

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 944 344**

51 Int. Cl.:

C07D 515/22 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/4995 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2018** **E 22166571 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2023** **EP 4047002**

54 Título: **Compuestos antitumorales**

30 Prioridad:

27.04.2017 EP 17382228

26.07.2017 EP 17382497

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
20.06.2023

73 Titular/es:

PHARMA MAR, S.A. (100.0%)
Polígono Industrial La Mina, Avda. de los Reyes,1
28770 Colmenar Viejo, Madrid, ES

72 Inventor/es:

CUEVAS MARCHANTE, MARIA DEL CARMEN;
FRANCESCH SOLLOSO, ANDRÉS y
MARTINEZ BARRASA, VALENTIN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 944 344 T3

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

DESCRIPCIÓN

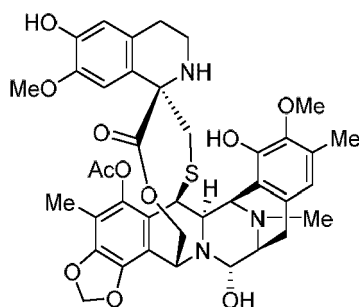
Compuestos antitumorales

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a análogos sintéticos de las ecteinascidinas, en particular, de la ecteinascidina 736 (ET-736), composiciones farmacéuticas que los contienen, métodos para su fabricación y su uso como agentes antineoplásicos.

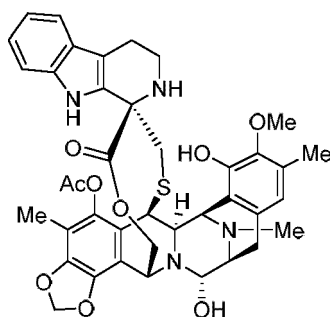
10 Antecedentes de la invención

Las ecteinascidinas son agentes extremadamente potentes aislados del tunicado marino *Ecteinascidia turbinata*. Uno de estos compuestos, ET-743, de fórmula:



se está empleando como medicamento antineoplásico, con la denominación común internacional (INN) trabectedina, para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos (STS) avanzado y metastásico, después de que las antraciclinas y la ifosfamida hayan fallado o que no sea apto para recibir dichos agentes, y para el tratamiento de cáncer de ovario sensible a platino recidivante en combinación con doxorubicina liposomal pegilada.

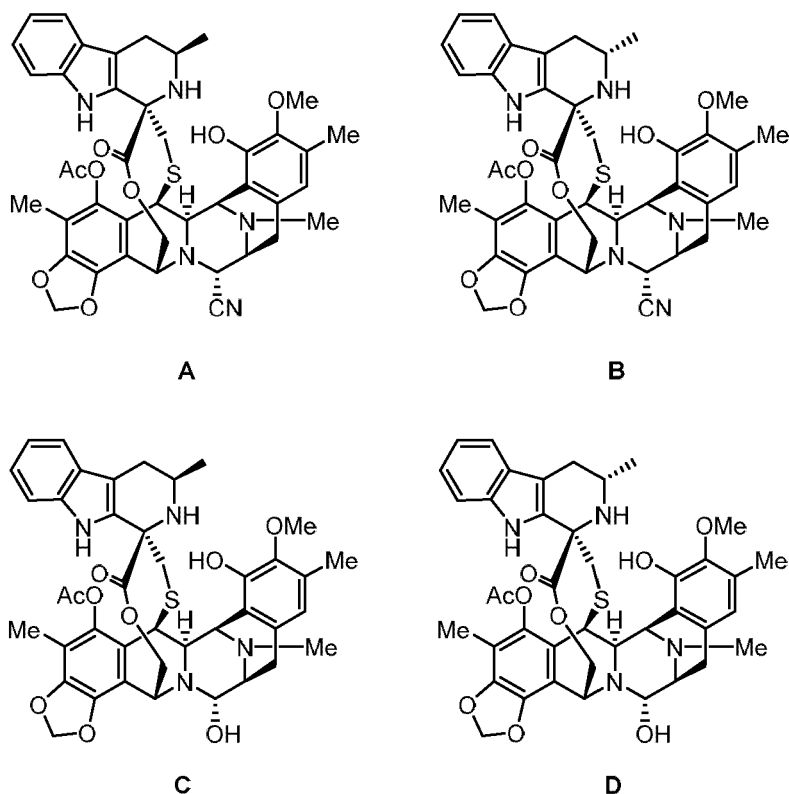
La ecteinascidina 736 (ET-736) fue descubierta por primera vez por Rinehart y presenta una unidad tetrahydro- β -carbolina en lugar de la unidad tetrahydroisoquinolina que se encuentra más normalmente en los compuestos de ecteinascidina aislados de fuentes naturales; véase, por ejemplo, Sakai *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU. 1992, vol. 89, 11456-11460.



ET-736

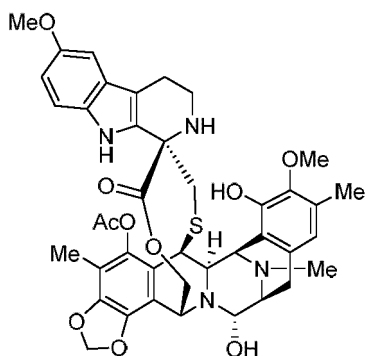
La patente de Estados Unidos n.º 5.149.804 describe la ecteinascidina 736 (ET-736), aislada a partir del tunicado caribeño *Ecteinascidia turbinata* y su estructura. La ET-736 protege a ratones *in vivo* a concentraciones muy bajas contra el linfoma P388, el melanoma B16 y carcinoma de pulmón de Lewis.

El documento WO03014127 describe varios análogos sintéticos de ET-736 y su actividad citotóxica contra células tumorales. En particular, el documento WO03014127 describe los compuestos **A** a **D** junto con su actividad citotóxica contra un conjunto de líneas celulares.



5 El documento WO2011/147828 describe procesos de síntesis para la fabricación de compuestos de ecteinascidina.

Otro compuesto descrito en esta solicitud de patente, **PM01183**, se encuentra en la actualidad en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer. **PM01183** tiene la estructura química siguiente:



10

PM01183 ha demostrado una actividad *in vitro* muy potente contra líneas celulares de tumores sólidos y no sólidos así como una actividad *in vivo* significativa en varias líneas celulares de tumores humanos xenoinjertados en ratones, tales como las de cáncer de mama, riñón y ovarios. **PM01183** ejerce sus efectos antineoplásicos mediante la modificación covalente de las guaninas en el surco menor del ADN que finalmente da lugar a la ruptura de la doble cadena de ADN, detención de la fase S y apoptosis de las células cancerosas.

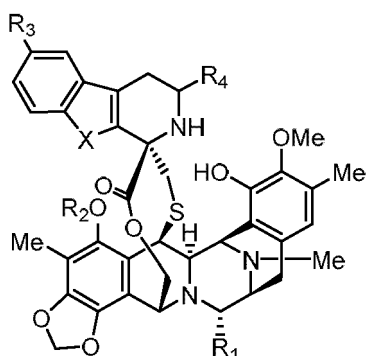
15

A pesar de los resultados obtenidos en las aplicaciones clínicas en quimioterapia, la búsqueda en el campo de los compuestos de ecteinascidina aún está abierta a la identificación de nuevos compuestos con características óptimas de actividad, selectividad hacia el tumor, con una toxicidad sistémica reducida y/o propiedades farmacocinéticas mejoradas.

