inhibición total del crecimiento (efecto citostático) y LC = destrucción celular (efecto citotóxico).

Los resultados obtenidos pueden predecir la utilidad de un fármaco determinado como un posible tratamiento para el cáncer. Para esta técnica, se seleccionan los compuestos que muestran valores de GI50 inferiores a $10 \mu\text{g/ml}$ para continuar con estudios adicionales. Los datos de GI50 permiten predecir que un fármaco no sólo puede ser citostático, si no que también puede tener potencial en cuanto a la reducción tumoral.

ES 2 291 479 T3

Datos de actividad

Compuesto	CI ₅₀ (molar)				
	P-388	A-549	HT-29	MEL-28	DU-145
2	1,48E-10	1,48E-10	1,48E-10	1,48E-10	
3	1,15E-09	1,15E-09	1,15E-09	1,15E-09	1,15E-09
4	1,15E-10	1,15E-10	1,15E-10	1,15E-10	1,15E-10
5	5,15E-10	5,15E-10	5,15E-10	5,15E-10	5,15E-10
6	1,41E-09	2,93E-09	2,93E-09	2,93E-09	
7	1,19E-10	1,19E-10	5,95E-10	1,19E-10	5,95E-10
8	1,11E-10	1,11E-10	5,56E-10	1,11E-10	5,56E-10
9	1,10E-10	1,10E-10	1,10E-10	1,10E-10	1,10E-10
10	9,70E-09	9,70E-09	9,70E-09	9,70E-09	9,70E-09
11		5,54E-10	5,54E-10		
12		1,16E-10	1,16E-10		
14	1,11E-09	1,11E-09	1,11E-09	1,11E-09	1,11E-09
15	9,78E-08	9,78E-08	9,78E-08	9,78E-08	9,78E-08
16	9,91E-09	9,91E-09	9,91E-09	9,91E-09	9,91E-09
17	8,02E-08	8,02E-08	8,02E-08	8,02E-08	8,02E-08
18	4,41E-10	4,41E-10	4,41E-10	4,41E-10	4,41E-10
19	5,02E-10	5,02E-10	5,02E-10	5,02E-10	5,02E-10
20	8,18E-09	8,18E-09	8,18E-09	8,18E-09	8,18E-09
24		5,31E-10	5,31E-10		
25	1,41E-10	1,41E-10	1,41E-10	1,41E-10	
26	5,33E-09	5,33E-09	5,33E-09	5,33E-09	
27	1,11E-10	1,11E-10	1,11E-10	1,11E-10	1,11E-10
28	9,62E-09	9,62E-09	9,62E-09	9,62E-09	9,62E-09
37	1,25E-10	1,25E-10	1,25E-10	1,25E-10	
38	1,21E-08	1,21E-08	1,21E-08	1,21E-08	1,21E-08
39	6,16E-10	6,16E-10	6,16E-10	6,16E-10	
40	1,17E-06	1,17E-06	1,17E-06	1,17E-06	1,17E-06
41	1,23E-09	1,23E-09	1,23E-09	1,23E-09	1,23E-09

ES 2 291 479 T3

42	1,18E-08	1,18E-08	1,18E-08	1,18E-08	1,18E-08
43	1,16E-09	1,16E-09	1,16E-09	1,16E-09	1,16E-09
44	1,05E-07	1,05E-07	1,05E-07	1,05E-07	1,05E-07
45		1,13E-10	1,13E-10		
47	1,15E-09	1,15E-09	1,15E-09	1,15E-09	1,15E-09
49	9,99E-10	9,99E-10	9,99E-10	9,99E-10	9,99E-10
50	1,24E-07	1,24E-07	1,24E-07	1,24E-07	1,24E-07
51	6,16E-10	1,23E-09	1,23E-09	1,23E-09	
52		1,27E-09	1,27E-09		
53	4,85E-09	9,71E-09	9,71E-09	9,71E-09	
54	1,28E-10	1,28E-10	1,28E-10	1,28E-10	
55	3,13E-09	3,13E-09	3,13E-09	6,26E-09	
56	1,23E-10	1,23E-10	1,23E-10	1,23E-10	
57	1,49E-10	1,49E-10	1,49E-10	1,49E-10	
58	1,20E-10	1,20E-10	1,20E-10	1,20E-10	1,20E-10
59	1,13E-10	1,13E-10	1,13E-10	1,13E-10	1,13E-10
60	1,00E-08	5,00E-09	5,00E-09	5,00E-09	5,00E-09
61	1,12E-10	1,12E-10	1,12E-10	1,12E-10	1,12E-10
62	8,88E-10	8,88E-10	8,88E-10	8,88E-10	8,88E-10
63	5,06E-10	5,06E-10	5,06E-10	5,06E-10	5,06E-10
64	1,18E-10	5,92E-10	5,92E-10	5,92E-10	
65	1,12E-10	1,12E-10	1,12E-10	1,12E-10	1,12E-10
66	1,16E-10	1,16E-10	1,16E-10	1,16E-10	1,16E-10
68	-	6,33E-10	6,33E-10		
69	1,25E-10	6,23E-10	6,23E-10	6,23E-10	6,23E-10
70	1,25E-10	1,25E-10	1,25E-10	1,25E-10	1,25E-10
71	5,88E-10	5,88E-10	5,88E-10	5,88E-10	5,88E-10
79		1,07E-10	1,07E-10		
80	2,96E-09	5,92E-09	5,92E-09	5,92E-09	
81		5,54E-09	5,54E-09		
82		9,86E-08	9,86E-08		
83	8,08E-08	8,08E-08	8,08E-08	8,08E-08	8,08E-08
84		4,89E-08	4,89E-08		

ES 2 291 479 T3

	85		9,71E-09	9,71E-09		
	86	5,20E-10	5,20E-10	5,20E-10	5,20E-10	5,20E-10
5	88	1,22E-08	1,22E-08	1,22E-08	1,22E-08	1,22E-08
	89	5,91E-07	5,91E-07	5,91E-07	5,91E-07	5,91E-07
10	90	1,19E-08	1,19E-08	1,19E-08	1,19E-08	1,19E-08
	91	1,06E-07	1,06E-07	1,06E-07	1,06E-07	1,06E-07
	94	1,52E-10	1,52E-10	1,52E-10	1,52E-10	
15	96	1,25E-09	1,25E-09	1,25E-09	1,25E-09	
	98		1,29E-10	1,29E-10		
20	104	1,17E-10	5,83E-10	5,83E-10	5,83E-10	5,83E-10
	106	1,21E-09	1,21E-09	1,21E-09	1,21E-09	1,21E-09
	107	1,08E-09	1,08E-09	1,08E-09	1,08E-09	1,08E-09
25	108		1,08E-10	1,08E-10		
	109		9,80E-10	9,80E-10		
	110		9,72E-11	9,72E-11		
30	111	1,11E-09	1,11E-09	1,11E-09	1,11E-09	1,11E-09
	112		1,03E-08	1,03E-08		
35	113	1,04E-08	1,04E-08	1,04E-08	1,04E-08	1,04E-08
	114		9,18E-09	9,18E-09		
	115		1,10E-10	1,10E-10		
40	116		1,09E-10	1,09E-10		
	119	1,05E-08	1,05E-08	1,05E-08	1,05E-08	1,05E-08
45	120	4,63E-07	4,63E-07	4,63E-07	4,63E-07	4,63E-07
	121	4,69E-07	4,69E-07	4,69E-07	4,69E-07	4,69E-07
	122	8,30E-07	8,30E-07	8,30E-07	8,30E-07	8,30E-07
50	126		1,19E-10	1,19E-10		
	127		1,17E-10	1,17E-10		
	128		1,17E-09	1,17E-09		
55	129		1,13E-08	1,13E-08		
	130		1,15E-09	1,15E-09		
60	131		1,10E-07	1,10E-07		
	132		1,15E-09	1,15E-09		
	133		1,10E-07	1,10E-07		

65

ES 2 291 479 T3

134	5,44E-10	5,44E-10	5,44E-10	5,44E-10	5,44E-10
135	4,96E-09	4,96E-09	4,96E-09	4,96E-09	4,96E-09
136	1,37E-10	1,37E-10	1,37E-10	1,37E-10	1,37E-10
137	1,17E-10	1,17E-10	1,17E-10	1,17E-10	1,17E-10
138		1,01E-09	1,01E-09		
139		1,25E-09	1,25E-09		
140		1,15E-09	1,15E-09		
141		1,23E-10	1,23E-10		
142		1,22E-09	1,22E-09		
144	1,17E-09	1,17E-09	1,17E-09	1,17E-09	1,17E-09
145		1,02E-07	1,02E-07		
146	1,03E-07	1,03E-07	1,03E-07	1,03E-07	1,03E-07
149		1,35E-10	1,35E-10		
150		1,32E-09	1,32E-09		
151		1,32E-10	1,32E-10		
152		1,28E-08	1,28E-08		
153		1,30E-10	1,30E-10		
154		1,23E-08	1,23E-08		
155		1,30E-09	1,30E-09		
156		1,24E-08	1,24E-08		
157		1,22E-10	1,22E-10		
158		1,10E-09	1,10E-09		
159	1,37E-09	1,37E-09	1,37E-09	1,37E-09	1,37E-09
160		1,09E-09	1,09E-09		
161	1,18E-10	1,18E-10	1,18E-10	1,18E-10	1,18E-10
162		5,10E-09	5,10E-09		
164		1,16E-08	1,16E-08		
168	5,91E-10	5,91E-10	5,91E-10	5,91E-10	5,91E-10
169		1,03E-09	1,03E-09		
170	5,22E-08	5,22E-08	5,22E-08	5,22E-08	5,22E-08
177		1,34E-10	1,34E-10		
178		1,31E-09	1,31E-09		
179		1,25E-08	1,25E-08		

ES 2 291 479 T3

5	180		6,18E-10	6,18E-10		
	181		1,11E-08	1,11E-08		
	183		1,32E-10	1,32E-10		
	184	6,99E-10	6,99E-10	6,99E-10	6,99E-10	
10	185	1,32E-08	1,32E-08	1,32E-08	1,32E-08	
	186	1,59E-10	1,59E-10	1,59E-10	1,59E-10	
	187	1,08E-09	1,08E-09	1,08E-09	1,08E-09	
15	188	5,83E-10	5,83E-10	5,83E-10	5,83E-10	
	189	5,83E-10	5,83E-10	5,83E-10	5,83E-10	
	190	5,22E-09	5,22E-09	5,22E-09	5,22E-09	
20	191	1,11E-09	1,11E-09	1,11E-09	1,11E-09	1,11E-09
	192	5,39E-09	5,39E-09	5,39E-09	5,39E-09	5,39E-09
25	194	5,07E-08	5,07E-08	5,07E-08	5,07E-08	5,07E-08
	195	1,02E-08	1,02E-08	1,02E-08	1,02E-08	1,02E-08
	196	9,02E-06	9,02E-06	9,02E-06	9,02E-06	9,02E-06
30	197	9,13E-06	9,13E-06	9,13E-06	9,13E-06	9,13E-06
	198	7,50E-06	7,50E-06	7,50E-06	7,50E-06	7,50E-06
35	201	1,26E-08	1,57E-08	1,57E-08	1,57E-08	
	202	1,25E-10	1,25E-10	1,25E-10	6,25E-11	6,25E-11
	203	1,21E-10	1,21E-10	1,21E-10	1,21E-10	1,21E-10
40	204	1,13E-10	1,13E-10	1,13E-10	1,13E-10	1,13E-10
	205	1,13E-10	1,13E-10	1,13E-10	1,13E-10	1,13E-10
	206	4,96E-08	4,96E-08	4,96E-08	4,96E-08	4,96E-08
45	207	5,03E-09	5,03E-09	5,03E-09	5,03E-09	5,03E-09
	208	8,11E-06	8,11E-06	8,11E-06	8,11E-06	8,11E-06
50	213		1,14E-10	1,14E-10		
	214		5,00E-09	5,00E-09		
	216		8,16E-08	8,16E-08		
55	221		1,34E-09	1,34E-09		

60			Compuesto 13	Compuesto 21	Compuesto 29
		GI ₅₀	1,08E-09	3,34E-09	2,16E-09
	A-549	TGI	3,24E-09	1,06E-08	4,32E-09

ES 2 291 479 T3

	LC ₅₀	8,65E-09	1,06E-05	1,08E-08
	GI ₅₀	3,24E-10	5,31E-09	2,16E-09
5	HT-29	TGI	3,24E-10	1,06E-07
				2,16E-09
	LC ₅₀	1,08E-08	1,06E-05	1,08E-06
10	GI ₅₀			
	SW-620	TGI		
	LC ₅₀			
15	GI ₅₀			
	MEL-28	TGI		
	LC ₅₀			
20	GI ₅₀			
	OVCAR	TGI		
25	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
	A-498	TGI		
30	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
	DU-145	TGI		
35	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
40	MCF	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
45	MB-231	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
50	HMEC-1	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
55	LNCAP	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
60	SK-OV3	TGI		
	LC ₅₀			
65				

ES 2 291 479 T3

	GI ₅₀			
5	IGROV	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
10	IGROV-ET	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
15	SK-BR3	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
20	K-562	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
25	PANC-1	TGI		
	LC ₅₀			
30		GI ₅₀		
	LOVO	TGI		
	LC ₅₀			
35		GI ₅₀		
	LOVO-DOX	TGI		
40		LC ₅₀		
		GI ₅₀		
	HELA	TGI		
45		LC ₅₀		
		GI ₅₀		
	HELA-APL	TGI		
50		LC ₅₀		

55		Compuesto 30	Compuesto 31	Compuesto 32
	GI ₅₀	3,29E-08	4,08E-08	2,20E-09
	A-549	TGI	5,49E-08	9,17E-08
60		LC ₅₀	3,29E-06	1,02E-06
		GI ₅₀	8,78E-08	8,15E-08
	HT-29	TGI	8,78E-08	8,15E-08
65				6,60E-09

ES 2 291 479 T3

	LC ₅₀	1,10E-05	1,02E-05	9,88E-09
	GI ₅₀			
5	SW-620	TGI		
	LC ₅₀			
10	GI ₅₀			
	MEL-28	TGI		
	LC ₅₀			
15	GI ₅₀			
	OVCAR	TGI		
	LC ₅₀			
20	GI ₅₀			
	A-498	TGI		
	LC ₅₀			
25	GI ₅₀			
	DU-145	TGI		
30	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
	MCF	TGI		
35	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
40	MB-231	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
45	HMEC-1	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
50	LNCAP	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
55	SK-OV3	TGI		
	LC ₅₀			
60	GI ₅₀			
	IGROV	TGI		
65	LC ₅₀			

ES 2 291 479 T3

	GI ₅₀			
5	IGROV-ET	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
10	SK-BR3	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
15	K-562	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
20	PANC-1	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
25	LOVO	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
30	LOVO-DOX	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
35	HELA	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
40	HELA-APL	TGI		
	LC ₅₀			
45				

50		Compuesto 33	Compuesto 34	Compuesto 35
	GI ₅₀	4,37E-09	7,64E-10	5,68E-09
	A-549	TGI	2,50E-08	7,22E-08
55	LC ₅₀	1,27E-05	9,06E-09	2,15E-06
	GI ₅₀	3,42E-08	8,09E-10	5,41E-09
60	HT-29	TGI	1,25E-07	1,25E-08
	LC ₅₀	1,25E-05	1,27E-05	1,25E-05
	GI ₅₀			
65	SW-620	TGI		

ES 2 291 479 T3

	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
5	MEL-28	TGI		
	LC ₅₀			
10	GI ₅₀			
	OVCAR	TGI		
	LC ₅₀			
15	GI ₅₀			
	A-498	TGI		
	LC ₅₀			
20	GI ₅₀			
	DU-145	TGI		
25	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
	MCF	TGI		
30	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
	MB-231	TGI		
35	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
40	HMEC-1	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
45	LNCAP	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
50	SK-OV3	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
55	IGROV	TGI		
	LC ₅₀			
60	GI ₅₀			
	IGROV-ET	TGI		
65	LC ₅₀			

ES 2 291 479 T3

	GI ₅₀			
5	SK-BR3	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
10	K-562	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
15	PANC-1	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
20	LOVO	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
25	LOVO-DOX	TGI		
	LC ₅₀			
30	GI ₅₀			
	HELA	TGI		
	LC ₅₀			
35	GI ₅₀			
	HELA-APL	TGI		
40	LC ₅₀			

		Compuesto 36	Compuesto 46	Compuesto 48
45	GI ₅₀	6,26E-09	1,79E-07	2,72E-07
	A-549	1,03E-07	4,06E-07	7,50E-07
50	LC ₅₀	4,14E-06	9,27E-07	3,89E-06
	GI ₅₀	5,67E-09	3,98E-07	1,97E-06
	HT-29	2,55E-08	1,95E-06	1,23E-05
55	LC ₅₀	1,27E-05	1,10E-05	1,23E-05
	GI ₅₀			
60	SW-620	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			1,10E-06
65	MEL-28	TGI		2,87E-06

ES 2 291 479 T3

	LC ₅₀			7,06E-06
	GI ₅₀			
5	OVCAR	TGI		
	LC ₅₀			
10	GI ₅₀			
	A-498	TGI		
	LC ₅₀			
15	GI ₅₀			6,14E-07
	DU-145	TGI		3,20E-06
	LC ₅₀			1,23E-05
20	GI ₅₀			
	MCF	TGI		
25	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
	MB-231	TGI		
30	LC ₅₀			
	GI ₅₀		1,52E-07	
35	HMEC-1	TGI	5,18E-07	
	LC ₅₀		1,10E-05	
	GI ₅₀			
40	LNCAP	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			6,14E-07
45	SK-OV3	TGI		3,40E-06
	LC ₅₀			1,23E-05
	GI ₅₀			4,39E-07
50	IGROV	TGI		1,78E-06
	LC ₅₀			7,98E-06
	GI ₅₀			6,78E-07
55	IGROV-ET	TGI		2,93E-06
	LC ₅₀			1,23E-05
60	GI ₅₀			4,43E-07
	SK-BR3	TGI		1,54E-06
65	LC ₅₀			6,97E-06