20

Sumario de la invención

25 En un primer aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula **IE** o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo:



IE

en donde:

- 5 X es -NH- u -O-;
 R₁ es -OH o -CN;
 R₂ es un grupo -C(=O)R^a;
 R₃ es hidrógeno o un grupo -OR^b;
 R₄ se selecciona entre -CH₂NH₂ y -CH₂NHProt^{NH};
 10 R^a se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir y alquinilo C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir;
 R^b se selecciona entre alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir y alquinilo C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir; y
 Prot^{NH} es un grupo protector para amino.

15 En un aspecto más de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

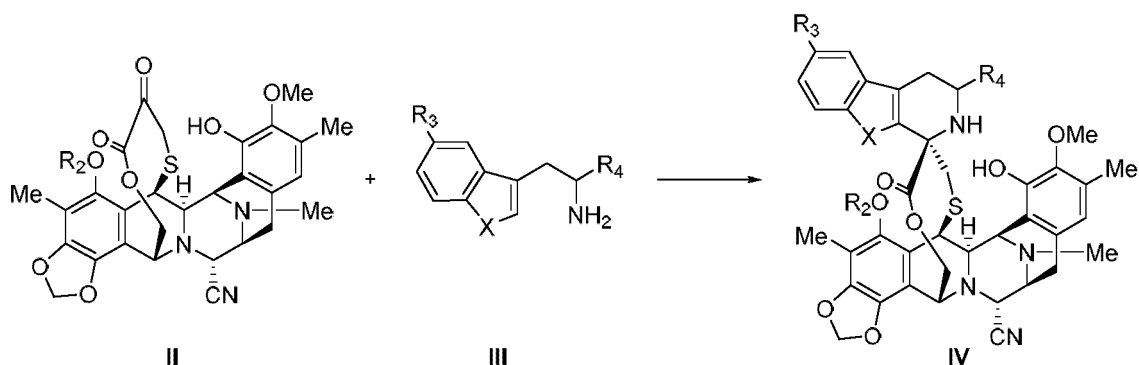
20 En un aspecto más de la presente invención, se proporciona una forma farmacéutica que comprende una composición farmacéutica según la presente invención.

En un aspecto más de la presente invención, se proporciona un compuesto, composición farmacéutica o forma de dosificación según la presente invención para su uso como un medicamento.

25 En un aspecto más de la presente invención, se proporciona un compuesto, composición farmacéutica o forma de dosificación según la presente invención para su uso en el tratamiento de cáncer.

30 En un aspecto más de la presente invención, se proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El kit es para su uso en el tratamiento del cáncer.

En un aspecto más de la presente invención, se proporciona un proceso para obtener compuestos de fórmula IE o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos; que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III para dar un compuesto de fórmula IV:



en donde (en la medida en que lo permitan los grupos sustituyentes posibles):

- 40 X es -NH- u -O-;

R₂ es un grupo -C(=O)R^a;

R₃ es hidrógeno o un grupo -OR^b;

R₄ es -CH₂NHProt^{NH};

5 R^a se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir y alquino C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir;

R^b se selecciona entre alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir y alquino C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir; y Prot^{NH} es un grupo protector para amino.

10 El proceso puede incluir la etapa adicional de reemplazar el grupo ciano en el compuesto de fórmula IV con un grupo hidroxilo para dar un compuesto de fórmula IE donde R₁ es OH.

Breve descripción de las figuras

15 **Figura 1.** Evaluación del diámetro total del tumor de tumores HT1080 en ratones tratados con placebo, compuesto C, 4-S, y 12-S.

Figura 2. Evaluación del volumen tumoral de tumores MDA-MB-231 en ratones tratados con placebo, compuesto C, 4-S, y 12-S.

20 **Figura 3.** Evaluación del volumen tumoral de tumores H460 en ratones tratados con placebo, compuesto C, 4-S, y 12-S.

Figura 4. Evaluación del volumen tumoral de tumores H526 en ratones tratados con placebo, compuesto C, 4-S, y 12-S.

Figura 5. Evaluación del volumen tumoral de tumores H82 en ratones tratados con placebo, compuesto C, 4-S, y 12-S.

25 **Figura 6.** Evaluación del volumen tumoral de tumores A2780 en ratones tratados con placebo, compuesto C, 4-S, y 12-S.

Figura 7. Evaluación del volumen tumoral de tumores HGC-27 en ratones tratados con placebo, compuesto C, 4-S, y 12-S.

Figura 8. Evaluación del diámetro total del tumor de tumores HT1080 en ratones tratados con placebo, PM01183 y 4-R.

30 **Figura 9.** Evaluación del diámetro total del tumor de tumores HT1080 en ratones tratados con placebo, PM01183 y Compuesto D.

Figura 10. Evaluación del volumen tumoral de tumores MDA-MB-231 en ratones tratados con placebo, PM01183 y 4-R.

35 **Figura 11.** Evaluación del volumen tumoral de tumores MDA-MB-231 en ratones tratados con placebo, PM01183 y Compuesto D.

Figura 12. Evaluación del volumen tumoral de tumores H460 en ratones tratados con placebo, PM01183 y 4-R.

Figura 13. Evaluación del volumen tumoral de tumores H460 en ratones tratados con placebo, PM01183 y Compuesto D.

40 **Figura 14.** Evaluación del volumen tumoral de tumores A2780 en ratones tratados con placebo, PM01183 y 4-R.

Figura 15. Evaluación del volumen tumoral de tumores A2780 en ratones tratados con placebo, PM01183 y Compuesto D.

Figura 16. Evaluación del volumen tumoral de tumores HGC-27 en ratones tratados con placebo, PM01183 y 4-R.

45 **Figura 17.** Evaluación del volumen tumoral de tumores HGC-27 en ratones tratados con placebo, PM01183 y Compuesto D.

Figura 18. Evaluación del diámetro total del tumor de tumores HT1080 en ratones tratados con placebo, compuesto D y 12-R.

Figura 19. Evaluación del volumen tumoral de tumores MDA-MB-231 en ratones tratados con placebo, compuesto D y 12-R.

50 **Figura 20.** Evaluación del volumen tumoral de tumores H460 en ratones tratados con placebo, compuesto D y 12-R.

Figura 21. Evaluación del volumen tumoral de tumores H526 en ratones tratados con placebo, compuesto D y 12-R.

55 **Figura 22.** Evaluación del volumen tumoral de tumores H82 en ratones tratados con placebo, compuesto D y 12-R.

Figura 23. Evaluación del volumen tumoral de tumores A2780 en ratones tratados con placebo, compuesto D y 12-R.

60 **Figura 24.** Evaluación del volumen tumoral de tumores HGC-27 en ratones tratados con placebo, compuesto D y 12-R.

Figura 25. Evaluación del diámetro total del tumor de tumores HT1080 en ratones tratados con placebo, PM01183 y 19-S.

Figura 26. Evaluación del volumen tumoral de tumores MDA-MB-231 en ratones tratados con placebo, PM01183 y 19-S.

65 **Figura 27.** Evaluación del volumen tumoral de tumores H460 en ratones tratados con placebo, PM01183 y 19-S.

Figura 28. Evaluación del volumen tumoral de tumores A2780 en ratones tratados con placebo, PM01183 y 19-S.

Figura 29. Evaluación del volumen tumoral de tumores HGC27 en ratones tratados con placebo, PM01183 y 19-S.

S.

Figura 30. Evaluación del diámetro total del tumor de tumores HT1080 en ratones tratados con placebo, **PM01183** y **19-R**.

Figura 31. Evaluación del volumen tumoral de tumores MDA-MB-231 en ratones tratados con placebo, **PM01183** y **19-R**.

Figura 32. Evaluación del volumen tumoral de tumores H460 en ratones tratados con placebo, **PM01183** y **19-R**.

Figura 33. Evaluación del volumen tumoral de tumores A2780 en ratones tratados con placebo, **PM01183** y **19-R**.

Figura 34. Evaluación del volumen tumoral de tumores HGC-27 en ratones tratados con placebo, **PM01183** y **19-R**.

Figura 35. Evaluación del diámetro total del tumor de tumores HT1080 en ratones tratados con placebo, compuesto **C** y **39-S**.

Figura 36. Evaluación del volumen tumoral de tumores MDA-MB-231 en ratones tratados con placebo, compuesto **C** y **39-S**.

Figura 37. Evaluación del volumen tumoral de tumores H460 en ratones tratados con placebo, compuesto **C** y **39-S**.

Figura 38. Evaluación del volumen tumoral de tumores H526 en ratones tratados con placebo, compuesto **C** y **39-S**.

Figura 39. Evaluación del volumen tumoral de tumores H82 en ratones tratados con placebo, compuesto **C** y **39-S**.

Figura 40. Evaluación del volumen tumoral de tumores A2780 en ratones tratados con placebo, compuesto **C** y **39-S**.

Figura 41. Evaluación del volumen tumoral de tumores HGC27 en ratones tratados con placebo, compuesto **C** y **39-S**.

Figura 42. Evaluación del diámetro total del tumor de tumores HT1080 en ratones tratados con placebo, compuesto **D** y **47-R**.

Figura 43. Evaluación del volumen tumoral de tumores MDA-MB-231 en ratones tratados con placebo, compuesto **D** y **47-R**.

Figura 44. Evaluación del volumen tumoral de tumores H460 en ratones tratados con placebo, compuesto **D** y **47-R**.

Figura 45. Evaluación del volumen tumoral de tumores H526 en ratones tratados con placebo, compuesto **D** y **47-R**.

Figura 46. Evaluación del volumen tumoral de tumores H82 en ratones tratados con placebo, compuesto **D** y **47-R**.

Figura 47. Evaluación del volumen tumoral de tumores A2780 en ratones tratados con placebo, compuesto **D** y **47-R**.

Figura 48. Evaluación del volumen tumoral de tumores HGC27 en ratones tratados con placebo, compuesto **D** y **47-R**.

Figura 49. Evaluación del diámetro total del tumor de tumores HT1080 en ratones tratados con placebo, **ET-736** y **32**.

Figura 50. Evaluación del volumen tumoral de tumores MDA-MB-231 en ratones tratados con placebo, **ET-736** y **32**.

Figura 51. Evaluación del volumen tumoral de tumores H460 en ratones tratados con placebo, **ET-736** y **32**.

Figura 52. Evaluación del volumen tumoral de tumores H526 en ratones tratados con placebo, **ET-736** y **32**.

Figura 53. Evaluación del volumen tumoral de tumores H82 en ratones tratados con placebo, **ET-736** y **32**.

Figura 54. Evaluación del volumen tumoral de tumores A2780 en ratones tratados con placebo, **ET-736** y **32**.

Figura 55. Evaluación del volumen tumoral de tumores HGC27 en ratones tratados con placebo, **ET-736** y **32**.

Figura 56. Evaluación del diámetro total del tumor de tumores HT1080 en ratones tratados con placebo, **PM01183** y **35**.

Figura 57. Evaluación del volumen tumoral de tumores MDA-MB-231 en ratones tratados con placebo, **PM01183** y **35**.

Figura 58. Evaluación del volumen tumoral de tumores H460 en ratones tratados con placebo, **PM01183** y **35**.

Figura 59. Evaluación del volumen tumoral de tumores A2780 en ratones tratados con placebo, **PM01183** y **35**.

Figura 60. Evaluación del volumen tumoral de tumores HGC27 en ratones tratados con placebo, **PM01183** y **35**.

Figura 61. Evaluación del volumen tumoral de tumores PC-3 en ratones tratados con placebo, **12-S** y **12-R**.

Figura 62. Evaluación del volumen tumoral de tumores PC-3 en ratones tratados con placebo y **4-S**.

Figura 63. Evaluación del volumen tumoral de tumores DU-145 en ratones tratados con placebo y **4-S**.

Figura 64. Evaluación del volumen tumoral de tumores 22Rv1 en ratones tratados con placebo y **39-S**.

Figura 65. Evaluación del volumen tumoral de tumores PC-3 en ratones tratados con placebo y **39-S**.

Figura 66. Evaluación del volumen tumoral de tumores DU-145 en ratones tratados con placebo y **39-S**.

Figura 67. Evaluación del volumen tumoral de tumores 22Rv1 en ratones tratados con placebo y **39-S**.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Lo siguiente se aplica a todos los aspectos de la presente invención:

En los compuestos de la presente invención, los grupos alquilo pueden ser ramificados o no ramificados y, preferentemente, tener de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Una clase más preferida de grupos alquilo

tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Aún más preferidos son los grupos alquilo que tienen 1,2, 3 o 4 átomos de carbono. Metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo y butilo, que incluye *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo son los grupos alquilo particularmente preferidos en los compuestos de la presente invención.

En los compuestos de la presente invención, los grupos alquenilo pueden ser ramificados o no ramificados, tener uno o más dobles enlaces de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Una clase más preferida de grupos alquenilo tiene de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Son aún más preferidos los grupos alquenilo que tienen 2, 3 o 4 átomos de carbono. Etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo son los grupos particularmente preferidos en los compuestos de la presente invención.

En los compuestos de la presente invención, los grupos alquinilo pueden ser ramificados o no ramificados, tienen uno o más triples enlaces y de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Una o más clases preferidas de grupos alquinilo tienen de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Aún más preferidos son los grupos alquinilo que tienen 2, 3 o 4 átomos de carbono.

Los grupos arilo adecuados en los compuestos de la presente invención incluyen compuestos anulares sencillos y múltiples, que incluyen compuestos con múltiples anillos que contienen grupos arilo separados y/o condensados. Los grupos arilo habituales contienen de 1 a 3 anillos separados y/o condensados y de 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono en el anillo. Preferentemente los grupos arilo contienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo. Los grupos arilo especialmente preferidos incluyen fenilo sustituido o sin sustituir, naftilo sustituido o sin sustituir, bifenilo sustituido o sin sustituir, fenantrilo sustituido o sin sustituir y antrilo sustituido o sin sustituir.