ES 2 291 479 T3

	GI ₅₀			2,23E-07
K-562	TGI			5,47E-07
	LC ₅₀			1,23E-06
	GI ₅₀			9,10E-07
PANC-1	TGI			5,10E-06
	LC ₅₀			1,23E-05
	GI ₅₀			7,13E-07
LOVO	TGI			2,95E-06
	LC ₅₀			1,23E-05
	GI ₅₀			7,90E-07
LOVO-DOX	TGI			4,18E-06
	LC ₅₀			1,23E-05
	GI ₅₀			
HELA	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
HELA-APL	TGI			
	LC ₅₀			

		Compuesto 67	Compuesto 72	Compuesto 73
	GI ₅₀	1,31E-09	1,12E-09	3,52E-10
A-549	TGI	3,63E-09	3,36E-09	2,35E-09
	LC ₅₀	1,01E-08	7,83E-09	5,87E-09
	GI ₅₀	7,41E-10	2,24E-09	9,39E-10
HT-29	TGI	5,59E-09	7,83E-09	7,04E-09
	LC ₅₀	1,29E-05	1,12E-08	1,06E-08
	GI ₅₀		2,24E-09	3,52E-10
SW-620	TGI		3,36E-09	1,17E-09
	LC ₅₀		1,12E-08	9,39E-09
	GI ₅₀	4,11E-10	2,24E-09	8,22E-10
MEL-28	TGI	9,90E-10	3,36E-09	9,39E-10
	LC ₅₀	6,24E-09	7,83E-09	3,52E-09
	GI ₅₀			
OVCAR	TGI			

ES 2 291 479 T3

	LC ₅₀			
	GI ₅₀		2,24E-09	3,52E-10
5	A-498	TGI	4,47E-09	7,04E-10
	LC ₅₀		1,12E-08	3,52E-09
10		GI ₅₀	4,33E-10	2,24E-09
	DU-145	TGI	8,61E-10	3,36E-09
	LC ₅₀		4,47E-06	8,95E-09
15		GI ₅₀	2,24E-09	7,04E-10
	MCF	TGI	4,47E-09	3,52E-09
	LC ₅₀		1,12E-08	1,17E-08
20		GI ₅₀	2,24E-09	2,35E-10
	MB-231	TGI	3,36E-09	4,69E-11
25		LC ₅₀	1,12E-08	1,17E-09
	GI ₅₀	1,02E-09		
	HMEC-1	TGI	8,49E-09	
30		LC ₅₀	5,05E-06	
	GI ₅₀	3,07E-10		
	LNCAP	TGI	5,09E-10	
35		LC ₅₀	8,44E-10	
	GI ₅₀	3,85E-10		
40	SK-OV3	TGI	8,52E-10	
	LC ₅₀	7,94E-06		
	GI ₅₀	2,66E-10		
45	IGROV	TGI	5,67E-10	
	LC ₅₀	1,21E-09		
	GI ₅₀	1,88E-09		
50	IGROV-ET	TGI	7,02E-09	
	LC ₅₀	4,96E-06		
	GI ₅₀	3,94E-10		
55	SK-BR3	TGI	1,11E-09	
	LC ₅₀	7,48E-09		
60		GI ₅₀	1,18E-10	
	K-562	TGI	2,85E-10	
65		LC ₅₀	8,00E-10	

ES 2 291 479 T3

	GI ₅₀	4,43E-10		
PANC-1	TGI	1,09E-09		
	LC ₅₀	2,67E-06		
	GI ₅₀	6,02E-10		
LOVO	TGI	3,34E-09		
	LC ₅₀	1,77E-08		
	GI ₅₀	4,21E-09		
LOVO-DOX	TGI	3,65E-08		
	LC ₅₀	1,28E-05		
	GI ₅₀			
HELA	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
HELA-APL	TGI			
	LC ₅₀			

		Compuesto 74	Compuesto 75	Compuesto 76
	GI ₅₀	3,99E-10	4,26E-09	2,06E-09
A-549	TGI	9,04E-10	8,23E-09	4,31E-09
	LC ₅₀	6,38E-09	4,90E-08	9,07E-09
	GI ₅₀	3,54E-10	3,89E-09	1,28E-09
HT-29	TGI	8,35E-10	1,18E-08	6,18E-09
	LC ₅₀	1,04E-05	1,20E-07	4,52E-06
	GI ₅₀			
SW-620	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀	2,75E-10	2,00E-09	6,22E-10
MEL-28	TGI	5,22E-10	4,82E-09	2,51E-09
	LC ₅₀	9,94E-10	1,17E-08	8,28E-09
	GI ₅₀			
OVCAR	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
A-498	TGI			

ES 2 291 479 T3

	LC ₅₀			
	GI ₅₀	3,66E-10	5,63E-10	2,49E-10
DU-145	TGI	7,61E-10	9,47E-10	6,16E-10
	LC ₅₀	2,79E-06	8,33E-06	2,14E-06
	GI ₅₀			
MCF	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
MB-231	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀	5,98E-10	6,97E-09	1,83E-09
HMEC-1	TGI	1,45E-08	5,77E-08	6,55E-09
	LC ₅₀	4,70E-06	1,20E-05	1,86E-07
	GI ₅₀	1,29E-10	5,79E-10	2,17E-10
LNCAP	TGI	2,69E-10	8,31E-10	4,40E-10
	LC ₅₀	5,64E-10	1,19E-09	8,91E-10
	GI ₅₀	2,48E-10	2,19E-09	2,93E-10
SK-OV3	TGI	4,76E-10	1,04E-08	8,93E-10
	LC ₅₀	1,11E-09	1,20E-05	4,81E-06
	GI ₅₀	2,37E-10	5,20E-10	1,92E-10
IGROV	TGI	4,65E-10	1,63E-09	4,56E-10
	LC ₅₀	9,11E-10	1,00E-08	1,66E-09
	GI ₅₀	1,76E-09	3,38E-09	1,52E-09
IGROV-ET	TGI	4,69E-09	6,58E-09	3,92E-09
	LC ₅₀	1,97E-08	1,20E-08	2,10E-08
	GI ₅₀	2,75E-10	1,20E-09	3,37E-10
SK-BR3	TGI	7,64E-10	3,21E-09	1,24E-09
	LC ₅₀	4,18E-09	8,58E-09	6,17E-09
	GI ₅₀	5,26E-11	3,64E-10	2,78E-12
K-562	TGI	2,10E-10	7,42E-10	3,78E-11
	LC ₅₀	6,61E-10	4,16E-09	3,51E-10
	GI ₅₀	3,13E-10	3,04E-09	1,22E-09
PANC-1	TGI	6,77E-10	8,45E-09	4,68E-09
	LC ₅₀	2,55E-09	3,59E-08	4,41E-08

ES 2 291 479 T3

	GI ₅₀	3,69E-10	2,25E-09	1,03E-09
LOVO	TGI	1,16E-09	4,82E-09	3,30E-09
	LC ₅₀	1,10E-08	1,20E-08	1,08E-08
	GI ₅₀	6,31E-09	4,26E-08	1,39E-08
LOVO-DOX	TGI	6,33E-08	1,23E-07	4,70E-08
	LC ₅₀	3,59E-07	1,20E-05	1,07E-07
	GI ₅₀			
HELA	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
HELA-APL	TGI			
	LC ₅₀			

		Compuesto 77	Compuesto 78	Compuesto 87
	GI ₅₀	2,11E-09	9,59E-09	2,38E-08
A-549	TGI	3,64E-09	1,99E-08	4,77E-08
	LC ₅₀	6,29E-09	4,11E-08	9,58E-08
	GI ₅₀	2,96E-09	1,71E-08	2,44E-08
HT-29	TGI	9,52E-09	1,10E-07	1,12E-07
	LC ₅₀	1,01E-05	8,19E-06	3,80E-07
	GI ₅₀			
SW-620	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀	2,66E-10	2,15E-09	1,92E-08
MEL-28	TGI	5,06E-10	4,48E-09	4,57E-08
	LC ₅₀	9,62E-10	1,69E-08	1,09E-07
	GI ₅₀			
OVCAR	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
A-498	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀	4,88E-10	3,21E-09	1,35E-08
DU-145	TGI	1,45E-09	8,52E-09	5,22E-08