Los grupos heterocíclicos adecuados incluyen grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos que contienen de 1 a 3 anillos separados y/o condensados y de 5 a aproximadamente 18 átomos en el anillo. Preferentemente los grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos contienen de 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, lo más preferentemente 5, 6 o 7 átomos en el anillo. Los grupos heteroaromáticos adecuados en los compuestos de la presente invención contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre átomos de N, O o S e incluyen, por ejemplo, coumarinilo, que incluye 8-coumarinilo, quinolilo, que incluye 8-quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirazinilo, pirazolilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, pteridilo, purínilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, piridazinilo, triazinilo, cinolinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridilo. Los grupos heteroalíclicos adecuados en los compuestos de la presente invención contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O o S e incluyen, por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiofanilo, piperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 2-pirrolínilo, 3-pirrolínilo, indolínilo, 2*H*-piranilo, 4*H*-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditiánilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidínilo, imidazolinilo, imidazolidínilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptilo, 3*H*-indolilo y quinolizínilo.

Los grupos anteriormente mencionados pueden estar sustituidos en una o más posiciones disponibles por uno o más grupos adecuados tales como OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, halógeno, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH protegido, amino protegido, SH protegido, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, donde cada uno de los grupos R' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halógeno, COH, COalquilo, CO₂H, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir. Donde dichos grupos están a su vez sustituidos, los sustituyentes se pueden seleccionar entre la lista anterior. Además, donde hay más de un grupo R' en un sustituyente, cada R' puede ser igual o diferente.

En los compuestos para la presente invención, los sustituyentes halógeno incluyen F, Cl, Br e I.

Las expresiones "sal farmacéuticamente aceptable" y "éster" se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable o éster que, tras su administración al paciente es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto como se describe en el presente documento. Sin embargo, se apreciará que las sales no farmacéuticamente aceptables también se divulgan puesto que estas pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de las sales puede llevarse a cabo por métodos conocidos en la materia.

Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento se sintetizan a partir de los compuestos precursores, que contienen un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar el ácido o la base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos. En general, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, 2-propanol o acetronitrilo. Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen las sales de adición de ácidos minerales tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y las sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato,

tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato. Los ejemplos de las sales de adición de álcalis incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio y amonio 11743329-1 y sales alcalinas orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, *N,N*-dialquilenetanolamina, trietanolamina y sales de aminoácidos básicas.

5

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina o amorfa, tanto en forma de compuestos libres como de solvatos (por ejemplo, hidratos) y se pretende que todas las formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación generalmente son conocidos en la técnica.

- 10 Es posible el estereoisomerismo sobre los carbonos asimétricos con estereoquímica sin especificar, por lo tanto, en dichos casos los carbonos asimétricos pueden tener configuración (R) o (S). Todos los diastereómeros generados por una configuración específica de dichos carbonos asimétricos junto con los otros carbonos asimétricos presentes en la molécula y las mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la presente invención. También es posible el estereoisomerismo sobre el doble enlace (isomerismo geométrico), por lo tanto en algunos casos la molécula puede existir como isómero (*E*) o isómero (*Z*). Si la molécula contiene varios dobles enlaces, cada doble enlace tendrá su propio estereoisomerismo, que podría ser el mismo o diferente del estereoisomerismo de los otros dobles enlaces de la molécula. Además, los compuestos mencionados en el presente documento pueden existir en forma de atropisómeros. Los estereoisómeros individuales incluyendo los diaestereoisómeros, isómeros geométricos y atropisómeros de los compuestos mencionados en el presente documento y sus mezclas están dentro del alcance de la presente invención.

Además, los compuestos mencionados en el presente documento pueden existir en formas marcadas isotópicamente. Todas las sales farmacéuticamente aceptables, los ésteres y las formas marcadas isotópicamente de los compuestos mencionados en el presente documento y sus mezclas, se consideran dentro del alcance de la presente invención.

25

Las formas protegidas de los compuestos divulgados en el presente documento se consideran dentro del alcance de la presente invención. El experto en la materia conoce bien los grupos protectores adecuados. Se proporciona una revisión general de los grupos protectores en química orgánica en Wuts, PGM y Greene TW en Protecting Groups in Organic Synthesis, 4ª ed. Wiley-Interscience y por Kocienski PJ en Protecting Groups, 3ª ed. Georg Thieme Verlag. Estas referencias proporcionan secciones sobre los grupos protectores para los grupos OH, amino y SH.

30

Dentro del alcance de la presente invención se define que un grupo protector de OH es el resto unido a O resultante de la protección del OH mediante la formación de un grupo OH protegido adecuado. Los ejemplos de dichos grupos OH protegidos incluyen éteres, éteres de sililo, ésteres, sulfonatos, sulfenatos y sulfinatos, carbonatos y carbamatos.

35

En el caso de éteres, el grupo protector para el OH se puede seleccionar entre metilo, metoximetilo, metiltiometilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo, benciloximetilo, *p*-metoxibenciloximetilo, [(3,4-dimetoxibencil)oxi]metilo, *p*-nitrobenciloximetilo, *o*-nitrobenciloximetilo, [(*R*)-1-(2-nitrofenil)etoxi]metilo, (4-metoxifenoxi)metilo, guaiacolmetilo, [(*p*-fenilfenil)oxi]metilo, *t*-butoximetilo, 4-penteniloximetilo, siloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-cianoetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, mentoximetilo, *O*-bis(2-acetoxi-etoxi)metilo, tetrahidropiraniolo, fluorotetrahidropiraniolo, 3-bromotetrahidropiraniolo, tetrahidrotiopiraniolo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiraniolo, 4-metoxitetrahidrotiopiraniolo, *S,S*-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopiraniolo, 1-[(2-cloro-4-metil)-fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1-(2-fluorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1-(4-clorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,8-tetrahidro-7,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 2-hidroxi-2-etilo, 2-bromoetilo, 1-[2-(trimetilsilil)etoxi]etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 1-metil-1-fenoxietilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1-dianisil-2,2,2-tricloroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-fenilisopropilo, 1-(2-cianoetoxi)etilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(benciltio)etilo, 2-(fenilselenil)etilo, *t*-butilo, ciclohexilo, 1-metil-1'-ciclopropilmetilo, alilo, prenilo, cinnamilo, 2-fenililo, propargilo, *p*-clorofenilo, *p*-metoxifenilo, *p*-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, pentadienilnitrobencilo, pentadienilnitropiperoniolo, halobencilo, 2,6-diclorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 2,6-difluorobencilo, *p*-cianobencilo, fluorobencilo, 4-fluoroalcoxibencilo, trimetilsililxililo, *p*-fenilbencilo, 2-fenil-2-propilo, *p*-acilaminobencilo, *p*-azidobencilo, 4-azido-3-clorobencilo, 2-trifluorometilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, *p*-(metilsulfenil)bencilo, *p*-siletanilbencilo, 4-acetoxibencilo, 4-(2-trimetilsilil)etoximetoxibencilo, 2-naftilmetilo, 2-picolilo, 4-picolilo, *N*-óxido de 3-metil-2-picolilo, 2-quinolinilmetilo, 6-metoxi-2-(4-metilfenil)-4-quinolinametil, 1-pirenilmetilo, difenilmetilo, 4-metoxidifenilmetilo, 4-fenildifenilmetilo, *p,p'*-dinitrobenzohidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, tris(4-*t*-butilfenil)metilo, α -naftildifenilmetilo, *p*-metoxifenildifenilmetilo, di(*p*-metoxifenil)fenilmetilo, tri(*p*-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenacilo)fenildifenilmetilo, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4"-tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4"-tris(benzoiloxifenil)metilo, 4,4'-dimetoxi-3'-[*N*-(imidazolilmetil)]trilito, 4,4'-dimetoxi-3'-[*N*-(imidazolil)carbamoil]trilito, bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 4-(17-tetrabenzo [a,c,p,l]fluorenilmetil)-4,4"-dimetoxitritilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-feniltioxantilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo, 4,5-bis(etoxicarbonil)-[1,3]-dioxolan-2-ilo, *S,S*-dióxido de benzoisotiazolilo. En el caso de los éteres de sililo el grupo protector para el OH se pueden seleccionar entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilsopropilsililo, dietilsopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetsililo, di-*t*-butilmetsililo, bis(*t*-butil)-1-pirenilmetsililo, tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxiestiril)dimetilsililo, (2-hidroxiestiril)diisopropilsililo, *t*-butilmetsililfenilsililo, *t*-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-tetraisopropil-3-[2-(trifenilmetsilil)etoxi]disiloxan-1-ilo y fluorosililo. En el caso de los ésteres, el grupo protector para el OH junto con el átomo de oxígeno del OH sin proteger al cual está unido

65

forman un éster que se puede seleccionar entre formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, tricloroacetamidato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, fenilacetato, difenilacetato, 3-fenilpropionato, propanoilo de tipo cadena bisfluorada, 4-pentenoato, 4-oxopentanoato, 4,4-(etilenditio)pentanoato, 5[3-bis(4-metoxifenil)hidroximetilfenoxil]levulinato, pivaloato, 1-adamantoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, *p*-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato, 4-bromobenzoato, 2,5-difluorobenzoato, *p*-nitrobenzoato, picolinato, nicotinato, 2-(azidometil)benzoato, 4-azido-butirato, 2-(azidometil)fenilacetato, 2-[[[(trilitio)oxi]metil]benzoato, 2-[[[(4-metoxitritilio)oxi]metil]benzoato, 2-[[[metil(trilitio)amino]metil]benzoato, 2-[[[(4-metoxitritilio)metilamino]metil]benzoato, 2-(aliloxi)fenilacetato, 2-(preniloximetil)benzoato, 6-(levuliniloximetil)-3-metoxi-2-nitrobenzoato, 6-(levuliniloximetil)-3-metoxi-4-nitrobenzoato, 4-benciloxibutirato, 4-trialquilsililoxi-butirato, 4-acetoxi-2,2-dimetilbutirato, 2,2-dimetil-4-pentenoato, 2-yodobenzoato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 4-(metilitio-metoxi)butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2-(cloroacetoximetil)benzoato, 2-[(2-cloroacetoxi)etil]benzoato, 2-[2-(benciloxi)etil]benzoato, 2-[2-(4-metoxibencil-oxi)etil]benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenil-acetato, isobutirato, monosuccinato, (*E*)-2-metil-2-butenato, *o*-(metoxicarbonil)benzoato, *o*-naftoato, nitrato, alquilo *N,N,N'*-tetrametilfosforodiamidato y 2-clorobenzoato. En el caso de sulfonatos, sulfenatos y sulfinatos, el grupo protector para el OH junto con el átomo de oxígeno del OH sin proteger al cual se une forman un sulfonato, sulfenato o sulfinatos que se pueden seleccionar entre sulfato, alilsulfonato, metanosulfonato, bencilsulfonato, tosiloato, 2-[(4-nitrofenil)etil]sulfonato, 2-trifluorometilbencenosulfonato, 4-monometoxitritil-sulfenato, 2,4-dinitrofenilsulfenato de alquilo, 2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-ona-1-sulfinato, y dimetilfosfinotioilo. En el caso de los carbonatos, el grupo protector para el OH junto con el átomo de oxígeno del OH sin proteger al cual se une forman un carbonato que se puede seleccionar entre carbonato de metilo, carbonato de metoximetilo, carbonato de 9-fluorenilmetilo, carbonato de etilo, carbonato de bromoetilo, carbonato de 2-(metiltiometoxi)etilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo, carbonato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo, carbonato de 2-[dimetil(2-naftilmetil)silil]etilo, carbonato de 2-(fenilsulfonil)etilo, carbonato de 2-(trifenilfosfonio)etilo, *c/s*-[4-[(metoxitritil)sulfenil]oxi]tetrahidrofuran-3-il]oxicarbonato, carbonato de isobutilo, carbonato de *t*-butilo, carbonato de vinilo, carbonato de alilo, carbonato de cinamilo, carbonato de propargilo, carbonato de *p*-clorofenilo, carbonato de *p*-nitrofenilo, carbonato de 4-etoxi-1-naftilo, carbonato de 6-bromo-7-hidroxycoumarin-4-ilmetilo, carbonato de bencilo, carbonato de *o*-nitrobencilo, carbonato de *p*-nitrobencilo, carbonato de *p*-metoxibencilo, carbonato de 3,4-dimetoxibencilo, carbonato de antraquinon-2-ilmetilo, carbonato de 2-dansiletilo, carbonato de 2-(4-nitrofenil)etilo, carbonato de 2-(2,4-dinitrofenil)etilo, carbonato de 2-(2-nitrofenil)propilo, carbonato de 2-(3,4-metilenodioxo-6-nitrofenil)propilo, carbonato de 2-ciano-1-feniletilo, carbonato de 2-(2-piridil)amino-1-feniletilo, carbonato de 2-[*N*-metil-*N*-(2-piridil)]amino-1-feniletilo, carbonato de fenacilo, carbonato de 3',5'-dimetoxibenzoina, ditiocarbonato de metilo y tiocarbonato de *S*-bencilo. Y en el caso de los carbamatos el grupo protector para OH junto con el átomo de oxígeno del OH sin proteger al cual se une forman un carbamato que se puede seleccionar entre tiocarbamato de dimetilo, carbamato de *N*-fenilo y carbamato de *N*-metil-*N*-(*o*-nitrofenilo).