ES 2 291 479 T3

	LC ₅₀	1,01E-05	8,19E-06	1,80E-07
	GI ₅₀			
5	MCF	TGI		
	LC ₅₀			
10	GI ₅₀			
	MB-231	TGI		
	LC ₅₀			
15	GI ₅₀	5,28E-09	2,83E-08	1,67E-08
	HMEC-1	TGI	5,28E-08	2,35E-07
				9,65E-08
20	LC ₅₀	1,01E-05	8,19E-06	1,27E-05
	GI ₅₀	3,28E-10	2,74E-09	4,73E-09
	LNCAP	TGI	6,12E-10	4,05E-09
				1,12E-08
25	LC ₅₀	1,58E-09	5,99E-09	4,05E-08
	GI ₅₀	2,55E-09	3,79E-09	2,16E-08
	SK-OV3	TGI	7,76E-09	6,27E-08
				6,56E-08
30	LC ₅₀	1,01E-05	8,19E-06	8,99E-06
	GI ₅₀	4,54E-10	2,38E-09	4,80E-09
	IGROV	TGI	1,53E-09	6,27E-09
				1,63E-08
35	LC ₅₀	8,82E-09	5,39E-08	8,04E-08
	GI ₅₀	4,22E-09	1,14E-07	2,84E-08
	IGROV-ET	TGI	9,57E-08	7,42E-07
				7,77E-08
40	LC ₅₀	3,03E-07	8,19E-06	5,84E-06
	GI ₅₀	4,75E-10	4,31E-09	1,65E-08
45	SK-BR3	TGI	2,04E-09	1,70E-08
				4,08E-08
	LC ₅₀	8,12E-09	6,33E-08	1,01E-07
	GI ₅₀	2,77E-10	1,24E-09	8,71E-10
50	K-562	TGI	7,77E-10	2,56E-09
				2,96E-09
	LC ₅₀	3,79E-08	7,50E-09	7,15E-09
	GI ₅₀	3,27E-09	5,42E-09	2,53E-08
55	PANC-1	TGI	9,14E-09	3,24E-08
				7,39E-08
	LC ₅₀	6,30E-06	4,90E-06	8,76E-07
60	GI ₅₀	1,91E-09	1,07E-08	2,27E-08
	LOVO	TGI	3,96E-09	2,83E-08
				5,27E-08
65	LC ₅₀	8,21E-09	7,43E-08	1,23E-07

ES 2 291 479 T3

	GI ₅₀	3,13E-08	8,85E-08	3,87E-08
LOVO-DOX	TGI	9,39E-08	8,77E-07	1,42E-07
	LC ₅₀	1,01E-05	8,19E-06	1,27E-05
	GI ₅₀			
HELA	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
HELA-APL	TGI			
	LC ₅₀			

		Compuesto 92	Compuesto 93	Compuesto 95
	GI ₅₀	3,33E-09	4,63E-10	2,68E-08
A-549	TGI	7,77E-09	2,90E-09	5,55E-08
	LC ₅₀	3,33E-08	1,29E-08	1,47E-07
	GI ₅₀	1,11E-09	6,35E-10	4,04E-08
HT-29	TGI	1,11E-09	1,29E-08	1,27E-07
	LC ₅₀	5,55E-08	1,29E-05	1,20E-05
	GI ₅₀			
SW-620	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀		2,81E-10	2,52E-08
MEL-28	TGI		6,24E-10	4,58E-08
	LC ₅₀		3,58E-09	8,32E-08
	GI ₅₀			
OVCAR	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
A-498	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀		3,31E-10	3,76E-08
DU-145	TGI		6,30E-10	8,92E-08
	LC ₅₀		1,29E-09	1,01E-06
	GI ₅₀			
MCF	TGI			

ES 2 291 479 T3

	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
5	MB-231	TGI		
	LC ₅₀			
10		GI ₅₀	3,70E-11	9,36E-09
	HMEC-1	TGI	1,55E-10	2,80E-08
	LC ₅₀		4,87E-10	7,56E-08
15		GI ₅₀	2,85E-09	1,77E-08
	LNCAP	TGI	6,77E-09	3,41E-08
	LC ₅₀		1,29E-07	6,60E-08
20		GI ₅₀	4,09E-10	2,81E-08
	SK-OV3	TGI	1,29E-09	6,59E-08
25		LC ₅₀	1,29E-05	3,68E-07
		GI ₅₀	2,14E-10	2,80E-08
	IGROV	TGI	6,46E-10	6,67E-08
30		LC ₅₀	1,29E-07	1,09E-06
		GI ₅₀	2,15E-08	5105E-08
35	IGROV-ET	TGI	1,31E-07	1,16E-07
	LC ₅₀		1,29E-05	1,20E-05
		GI ₅₀	4,45E-10	2,98E-08
40	SK-BR3	TGI	1,96E-09	7,62E-08
	LC ₅₀		9,50E-09	5,22E-07
		GI ₅₀	6,11E-10	1,53E-08
45	K-562	TGI	1,29E-08	5,30E-08
	LC ₅₀		9,54E-06	2,22E-06
		GI ₅₀	3,14E-10	3,88E-08
50	PANC-1	TGI	1,29E-09	1,08E-07
	LC ₅₀		1,29E-05	1,09E-06
55		GI ₅₀	7,68E-10	2,62E-08
	LOVO	TGI	4,58E-09	5,40E-08
	LC ₅₀		1,29E-05	1,11E-07
60		GI ₅₀	7,71E-09	2,40E-07
	LOVO-DOX	TGI	9,87E-08	8,68E-07
65		LC ₅₀	1,29E-05	1,20E-05

ES 2 291 479 T3

	GI ₅₀			
HELA	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
HELA-APL	TGI			
	LC ₅₀			

		Compuesto 97	Compuesto 99	Compuesto 100
	GI ₅₀	3,48E-10	4,35E-08	2,98E-08
A-549	TGI	9,28E-10	9,96E-08	6,20E-08
	LC ₅₀	3,48E-09	1,03E-05	1,12E-07
	GI ₅₀	9,28E-10	3,43E-08	3,50E-08
HT-29	TGI	2,32E-09	1,03E-07	8,07E-08
	LC ₅₀	9,28E-09	1,03E-05	1,11E-05
	GI ₅₀	5,80E-10		
SW-620	TGI	2,32E-09		
	LC ₅₀	9,28E-09		
	GI ₅₀	3,48E-10		2,65E-08
MEL-28	TGI	9,28E-10		5,04E-08
	LC ₅₀	3,48E-09		9,59E-08
	GI ₅₀			
OVCAR	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀	5,80E-10		
A-498	TGI	2,32E-09		
	LC ₅₀	9,28E-09		
	GI ₅₀	2,32E-10		4,31E-08
DU-145	TGI	3,48E-10		1,03E-07
	LC ₅₀	9,28E-10		8,32E-06
	GI ₅₀	1,16E-09		
MCF	TGI	3,48E-09		
	LC ₅₀	1,16E-08		
	GI ₅₀	3,48E-10		
MB-231	TGI	6,96E-10		

ES 2 291 479 T3

	LC ₅₀	3,48E-08		
	GI ₅₀			2,75E-08
5	HMEC-1	TGI		5,14E-08
	LC ₅₀			9,61E-08
10	LNCAP	TGI		3,79E-08
	LC ₅₀			6,65E-08
15	SK-OV3	TGI		5,74E-08
	LC ₅₀			1,11E-07
20	IGROV	TGI		6,54E-08
	LC ₅₀			9,15E-07
25	IGROV-ET	TGI		7,41E-07
30	SK-BR3	TGI		9,87E-08
	LC ₅₀			1,72E-06
35	K-562	TGI		6,20E-08
	LC ₅₀			1,06E-07
40	PANC-1	TGI		1,14E-08
	LC ₅₀			8,32E-06
45	LOVO	TGI		4,48E-08
	LC ₅₀			8,23E-08
50	LOVO-DOX	TGI		2,73E-06
	LC ₅₀			1,11E-05
55	HELA	TGI		
60		LC ₅₀		
65				

ES 2 291 479 T3

	GI ₅₀			
HELA-APL	TGI			
	LC ₅₀			

		Compuesto 101	Compuesto 102	Compuesto 118
	GI ₅₀	3,69E-09	1,52E-07	3,34E-09
A-549	TGI	6,52E-09	4,24E-07	8,90E-08
	LC ₅₀	1,15E-08	1,19E-06	2,22E-06
	GI ₅₀	3,57E-09	8,70E-08	7,79E-09
HT-29	TGI	1,03E-08	2,19E-06	7,79E-09
	LC ₅₀	1,29E-05	1,24E-05	1,11E-05
	GI ₅₀			
SW-620	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀	3,35E-09	3,79E-08	
MEL-28	TGI	7,02E-09	6,89E-08	
	LC ₅₀	2,60E-08	1,28E-07	
	GI ₅₀			
OVCAR	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
A-498	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀	3,74E-09	3,98E-08	
DU-145	TGI	7,46E-09	7,84E-08	
	LC ₅₀	1,79E-08	1,24E-07	
	GI ₅₀			
MCF	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
MB-231	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀	3,05E-09		
HMEC-1	TGI	1,17E-08		

ES 2 291 479 T3

	LC ₅₀	1,29E-05		
	GI ₅₀	2,50E-09	1,75E-08	
5	LNCAP	TGI	4,40E-09	4,09E-08
	LC ₅₀	7,71E-09	9,54E-08	
10	GI ₅₀	4,49E-09	4,13E-08	
	SK-OV3	TGI	9,77E-09	1,10E-07
	LC ₅₀	1,29E-05	1,24E-07	
15	GI ₅₀	2,50E-09	3,53E-08	
	IGROV	TGI	5,17E-09	7,63E-08
	LC ₅₀	1,07E-08	1,34E-07	
20	GI ₅₀	3,05E-08	1,01E-07	
	IGROV-ET	TGI	6,88E-08	1,53E-06
25	LC ₅₀	2,46E-07	7,81E-06	
	GI ₅₀	2,63E-09		
	SK-BR3	TGI	6,44E-09	
30	LC ₅₀	4,68E-08		
	GI ₅₀	2,50E-10	1,02E-08	
	K-562	TGI	6,20E-10	4,35E-08
35	LC ₅₀	1,92E-08	1,26E-07	
	GI ₅₀	5,66E-09	5,54E-08	
	PANC-1	TGI	2,27E-08	1,39E-07
40	LC ₅₀	1,34E-06	1,24E-05	
	GI ₅₀	1,34E-08	6,98E-08	
45	LOVO	TGI	4,68E-08	4,58E-07
	LC ₅₀	2,19E-07	1,24E-05	
	GI ₅₀	2,51E-07	4,17E-07	
50	LOVO-DOX	TGI	9,29E-07	1,02E-06
	LC ₅₀	1,29E-05	1,24E-05	
	GI ₅₀			
55	HELA	TGI		
	LC ₅₀			
60	GI ₅₀			
	HELA-APL	TGI		
65	LC ₅₀			

ES 2 291 479 T3

		Compuesto 123	Compuesto 124	Compuesto 125
	GI ₅₀	7,33E-09	6,87E-09	1,00E-09
A-549	TGI	2,09E-08	7,33E-07	3,00E-09
	LC ₅₀	7,33E-08	-7,80E-06	8,00E-09
	GI ₅₀	3,14E-09	3,56E-09	2,00E-10
HT-29	TGI	3,14E-09	7,80E-08	2,00E-10
	LC ₅₀	3,14E-08	7,80E-06	3,00E-09
	GI ₅₀			
SW-620	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
MEL-28	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
OVCAR	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
A-498	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
DU-145	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
MCF	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
MB-231	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
HMEC-1	TGI			
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
LNCAP	TGI			

ES 2 291 479 T3

	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
5	SK-OV3	TGI		
	LC ₅₀			
10	GI ₅₀			
	IGROV	TGI		
	LC ₅₀			
15	GI ₅₀			
	IGROV-ET	TGI		
	LC ₅₀			
20	GI ₅₀			
	SK-BR3	TGI		
	LC ₅₀			
25	GI ₅₀			
	K-562	TGI		
30	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
	PANC-1	TGI		
35	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
	LOVO	TGI		
40	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
45	LOVO-DOX	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
50	HELA	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
55	HELA-APL	TGI		
	LC ₅₀			

		Compuesto 143	Compuesto 147	Compuesto 148
65	GI ₅₀	2,16E-08	3,26E-08	2,55E-07

ES 2 291 479 T3

	A-549	TGI	4,32E-08	6,84E-08	5,19E-07
		LC ₅₀	1,08E-07	1,05E-06	2,88E-06
5		GI ₅₀	1,08E-08	1,97E-08	1,40E-07
	HT-29	TGI	1,08E-08	1,05E-07	3,32E-07
10		LC ₅₀	1,08E-05	1,05E-05	7,86E-07
		GI ₅₀			
	SW-620	TGI			
15		LC ₅₀			
		GI ₅₀			
	MEL-28	TGI			
20		LC ₅₀			
		GI ₅₀			
	OVCAR	TGI			
25		LC ₅₀			
		GI ₅₀			
	A-498	TGI			
30		LC ₅₀			
		GI ₅₀			
35	DU-145	TGI			
		LC ₅₀			
		GI ₅₀			
40	MCF	TGI			
		LC ₅₀			
		GI ₅₀			
45	MB-231	TGI			
		LC ₅₀			
50		GI ₅₀			
	HMEC-1	TGI			
55		LC ₅₀			
		GI ₅₀			
	LNCAP	TGI			
60		LC ₅₀			
		GI ₅₀			
65	SK-OV3	TGI			

ES 2 291 479 T3

	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
5	IGROV	TGI		
	LC ₅₀			
10	GI ₅₀			
	IGROV-ET	TGI		
	LC ₅₀			
15	GI ₅₀			
	SK-BR3	TGI		
	LC ₅₀			
20	GI ₅₀			
	K-562	TGI		
25	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
	PANC-1	TGI		
30	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
	LOVO	TGI		
35	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
40	LOVO-DOX	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
45	HELA	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
50	HELA-APL	TGI		
	LC ₅₀			

		Compuesto 163	Compuesto 165	Compuesto 166
	GI ₅₀	3,80E-10	1,24E-10	9,88E-10
60	A-549	2,53E-09	3,73E-10	3,70E-09
	LC ₅₀	8,86E-09	1,24E-09	9,88E-09
65	GI ₅₀	3,80E-10	2,49E-10	1,23E-09

ES 2 291 479 T3

	HT-29	TGI	1,14E-09	3,73E-10	3,70E-09
		LC ₅₀	3,80E-09	9,95E-10	9,88E-09
5		GI ₅₀	3,80E-10	1,24E-10	3,70E-10
	SW-62	TGI	2,53E-09	4,98E-10	3,70E-09
		LC ₅₀	1,01E-08	6,22E-9	1,11E-08
10		GI ₅₀	2,53E-10	1,24E-10	4,94E-10
	MEL-28	TGI	1,01E-09	3,73E-10	1,23E-09
		LC ₅₀	3,80E-09	9,95E-10	4,94E-09
15		GI ₅₀			
	OVCAR	TGI			
		LC ₅₀			
20		GI ₅₀	3,80E-10	2,49E-10	1,23E-09
	A-498	TGI	1,27E-09	6,22E-10	4,94E-09
25		LC ₅₀	1,27E-08	2,49E-09	1,11E-08
		GI ₅₀	2,53E-10	2,49E-11	3,70E-10
	DU-145	TGI	3,80E-10	6,22E-11	4,94E-10
30		LC ₅₀	1,01E-09	2,49E-10	1,23E-09
		GI ₅₀	2,53E-09	9,95E-10	2,47E-09
35	MCF	TGI	5,06E-09	4,98E-09	8,64E-09
		LC ₅₀	1,27E-08	1,12E-08	1,11E-08
		GI ₅₀	2,53E-10	2,49E-10	4,94E-10
40	MB-231	TGI	6,33E-10	1,24E-09	2,47E-09
		LC ₅₀	1,27E-08	1,12E-08	1,23E-08
45		GI ₅₀			
	HMEC-1	TGI			
		LC ₅₀			
50		GI ₅₀			
	LNCAP	TGI			
		LC ₅₀			
55		GI ₅₀			
	SK-OV3	TGI			
		LC ₅₀			
60		GI ₅₀			
	IGROV	TGI			

ES 2 291 479 T3

	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
5	IGROV-ET	TGI		
	LC ₅₀			
10	GI ₅₀			
	SK-BR3	TGI		
	LC ₅₀			
15	GI ₅₀			
	K-562	TGI		
	LC ₅₀			
20	GI ₅₀			
	PANC-1	TGI		
25	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
	LOVO	TGI		
30	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
	LOVO-DOX	TGI		
35	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
40	HELA	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
45	HELA-APL	TGI		
	LC ₅₀			

		Compuesto 167	Compuesto 171	Compuesto 172
	GI ₅₀	2,83E-08	2,28E-08	2,41E-07
55	A-549	6,54E-08	4,68E-08	4,59E-07
	LC ₅₀	4,82E-07	9,60E-08	8,53E-07
60	GI ₅₀	2,89E-08	3,91E-09	3,88E-08
	HT-29	1,51E-07	3,24E-08	1,43E-07
	LC ₅₀	1,09E-05	1,06E-05	8,53E-06
65	GI ₅₀			

ES 2 291 479 T3

	SW-620	TGI			
		LC ₅₀			
5		GI ₅₀	2,38E-08	5,65E-09	1,31E-09
	MEL-28	TGI	5,06E-08	2,33E-08	3,22E-09
10		LC ₅₀	1,07E-07	1,02E-07	7,97E-09
		GI ₅₀			
	OVCAR	TGI			
15		LC ₅₀			
		GI ₅₀			
	A-498	TGI			
20		LC ₅₀			
		GI ₅₀	4,88E-08	5,05E-09	3,79E-08
25	DU-145	TGI	1,01E-07	2,96E-08	8,31E-08
		LC ₅₀	1,09E-05	1,06E-05	8,53E-06
		GI ₅₀			
30	MCF	TGI			
		LC ₅₀			
		GI ₅₀			
35	MB-231	TGI			
		LC ₅₀			
40		GI ₅₀	5,15E-08	2,94E-09	4,32E-07
	HMEC-1	TGI	3,49E-07	6,90E-09	8,53E-06
		LC ₅₀	1,09E-05	1,06E-05	8,53E-06
45		GI ₅₀	1,97E-08	1,66E-09	2,77E-08
	LNCAP	TGI	3,80E-08	3,14E-09	4,31E-08
		LC ₅₀	7,36E-08	5,94E-09	6,68E-08
50		GI ₅₀	4,02E-08	6,89E-09	2,19E-07
	SK-OV3	TGI	1,48E-07	9,73E-08	5,09E-07
55		LC ₅₀	1,09E-05	1,06E-05	8,53E-07
		GI ₅₀	6,46E-09	1,93E-09	1,42E-08
	IGROV	TGI	2,49E-08	4,12E-09	3,01E-08
60		LC ₅₀	8,92E-08	8,80E-09	6,36E-08
		GI ₅₀	7,76E-08	2,25E-07	1,65E-07
65	IGROV-ET	TGI	9,05E-07	7,08E-07	4,18E-07