Dentro del alcance de la presente invención, se define que un grupo protector de amino es el resto unido a N resultante de la protección del grupo amino mediante la formación de un grupo amino protegido adecuado. Los ejemplos de grupos amino protegidos incluyen carbamatos, ureas, amidas, sistemas heterocíclicos, *N*-alquil aminas, *N*-alquénil aminas, *N*-alquilil aminas, *N*-aril aminas, iminas, enaminas, derivados de N-metal, derivados de N-N, derivados de N-P, derivados de *N*-Si y derivados de N-S. En el caso de los carbamatos, el grupo protector para el grupo amino junto con el grupo amino al cual está unido forman un carbamato que se puede seleccionar entre carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo, carbamato de 2,6-di-*t*-butil-9-fluorenilmetilo, carbamato de 2,7-bis(trimetilsilil)fluorenilmetilo, carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, carbamato de 17-tetrazabenz[*a,c,p*,*r*]fluorenilmetilo, carbamato de 2-cloro-3-indenilmetilo, carbamato de benz[*f*]inden-3-ilmetilo, carbamato de 1,1-dioxobenzo[*b*]-tiofen-2-ilmetilo, carbamato de 2-metilsulfonil-3-fenil-1-prop-2-enilo, carbamato de 2,7-di-*t*-butil-[9,(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo, carbamato de 2,2,2-tricloroetilo, carbamato de 2-trimetilsililetilo, carbamato de (2-fenil-2-trimetilsilil)etilo, carbamato de 2-feniletilo, carbamato de 2-cloroetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, carbamato de 2-(2'-piridil)etilo, carbamato de 2-(4'-piridil)etilo, carbamato de 2,2-bis(4'-nitrofenil)etilo, carbamato de 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-feniletilo, carbamato de 2-(*N,N*-diciclohexilcarboxamido)etilo, carbamato de *t*-butilo, carbamato BOC fluorado, carbamato de 1-adamantilo, carbamato de 2-adamantilo, carbamato de 1-(1-adamantil)-1-metiletilo, carbamato de 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo, carbamato de 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilo, triisopropilsililoxi carbamato, carbamato de vinilo, carbamato de alilo, carbamato de prenilo, carbamato de 1-isopropilalilo, carbamato de cinamilo, carbamato de 4-nitrocinaamilo, carbamato de 3-(3'-piridil)prop-2-enilo, carbamato de hexadienilo, carbamato de propargilo, biscarbamato de 1,4-but-2-inilo, carbamato de 8-quinolilo, carbamato de *N*-hidroxipiperidinilo, ditiocarbamato de alquilo, carbamato de bencilo, carbamato de 3,5-di-*t*-butilbencilo, carbamato de *p*-metoxibencilo, carbamato de *p*-nitrobencilo, carbamato de *p*-bromobencilo, carbamato de *p*-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfonilbencilo, carbamato de 4-trifluorometilbencilo, carbamato de bencilo fluorado, carbamato de 2-naftilmetilo, carbamato de 9-antrilmetilo, carbamato de difenilmetilo, carbamato de 4-fenilacetoxibencilo, carbamato de 4-azidobencilo, carbamato de 4-azido-metoxibencilo, carbamato de *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo, carbamato de *p*-(dihidroxiboril)-bencilo, carbamato de 5-benzoisoxazolilmetilo, carbamato de 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo, carbamato de 2-metiltioetilo, carbamato de 2-metilsulfoniletilo, carbamato de 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, carbamato de 2-(4-nitrofenilsulfonil)etilo, carbamato de 2-(2,4-dinitrofenilsulfonil)etilo, carbamato de 2-(4-trifluorometilfenilsulfonil)etilo, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metilo, carbamato de 2-fosfonioetilo, carbamato de 2-[fenil(metil)sulfonio]etilo, carbamato de 1-metil-1-(trifenilfosfonio)etilo, carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetilo,