ES 2 291 479 T3

	LC ₅₀	5,24E-06	1,06E-05	8,53E-07
	GI ₅₀	1,76E-08	2,47E-09	5,02E-08
5	SK-BR3	TGI	5,19E-08	6,54E-09
	LC ₅₀	2,38E-07	3,75E-08	7,85E-07
10	GI ₅₀	7,00E-09	2,43E-10	6,03E-09
	K-562	TGI	9,64E-09	4,88E-10
	LC ₅₀	7,17E-08	9,82E-10	3,53E-08
15	GI ₅₀	4,65E-08	7,30E-09	3,26E-07
	PANC-1	TGI	1,09E-07	4,63E-08
	LC ₅₀	1,09E-05	1,06E-06	8,53E-06
20	GI ₅₀	3,36E-08	2,37E-08	2,26E-07
	LOVO	TGI	6,74E-08	7,66E-08
	LC ₅₀	1,90E-07	1,06E-05	8,53E-07
25	GI ₅₀	4,16E-07	9,38E-07	2,88E-06
	LOVO-DOX	TGI	1,58E-06	1,23E-06
30	LC ₅₀	1,09E-05	1,06E-05	8,53E-06
	GI ₅₀			
	HELA	TGI		
35	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
	HELA-APL	TGI		
40	LC ₅₀			

		Compuesto 173	Compuesto 174	Compuesto 175
	GI ₅₀	3,26E-09	9,80E-10	2,25E-09
50	A-549	TGI	4,35E-09	2,94E-09
	LC ₅₀	1,09E-08	9,80E-09	7,97E-09
	GI ₅₀	2,17E-09	1,96E-09	4,15E-09
55	HT-29	TGI	6,52E-09	6,86E-09
	LC ₅₀	9,78E-09	9,80E-09	1,01E-05
	GI ₅₀	3,26E-09	9,80E-10	
60	SW-620	TGI	6,52E-09	6,86E-09
	LC ₅₀	2,17E-08	6,86E-07	
65	GI ₅₀	2,17E-09	1,96E-09	3,28E-09

ES 2 291 479 T3

	MEL-28	TGI	5,43E-09	4,90E-09	6,63E-09
		LC ₅₀	1,09E-08	9,80E-09	2,52E-08
5		GI ₅₀			
	OVCAR	TGI			
		LC ₅₀			
10		GI ₅₀	2,17E-09	1,96E-09	
	A-498	TGI	4,35E-09	3,92E-09	
		LC ₅₀	2,17E-08	9,80E-09	
15		GI ₅₀	1,09E-09	2,94E-10	3,67E-09
	DU-145	TGI	2,17E-09	9,80E-10	9,20E-09
		LC ₅₀	3,26E-09	3,92E-09	1,01E-05
20		GI ₅₀	3,26E-09	3,92E-09	
	MCF	TGI	9,78E-09	1,96E-08	
25		LC ₅₀	1,09E-07	8,82E-08	
		GI ₅₀	2,17E-09	9,80E-10	
30	MB-231	TGI	7,61E-09	5,88E-09	
		LC ₅₀	2,17E-08	9,80E-08	
		GI ₅₀			3,54E-09
35	HMEC-1	TGI			1,29E-08
		LC ₅₀			1,01E-05
		GI ₅₀			3,82E-10
40	LNCAP	TGI			1,12E-09
		LC ₅₀			3,64E-09
45		GI ₅₀			3,56E-09
	SK-OV3	TGI			8,77E-09
		LC ₅₀			1,01E-05
50		GI ₅₀			6,41E-10
	IGROV	TGI			2,37E-09
		LC ₅₀			8,13E-09
55		GI ₅₀			3,97E-09
	IGROV-ET	TGI			9,56E-09
60		LC ₅₀			1,72E-06
		GI ₅₀			1,31E-09
65	SK-BR3	TGI			3,78E-09

ES 2 291 479 T3

	LC ₅₀			1,32E-08
	GI ₅₀			2,93E-10
5	K-562	TGI		4,76E-10
	LC ₅₀			7,75E-10
10		GI ₅₀		4,38E-09
	PANC-1	TGI		1,33E-08
	LC ₅₀			1,01E-05
15		GI ₅₀		2,30E-09
	LOVO	TGI		4,38E-09
	LC ₅₀			8,33E-09
20		GI ₅₀		4,33E-08
	LOVO-DOX	TGI		1,55E-07
25		LC ₅₀		1,01E-05
		GI ₅₀		
	HELA	TGI		
30		LC ₅₀		
		GI ₅₀		
	HELA-APL	TGI		
35		LC ₅₀		

40			Compuesto 176	Compuesto 182	Et-701
		GI ₅₀	2,75E-09	4,09E-10	2,99E-09
45	A-549	TGI	6,01E-09	1,36E-09	7,06E-09
		LC ₅₀	1,12E-08	6,81E-08	1,39E-08
		GI ₅₀	3,83E-09	2,72E-10	4,24E-09
50	HT-29	TGI	7,96E-09	1,09E-09	3,72E-08
		LC ₅₀	1,12E-05	1,36E-09	9,56E-06
		GI ₅₀		1,09E-09	
55	SW-620	TGI		4,09E-09	
		LC ₅₀		1,36E-08	
60		GI ₅₀	2,58E-08	4,09E-10	9,74E-09
	MEL-28	TGI	4,97E-08	1,36E-09	3,50E-08
		LC ₅₀	9,56E-08	5,45E-09	1,22E-07
65		GI ₅₀			

ES 2 291 479 T3

	OVCAR	TGI			
		LC ₅₀			
5		GI ₅₀		4,09E-10	
	A-498	TGI		1,36E-09	
		LC ₅₀		5,45E-09	
10		GI ₅₀	5,24E-09	2,72E-10	4,04E-09
	DU-145	TGI	1,10E-08	4,09E-10	9,70E-09
15		LC ₅₀	8,36E-06	1,09E-09	2,97E-06
		GI ₅₀		2,72E-09	
	MCF	TGI		5,45E-09	
20		LC ₅₀		1,36E-08	
		GI ₅₀		2,72E-10	
	MB-231	TGI		6,81E-10	
25		LC ₅₀		8,17E-09	
		GI ₅₀	3,46E-09		3,99E-09
30	HMEC-1	TGI	1,48E-07		1,35E-08
		LC ₅₀	1,12E-05		4,57E-06
		GI ₅₀	1,62E-09		3,24E-10
35	LNCAP	TGI	3,25E-09		1,56E-09
		LC ₅₀	6,49E-09		5,28E-09
		GI ₅₀	3,26E-09		2,10E-09
40	SK-OV3	TGI	8,07E-09		1,08E-08
		LC ₅₀	1,10E-08		9,85E-06
45		GI ₅₀	1,74E-09		2,33E-09
	IGROV	TGI	4,30E-09		5,08E-09
		LC ₅₀	1,07E-08		1,11E-08
50		GI ₅₀	4,88E-09		1,64E-08
	IGROV-ET	TGI	3,38E-08		7,78E-08
		LC ₅₀	3,45E-06		3,75E-06
55		GI ₅₀	2,70E-09		2,21E-09
	SK-BR3	TGI	7,73E-09		6,25E-09
60		LC ₅₀	4,06E-08		2,75E-08
		GI ₅₀	7,37E-10		1,33E-09
65	K-562	TGI	1,52E-09		3,50E-09

ES 2 291 479 T3

	LC ₅₀	6,89E-09		1,13E-08
	GI ₅₀	5,31E-09		4,61E-09
5	PANC-1	TGI	1,97E-08	1,19E-08
	LC ₅₀	3,20E-06		2,06E-07
10		GI ₅₀	1,11E-08	4,56E-09
	LOVO	TGI	5,12E-08	1,18E-08
	LC ₅₀	1,12E-07		3,75E-06
15		GI ₅₀	4,73E-08	5,06E-08
	LOVO-DOX	TGI	1,15E-06	5,46E-07
	LC ₅₀	1,12E-05		1,39E-05
20		GI ₅₀		
	HELA	TGI		
25		LC ₅₀		
		GI ₅₀		
	HELA-APL	TGI		
30		LC ₅₀		

35			Compuesto 193	Compuesto 200	Compuesto 209
		GI ₅₀	4,01E-10	2,30E-08	9,09E-11
	A-549	TGI	4,01E-09	3,45E-08	3,90E-10
40		LC ₅₀	1,00E-07	1,15E-07	1,17E-09
		GI ₅₀	1,00E-10	2,30E-08	7,79E-11
	HT-29	TGI	2,01E-08	8,05E-09	3,90E-10
45		LC ₅₀	2,01E-05	1,15E-06	1,17E-09
		GI ₅₀			7,79E-11
50	SW-620	TGI			3,90E-10
		LC ₅₀			1,30E-09
		GI ₅₀			6,49E-11
55	MEL-28	TGI			2,60E-10
		LC ₅₀			1,30E-09
		GI ₅₀			
60	OVCAR	TGI			
		LC ₅₀			
65		GI ₅₀			1,30E-10

ES 2 291 479 T3

	A-498	TGI			3,90E-10
		LC ₅₀			1,30E-09
5		GI ₅₀			1,30E-11
	DU-145	TGI			3,90E-11
		LC ₅₀			1,30E-10
10		GI ₅₀			2,60E-10
	MCF	TGI			7,79E-10
		LC ₅₀			5,19E-09
15		GI ₅₀			1,30E-11
	MB-231	TGI			2,60E-10
		LC ₅₀			1,30E-09
20		GI ₅₀			
	HMEC-1	TGI			
25		LC ₅₀			
		GI ₅₀			
30	LNCAP	TGI			
		LC ₅₀			
		GI ₅₀			
35	SK-OV3	TGI			
		LC ₅₀			
40		GI ₅₀			
	IGROV	TGI			
		LC ₅₀			
45		GI ₅₀			
	IGROV-ET	TGI			
		LC ₅₀			
50		GI ₅₀			
	SK-BR3	TGI			
		LC ₅₀			
55		GI ₅₀			
	K-562	TGI			
60		LC ₅₀			
		GI ₅₀			
65	PANC-1	TGI			

ES 2 291 479 T3

	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
5	LOVO	TGI		
	LC ₅₀			
10	GI ₅₀			
	LOVO-DOX	TGI		
	LC ₅₀			
15	GI ₅₀			
	HELA	TGI		
	LC ₅₀			
20	GI ₅₀			
	HELA-APL	TGI		
25	LC ₅₀			

		Compuesto 210	Compuesto 211	Compuesto 212
30	GI ₅₀	6,33E-14	3,67E-12	9,11E-09
	A-549	TGI	5,06E-13	6,11E-09
35	LC ₅₀	3,80E-05	6,11E-05	1,14E-07
	GI ₅₀	6,33E-14	1,22E-12	2,28E-09
	HT-29	TGI	6,33E-08	1,22E-12
40	LC ₅₀	6,33E-05	6,11E-05	1,14E-08
	GI ₅₀			2,28E-11
	SW-620	TGI		1,14E-08
45	LC ₅₀			2,28E-06
	GI ₅₀			1,14E-09
50	MEL-28	TGI		3,42E-09
	LC ₅₀			9,11E-09
	GI ₅₀			3,42E-10
55	OVCAR	TGI		3,42E-09
	LC ₅₀			2,28E-06
	GI ₅₀			2,28E-09
60	A-498	TGI		1,14E-08
	LC ₅₀			1,14E-06
65	GI ₅₀			1,14E-10

ES 2 291 479 T3

	DU-145	TGI			6,83E-10
		LC ₅₀			1,14E-08
5		GI ₅₀			3,42E-10
	MCF	TGI			1,14E-08
		LC ₅₀			3,42E-07
10		GI ₅₀			2,28E-10
	MB-231	TGI			5,69E-09
		LC ₅₀			1,14E-07
15		GI ₅₀			
	HMEC-1	TGI			
20		LC ₅₀			
		GI ₅₀			
	LNCAP	TGI			
25		LC ₅₀			
		GI ₅₀			
	SK-OV3	TGI			
30		LC ₅₀			
		GI ₅₀			
35	IGROV	TGI			
		LC ₅₀			
40		GI ₅₀			
	IGROV-ET	TGI			
		LC ₅₀			
45		GI ₅₀			
	SK-BR3	TGI			
		LC ₅₀			
50		GI ₅₀			
	K-562	TGI			
		LC ₅₀			
55		GI ₅₀			
	PANC-1	TGI			
60		LC ₅₀			
		GI ₅₀			
	LOVO	TGI			
65					

ES 2 291 479 T3

	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
5	LOVO-DOX	TGI		
	LC ₅₀			
10	GI ₅₀			
	HELA	TGI		
	LC ₅₀			
15	GI ₅₀			
	HELA-APL	TGI		
20	LC ₅₀			

		Compuesto 215	Compuesto 217	Compuesto 219
25	GI ₅₀	9,24E-08	2,10E-09	8,24E-09
	A-549	TGI	6,16E-09	1,65E-06
30	LC ₅₀	1,01E-05	4,57E-08	1,65E-05
	GI ₅₀	8,68E-08	1,31E-08	8,24E-08
	HT-29	TGI	1,31E-05	1,65E-06
35	LC ₅₀	1,01E-05	1,31E-05	1,65E-05
	GI ₅₀			
40	SW-620	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀	1,97E-08	5,37E-10	
45	MEL-28	TGI	1,48E-09	
	LC ₅₀	1,19E-07	9,39E-09	
	GI ₅₀			
50	OVCAR	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
55	A-498	TGI		
	LC ₅₀			
60	GI ₅₀	4,22E-08	5,03E-10	
	DU-145	TGI	8,77E-10	
	LC ₅₀	1,01E-05	1,31E-09	
65	GI ₅₀			

ES 2 291 479 T3

	MCF	TGI			
		LC ₅₀			
5		GI ₅₀			
	MB-231	TGI			
		LC ₅₀			
10		GI ₅₀	6,76E-10	1,82E-10	
	HMEC-1	TGI	7,95E-10	4,08E-10	
15		LC ₅₀	1,01E-09	9,19E-10	
		GI ₅₀	3,65E-08	3,44E-09	
	LNCAP	TGI	5,50E-08	9,78E-09	
20		LC ₅₀	1,01E-07	6,60E-06	
		GI ₅₀	3,45E-08	4,76E-10	
	SK-OV3	TGI	1,29E-07	1,31E-09	
25		LC ₅₀	1,01E-05	1,31E-05	
		GI ₅₀	2,68E-08	2,63E-08	
30	IGROV	TGI	5,82E-08	6,35E-08	
		LC ₅₀	1,01E-07	1,31E-07	
		GI ₅₀	2,87E-07	2,44E-08	
35	IGROV-ET	TGI	7,32E-07	1,31E-07	
		LC ₅₀	1,01E-05	1,31E-05	
		GI ₅₀	1,62E-08	4,94E-10	
40	SK-BR3	TGI	4,85E-08	2,14E-09	
		LC ₅₀	3,88E-07	8,34E-09	
45		GI ₅₀	3,39E-07	3,68E-10	
	K-562	TGI	2,79E-06	1,42E-09	
		LC ₅₀	1,01E-05	4,27E-06	
50		GI ₅₀	2,92E-08	6,05E-10	
	PANC-1	TGI	1,74E-07	9,32E-09	
		LC ₅₀	1,01E-05	1,31E-05	
55		GI ₅₀	2,35E-08	1,38E-09	
	LOVO	TGI	5,19E-08	5,47E-09	
60		LC ₅₀	1,01E-07	1,31E-08	
		GI ₅₀	6,07E-07	3,85E-08	
65	LOVO-DOX	TGI	1,01E-05	1,31E-07	

ES 2 291 479 T3

	LC ₅₀	1,01E-05	1,31E-05	
	GI ₅₀			
5	HELA	TGI		
	LC ₅₀			
10	GI ₅₀			
	HELA-APL	TGI		
	LC ₅₀			

		Compuesto 220	Compuesto 223	Compuesto 224
20	GI ₅₀	1,32E-07	3,87E-09	5,32E-09
	A-549	TGI	1,01E-08	1,10E-08
	LC ₅₀	6,61E-06	1,28E-05	1,29E-05
25	GI ₅₀	1,32E-07	6,54E-09	5,19E-09
	HT-29	TGI	1,28E-07	1,36E-08
	LC ₅₀	1,32E-06	1,28E-05	1,26E-05
30	GI ₅₀			
	SW-620	TGI		
35	LC ₅₀			
	GI ₅₀			2,79E-09
	MEL-28	TGI		5,35E-09
40	LC ₅₀			1,02E-08
	GI ₅₀			
	OVCAR	TGI		
45	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
50	A-498	TGI		
	LC ₅₀			
	GI ₅₀			5,07E-09
55	DU-145	TGI		1,08E-08
	LC ₅₀			3,32E-08
	GI ₅₀			
60	MCF	TGI		
	LC ₅₀			
65	GI ₅₀			

ES 2 291 479 T3

	MB-231	TGI			
		LC ₅₀			
5		GI ₅₀			1,01E-09
	HMEC-1	TGI			2,58E-09
		LC ₅₀			6,91E-09
10		GI ₅₀			1,83E-09
	LNCAP	TGI			3,62E-09
		LC ₅₀			7,16E-09
15		GI ₅₀			4,47E-09
	SK-OV3	TGI			8,33E-09
20		LC ₅₀			6,60E-06
		GI ₅₀			3,55E-09
	IGROV	TGI			8,61E-09
25		LC ₅₀			4,35E-06
		GI ₅₀			4,16E-08
30	IGROV-ET	TGI			1,11E-07
		LC ₅₀			1,29E-05
		GI ₅₀			4,61E-09
35	SK-BR3	TGI			1,27E-06
		LC ₅₀			3,06E-07
		GI ₅₀			1,72E-09
40	K-562	TGI			3,44E-09
		LC ₅₀			5,94E-08
		GI ₅₀			3,49E-09
45	PANC-1	TGI			1,01E-08
		LC ₅₀			5,12E-07
50		GI ₅₀			5,07E-09
	LOVO	TGI			2,57E-08
		LC ₅₀			4,19E-06
55		GI ₅₀			6,41E-08
	LOVO-DOX	TGI			7,00E-07
60		LC ₅₀			1,29E-05
		GI ₅₀			
65	HELA	TGI			

ES 2 291 479 T3

	LC ₅₀			
	GI ₅₀			
5	HELA-APL	TGI		
	LC ₅₀			

Datos de toxicidad

Se evaluó la toxicidad mediante los métodos notificados en Toxicology *in Vitro*, 15 (2001) 571-577. J, Luber Narod *et al.*: "Evaluation of the use of *in vitro* methodologies as tools for screening new compounds for potential *in vivo* toxicity".