carbamato de 2-dansiletilo, carbamato de 2-(4-nitrofenil)etilo, carbamato de 4-metiltiofenilo, carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo, carbamato de *m*-nitrofenilo, carbamato de 3,5-dimetoxibencilo, carbamato de 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, carbamato de α -metilnitropiperonilo, carbamato de *o*-nitrobencilo, carbamato de 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, carbamato de fenil(*o*-nitrofenil)metilo, carbamato de 2-nitrofeniletilo, carbamato de 6-nitroveratrilo, carbamato de 4-metoxifenacilo, carbamato de 3',5'-dimetoxibenzoína, carbamato de 9-xantenilmetilo, carbamato de *N*-metil-*N*-(*o*-nitrofenilo), carbamato de *t*-amilo, carbamato de 1-metilciclobutilo, carbamato de 1-metilciclohexilo, carbamato de 1-metil-1-ciclopropilmetilo, carbamato de ciclobutilo, carbamato de ciclopentilo, carbamato de ciclohexilo, carbamato de isobutilo, carbamato de isobornilo, carbamato de ciclopropilmetilo, carbamato de *p*-deciloxibencilo, carbamato de diisopropilmetilo, carbamato de 2,2-dimetoxi-carbonilvinilo, carbamato de *o*-(*N,N*-dimetilcarboxamido)bencilo, carbamato de 1,1-dimetil-3-(*N,N*-dimetil-carboxamido)propilo, carbamato de butinilo, carbamato de 1,1-dimetilpropinilo, carbamato de 2-yodoetilo, carbamato de 1-metil-1-(4'-piridil)etilo, carbamato de 1-metil-1-(*p*-fenilazofenil)etilo, carbamato de *p*-(*p*'-metoxifenilazo)bencilo, carbamato de *p*-(fenilazo)bencilo, carbamato de 2,4,6-trimetilbencilo, carbamato de isonicotinilo, carbamato de 4-(trimetil-amonio)bencilo, carbamato de *p*-cianobencilo, carbamato de di(2-piridil)metilo, carbamato de 2-furanilmetilo, carbamato de fenilo, carbamato de 2,4,6-tri-*t*-butilfenilo, carbamato de 1-metil-1-feniletilo y tiocarbamato de *S*-bencilo. En el caso de las ureas, los grupos protectores para el grupo amino se pueden seleccionar entre fenotiazinil-(10)-carbonilo, *N*'-*p*-toluenosulfonilaminocarbonilo, *N*'-fenilaminotiocarbonilo, 4-hidroxifenilaminocarbonilo, 3-hidroxitriptaminocarbonilo y *N*'-fenilaminotiocarbonilo. En el caso de las amidas, el grupo protector para el amino junto con el grupo amino al que está unido forman una amida que se puede seleccionar entre formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, pent-4-enamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, *N*-benzoilfenilalanilamida, benzamida, *p*-fenilbenzamida, *o*-nitrofenilacetamida, 2,2-dimetil-2-(*o*-nitrofenil)acetamida, *o*-nitrofenoxiacetamida, 3-(*o*-nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(*o*-nitrofenoxi)propanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, *o*-nitrocinnamida, *o*-nitrobenzamida, 3-(4-*t*-butil-2,6-dinitrofenil)-2,2-dimetilpropanamida, *o*-(benzoiloximetil)benzamida, 2-(acetoximetil)benzamida, 2-[(*t*-butildifenilsilo)metil]benzamida, 3-(3',6'-dioxo-2',4',5'-trimetilciclohexa-1',4'-dien)-3,3-dimetilpropionamida, *o*-hidroxi-*trans*-cinamida, 2-metil-2-(*o*-fenilazofenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, acetoacetamida, 3-(*p*-hidroxifenil)propanamida, (*N*'-ditiobenciloxycarbonilamino)acetamida y *N*-acetilmetoninamida. En el caso de sistemas heterocíclicos, el grupo protector para el grupo amino junto con el grupo amino al que está unido forman un sistema heterocíclico que se puede seleccionar entre 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-dicloroftalimida, *N*-tetracloroftalimida, *N*-4-nitroftalimida, *N*-tiodiglicolol, *N*-ditiasuccinimida, *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,3-dimetilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, *N*-2,5-bis(triisopropilsilo)pirrol, aducto de *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano, *N*-1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina, *N*-difenilsilildietileno, *N*-5-sustituida-1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona, *N*-5-sustituida-1,3-bencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida y 1,3,5-dioxazina. En el caso de *N*-alquil, *N*-alquenil, *N*-alquinil o *N* aril aminas, el grupo protector para el grupo amino se puede seleccionar entre *N*-metilo, *N*-*t*-butilo, *N*-alilo, *N*-prenilo, *N*-cinamilo, *N*-fenilalilo, *N*-propargilo, *N*-metoximetilo, *N*-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo, *N*-3-acetoxipropilo, *N*-cianometilo, *N*-2-azanorbornenos, *N*-bencilo, *N*-4-metoxibencilo, *N*-2,4-dimetoxibencilo, *N*-2-hidroxibencilo, *N*-ferrocenilmetilo, *N*-2,4-dinitrofenilo, *o*-metoxifenilo, *p*-metoxifenilo, *N*-9-fenilfluorenilo, *N*-fluorenilo, *N*'-óxido de *N*-2-picolilamina, *N*-7-metoxicoumar-4-ilmetilo, *N*-difenilmetilo, *N*-bis(4-metoxifenil)metilo, *N*-5-dibenzosuberilo, *N*-trifenilmetilo, *N*-(4-metilfenil)difenilmetilo y *N*-(4-metoxifenil)difenilmetilo. En el caso de las iminas, el grupo protector para el grupo amino se puede seleccionar entre *N*-1,1-dimetiltiometileno, *N*-bencilideno, *N*-*p*-metoxibencilideno, *N*-difenilmetileno, *N*-[2-piridil]mesitil]metileno, *N*-(*N*',*N*'-dimetilaminometileno), *N*-(*N*',*N*'-dibencilaminometileno), *N*-(*N*-*t*-butilaminometileno), *N*,*N*'-isopropilideno, *N*-*p*-nitrobencilideno, *N*-salicilideno, *N*-5-clorosalicilideno, *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetileno, *N*-ciclohexilideno y *N*-*t*-butilideno. En el caso de las enaminas, el grupo protector para el grupo amino se puede seleccionar entre *N*-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenilo), *N*-2,7-dicloro-9-fluorenilmetileno, *N*-1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)etilo, *N*-(1,3-dimetil-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-trioxopirimidin-5-ilideno)-metilo, *N*-4,4,4-trifluoro-3-oxo-1-butenilo y *N*-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-ilo). En el caso de los derivados de *N*-metal, el grupo protector para el grupo amino se puede seleccionar entre *N*-borano, éster *N*-difenilboránico, éster *N*-dietilboránico, *N*-9-borabicyclononano, éster *N*-difluoroboránico y ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenilborónico; y también incluye *N*-fenil(pentacarbonilcromio)carbenilo, *N*-fenil(pentacarboniltungsteno)carbenilo, *N*-metil(pentacarbonilcromio)carbenilo, *N*-metil(pentacarboniltungsteno)carbenilo, quelado de *N*-cinc y un 18-corona-6-derivado. En el caso de los derivados de *N*-N, el grupo protector para el grupo amino junto con el grupo amino al que están unidos forman un derivado de *N*-N que se puede seleccionar entre *N*-nitroamino, *N*-nitrosoamino, *N*-óxido de amina, azida, derivado de triazeno y *N*-trimetilsililmetil-*N*-bencilhidrazina. En el caso de derivados de *N*-P, el grupo protector grupo amino junto con el grupo amino al que están unidos forman un derivado de *N*-P que se puede seleccionar entre difenilfosfinamida, dimetiltiofosfinamida, difeniltiofosfinamida, dialquil fosforamidato, dibencil fosforamidato, difenil fosforamidato e iminotrifenilfosforano. En el caso de derivados de *N*-Si, el grupo protector para el NH₂ se puede seleccionar entre *t*-butildifenilsililo y trifenilsililo. En el caso de los derivados de *N*-S, el grupo amino protegido se puede seleccionar entre derivados de *N*-sulfenilo o *N*-sulfonilo. Los derivados de *N*-sulfenilo se pueden seleccionar entre bencenosulfenamida, 2-nitrobencenosulfenamida, 2,4-dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, trifenilmetilsulfenamida, 1-(2,2,2-trifluoro-1,1-difenil)etilsulfenamida y *N*-3-nitro-2-piridinsulfenamida. Los derivados de *N*-sulfonilo se pueden seleccionar entre metanosulfonamida, trifluorometanosulfonamida, *t*-butilsulfonamida, bencilsulfonamida, 2-(trimetilsilil) etan sulfonamida, *p*-toluenosulfonamida, bencenosulfonamida, *o*-anisilsulfonamida, 2-nitrobencenosulfonamida, 4-nitrobencenosulfonamida, 2,4-dinitrobencenosulfonamida, 2-naftalen sulfonamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)bencenosulfonamida, 2-(4-metilfenil)-6-metoxi-4-metilsulfonamida, 9-antracenosulfonamida, piridin-2-sulfonamida, benzotiazol-2-sulfonamida, fenacilsulfonamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxi bencenosulfonamida,

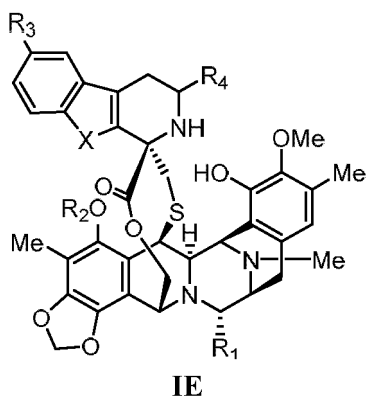
2,4,6-trimetoxibencenosulfonamida, 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonamida, pentametilbencenosulfonamida, 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxi bencenosulfonamida, 4-metoxi bencenosulfonamida, 2,4,6-trimetilbencenosulfonamida, 2,6-dimetoxi-4-metilbencenosulfonamida, 3-metoxi-4-*t*-butilbencenosulfonamida y 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonamida.