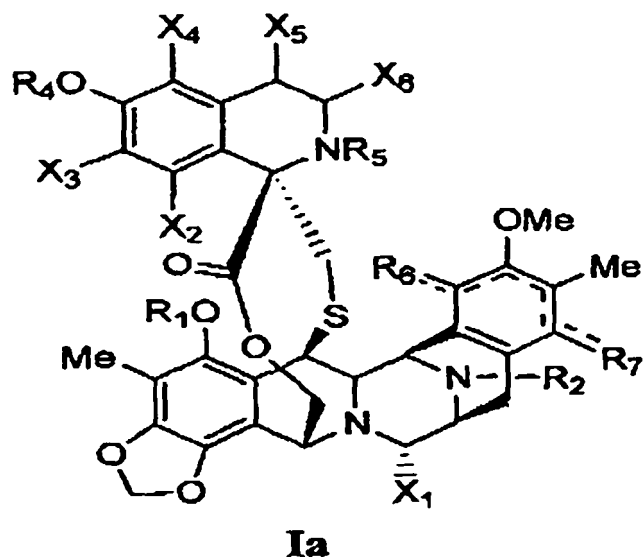
Compuesto	Hígado	Corazón	Tejido mieloide	Músculo esquelético	Riñón
57	4,66E-09	3,48E-09	1,85E-08	REDO	3,35E-09
59	2,53E-08	8,14E-08	4,18E-08	1,46E-07	2,87E-08
61	1,32E-08	2,76E-08	1,69E-08	1,47E-08	5,12E-09
63	1,44E-08	6,66E-08	1,52E-08	3,06E-09	1,58E-08
64	2,57E-08	5,50E-08	1,93E-08	1,66E-09	1,77E-08
65	5,30E-09	9,00E-09	1,70E-08	3,77E-09	3,15E-09
67	3,20E-08	4,54E-08	3,27E-08	2,37E-08	5,36E-08
68	1,76E-08	1,13E-08	1,89E-08	1,27E-08	5,10E-09
70	3,16E-08	2,20E-07	6,61E-08	3,67E-08	1,07E-07
72	1,55E-08	3,78E-08	2,15E-08	1,32E-08	1,85E-08
74	3,07E-08	2,86E-08	3,30E-08	8,30E-10	3,05E-08
75	4,11E-08	8,17E-08	5,85E-08	4,06E-09	3,86E-08
76	1,35E-08	1,62E-08	8,19E-09	2,15E-09	3,20E-09
77	9,53E-09	1,64E-08	8,52E-09	2,20E-09	3,22E-09
78	5,88E-08	8,19E-07	NT	1,96E-08	2,59E-07
79	2,28E-08	3,46E-08	1,35E-08	2,75E-09	1,74E-08
86	1,47E-08	8,16E-08	8,35E-08	3,88E-08	1,37E-08
87	6,18E-08	3,60E-08	2,44E-07	2,00E-07	8,09E-08
92	2,30E-08	2,80E-08	1,92E-08	1,21E-08	1,35E-08
93	1,13E-08	4,46E-08	3,35E-09	5,52E-10	6,32E-08

ES 2 291 479 T3

94	1,24E-08	6,66E-08	1,13E-08	1,44E-09	3,49E-09
97	1,57E-08	9,63E-08	1,77E-08	4,62E-09	1,43E-08
98	4,21E-08	4,98E-0,8	3,79E-08	1,24E-08	1,08E-06
99	4,80E-08	E-07	1,45E-07	9,71E-08	2,56E-08
101	5,46E-08	7,67E08	1,96E-08	3,40E-09	3,17E-08
104	4,16E-09	3,4E-09	1,98E-08	4,10E-07	2,67E-09
161	8,58E-09	1,13E-08	2,27E-08	1,65E-08	2,60E-09
163	9,80E-07	4,80E-07	2,38E-07	2,53E-06	6,33E-07
165	1,68E-08	2,79E-08	2,87E-08	1,47E-08	1,89E-08
167	4,83E-07	4,28E-07	1,01E-06	1,09E-07	2,77E-07
170	3,58E-07	NT	NT	3,29E-07	3,01E-07
171	8,37E-08	3,13E-08	1,37E-07	3,58E-08	2,70E-08
172	2,47E-07	7,52E-07	3,81E-07	8,53E-07	7,93E-07
173	4,03E-08	1,19E-07	4,98E-06	2,49E-06	7,09E-08
174	1,34E-08	2,76E-08	7,27E-08	9,80E-07	1,24E-08
175	3,87E-09	2,82E-09	1,59E-08	2,12E-07	2,84E-09
176	2,95E-08	1,98E-08	1,42E-08	2,41E-08	2,80E-09
182	3,98E-09	3,95E-08	3,19E-08	1,49E-08	1,26E-08
183	3,03E-08	3,72E-08	2,39E-08	2,67E-08	6,72E-03
212	8,68E-08	3,20E-08	8,58E-09	2,21E-08	3,34E-09
213	3,93E-08	1,82E-07	2,70E-08	1,72E-07	1,48E-08
217	1,07E-09	TT	TT	3,37E-12	2,66E-13

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula general Ia:



en la que R_2 , R_4 , R_5 se seleccionan cada uno independientemente de H, $C(=O)R'$, $C(=O)OR'$, $P=O(OR')_2$, alquilo C_1-C_{18} sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido;

en la que R_1 es $C(=O)R''$ o $C(=O)OR''$, y R'' es un alquilo opcionalmente sustituido con al menos 4 átomos de carbono o un alqueno opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan de arilo o grupo heterocíclico; o R'' proviene de un aminoácido opcionalmente protegido;

en la que R_6 y R_7 son ambos $=O$ y las líneas de puntos indican un anillo de quinona, o R_6 es $-OR_3$, en el que R_3 es H, $C(=O)R'$, $C(=O)OR'$, alquilo C_1-C_{18} sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, R_7 es H, y las líneas de puntos indican un anillo de fenilo;

en la que X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 se seleccionan independientemente de H, OH, OR' , SH, SR' , SOR' , SO_2R' , $C(=O)R'$, $C(=O)OR'$, NO_2 , NHR' , $N(R')_2$, $NHC(=O)R'$, CN, halógeno, alquilo C_1-C_{24} sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, grupo heteroaromático sustituido o no sustituido;

en la que X_1 se selecciona independientemente de OR_1 , CN, $(=O)$ o H;

en la que cada uno de los grupos R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, OH, NO_2 , NH_2 , SH, CN, halógeno, $C(=O)H$, $C(=O)CH_3$, CO_2H , $PO(OR')_2$, alquilo C_1-C_{18} sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido; y

en la que cuando R_2 , R_3 , R_4 y R_5 están sustituidos, los sustituyentes se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en OH, OR' , SH, SR' , SOR' , SO_2R' , $C(=O)R'$, $C(=O)OR'$, NO_2 , NH_2 , NHR' , $N(R')_2$, $NHC(=O)R'$, CN, halógeno, $=O$, alquilo C_1-C_{18} sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_{18} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R_6 es OR_3 ;

R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, $C(=O)R'$ o $C(=O)OR'$, en el que R' es alquilo o alqueno opcionalmente sustituido, eligiéndose los sustituyentes opcionales de halógeno, amino incluyendo amino derivado de aminoácido, arilo o grupo heterocíclico;

R_2 es hidrógeno, alquilo o $C(=O)OR'$, en el que R' es alquilo;

R_5 es hidrógeno, alquilo o $C(=O)OR'$, en el que R' es alqueno;

ES 2 291 479 T3

X_1 es hidrógeno, hidroxilo o ciano;

X_2 , X_4 y X_5 son hidrógeno;

5 X_3 es OR' , en el que R' es alquilo;

X_6 es hidrógeno o alquilo;

10 R_7 es H, y las líneas de puntos indican un anillo de fenilo.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R_2 es hidrógeno, metilo o alcóxicarbonilo.

15 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R_3 es:

hidrógeno;

alquilo;

20 $(C=O)R'$, en el que R' es alquilo; haloalquilo; arilalqueno; heterociclilalquilo; alqueno; aralquilo; o

$(C=O)OR'$, en el que R' es alquilo; alqueno; aralquilo.

25 5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_4 es:

$C(=O)R'$, en el que R' es alquilo; haloalquilo; aralquilo; arilalqueno; aminoalquilo; heterociclilalquilo;

30 $(C=O)OR'$, en el que R' es alquilo; alqueno; aralquilo; o

$P=O(OR')_2$, en el que R' es bencilo.

35 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_5 es:

hidrógeno;

alquilo; o

40 $(C=O)OR'$, en el que R' es alqueno.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_6 es OR_3 en el que R_3 es hidrógeno, R_7 es hidrógeno, y las líneas de puntos indican un anillo de fenilo.

45 8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X_1 es hidrógeno, hidroxilo o ciano.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X_2 es hidrógeno.

50 10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X_3 es OR' , en el que R' es alquilo.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X_4 es hidrógeno.

55 12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X_5 es hidrógeno.

13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X_6 es hidrógeno o alquilo.

60 14. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y un vehículo farmacéutico.

15. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer.

65