Dentro del alcance de la presente invención se define que un grupo protector para SH es el resto unido a S resultante de la protección del grupo SH a través de la formación de un grupo SH protegido. Los ejemplos de dichos grupos SH protegidos incluyen tioéteres, disulfuros, tioéteres de sililo, tioésteres, tiocarbonatos y tiocarbamatos. En el caso de los tioéteres, el grupo protector para el SH se puede seleccionar entre S-alquilo, S-bencilo, S-*p*-metoxibencilo, S-*o*-hidroxibencilo, S-*p*-hidroxibencilo, S-*o*-acetoxibencilo, S-*p*-acetoxibencilo, S-*p*-nitrobencilo, S-*o*-nitrobencilo, S-2,4,6-trimetilbencilo, S-2,4,6-trimetoxibencilo, S-4-picolilo, S-2-picolil-*N*-óxido, S-2-quinolinilmetilo, S-9-antrilmetilo, S-9-fluorenilmetilo, S-xantenilo, S-ferrocenilmetilo, S-difenilmetilo, S-bis(4-metoxifenil)metilo, S-5-dibenzosuberilo, S-trifenilmetilo, 4-metoxitritilo, S-difenil-4-piridilmetilo, S-fenilo, S-2,4-dinitrofenilo, S-2-quinolilo, S-*t*-butilo, S-1-adamantilo, S-metoximetilo, S-isobutoximetilo, S-benciloximetilo, S-1-etoxietilo, S-2-tetrahidropiranilo, S-benciltiometilo, S-feniltiometilo, S-acetamidometilo (Acm), S-trimetilacetamidometilo, S-benzamidometilo, S-aliloxicarbonilaminometilo, S-*N*-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(*N*-piperidino)-fenil-*N*-aliloxicarbonilaminometilo, S-ftalimidometilo, S-fenilacetamidometilo, S-acetilmetilo, S-carboximetilo, S-cianometilo, S-(2-nitro-1-fenil)etilo, S-2-(2,4-dinitrofenil)etilo, S-2-(4'-piridil)etilo, S-2-cianoetilo, S-2-(trimetilsilil)etilo, S-2,2-bis(carboetoxi)etilo, S-(1-*m*-nitrofenil-2-benzoil)etilo, S-2-fenilsulfoniletilo, S-1-(4-metilfenilsulfonil)-2-metilprop-2-ilo y S-*p*-hidroxifenacilo. En el caso de los disulfuros, el grupo SH protegido se puede seleccionar entre disulfuro de S-etilo, disulfuro de S-*t*-butilo, disulfuro de S-2-nitrofenilo, disulfuro de S-2,4-dinitrofenilo, disulfuro de S-2-fenilazofenilo, disulfuro de S-2-carboxifenilo y disulfuro de S-3-nitro-2-piridilo. En el caso de los tioéteres de sililo, el grupo protector para el SH se puede seleccionar entre la lista de grupos que se enumeró anteriormente para la protección de OH con los éteres de sililo. En el caso de los tioésteres, el grupo protector para el SH se puede seleccionar entre S-acetilo, S-benzoilo, S-2-metoxiisobutirilo, S-trifluoroacetilo, S-*N*-[[*p*-bifenilil]-isopropiloxi]carbonyl-*N*-metil-γ-aminotiobutirato y S-*N*-(*t*-butoxicarbonil)-*N*-metil-γ-aminotiobutirato. En el caso del tiocarbonato, el grupo protector para el SH se puede seleccionar entre S-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, S-*t*-butoxicarbonilo, S-benciloxicarbonilo, S-*p*-metoxibenciloxicarbonilo y S-fluorenilmetilcarbonilo. En el caso del tiocarbamato, el grupo SH protegido se puede seleccionar entre S-(*N*-etilcarbamato) y S-(*N*-metoximetilcarbamato).

La mención de estos grupos no debe interpretarse como una limitación del alcance de la invención, dado que se han mencionados como una mera ilustración de los grupos protectores para los grupos OH, amino y SH, pero el experto en la materia puede conocer otros grupos que tienen dicha función y se debe entender que estos también deben estar incluidos en la presente invención.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento no están calificadas con el término "aproximadamente". Se entiende que, se use o no explícitamente el término "aproximadamente", cada cantidad dada en el presente documento pretende referirse al valor real dado y también pretende referirse a la aproximación a dicho valor dado que se podría decidir de forma razonable basándose en la habilidad ordinaria en la materia, incluyendo equivalentes y aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado.

El compuesto de la invención es un compuesto de fórmula **IE** o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo:



en donde:

- X es -NH- u -O-;
- R₁ es -OH o -CN;
- R₂ es un grupo -C(=O)R^a;
- R₃ es hidrógeno o un grupo -OR^b;

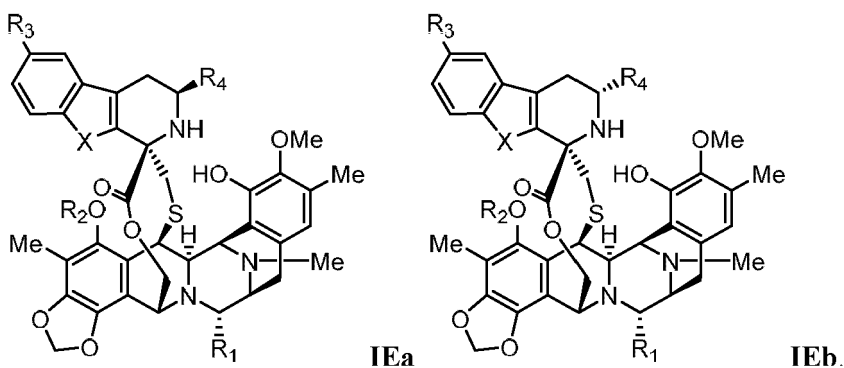
R_4 se selecciona entre $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ y $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;

R^a se selecciona entre hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ sustituido o sin sustituir, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ sustituido o sin sustituir y alquino $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ sustituido o sin sustituir;

R^b se selecciona entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ sustituido o sin sustituir, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ sustituido o sin sustituir y alquino $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ sustituido o sin sustituir; y

Prot^{NH} es un grupo protector para amino.

Los compuestos preferidos de los compuestos de fórmula **IE** son aquellos que tienen la fórmula general **IEa** o **IEb** o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos:



Los compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde: X es $-\text{NH}-$; y R_1 ; R_2 ; R_3 ; R_4 ; R^a ; R^b ; y Prot^{NH} son como se ha definido anteriormente.

Los compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde: X es $-\text{O}-$; y R_1 ; R_2 ; R_3 ; R_4 ; R^a ; R^b ; y Prot^{NH} son como se ha definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

R_1 es $-\text{OH}$;

y X; R_2 ; R_3 ; R_4 ; R^a ; R^b ; y Prot^{NH} son como se ha definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

R_2 es un grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ donde R^a es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir. El R^a particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. El R_2 más preferido es acetilo; y X; R_1 ; R_3 ; R_4 ; R^b ; y Prot^{NH} son como se ha definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

R_3 es hidrógeno o un grupo $-\text{OR}^b$ para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^b es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir. El R^b particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. Los R_3 más preferidos son hidrógeno y metoxi, siendo el hidrógeno el grupo R_3 más preferido; y X; R_1 ; R_2 ; R_4 ; R^a ; y Prot^{NH} son como se ha definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

R_4 puede ser $-\text{CH}_2\text{NH}_2$;

y X; R_1 ; R_2 ; R_3 ; R^a ; y R^b son como se han definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

X es $-\text{NH}-$;

R_1 es $-\text{OH}$; y R_2 ; R_3 ; R_4 ; R^a ; R^b ; y Prot^{NH} son como se ha definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

X es $-\text{NH}-$;

R_2 es un $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^a es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin

sustituir. El R^a particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. El R₂ más preferido es acetilo;

5 y R₁; R₃; R₄; R^b; y Prot^{NH} son como se ha definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

X es -NH-;

10 R₃ es hidrógeno o un grupo -OR^b para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^b es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^b particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. Los R₃ más preferidos son hidrógeno y metoxi, siendo el hidrógeno el grupo R₃ más preferido;

15 y R₁; R₂; R₄; R^a; y Prot^{NH} son como se ha definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

X es -NH-;

20 R₄ puede ser -CH₂NH₂;

y R₁; R₂; R₃; R^a; y R^b son como se han definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

25 X es -NH-;

R₁ es -OH;

R₂ es un grupo -C(=O)R^a para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^a es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^a particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. El R₂ más preferido es acetilo;

30 y R₃; R₄; R^b; y Prot^{NH} son como se ha definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

35 X es -NH-;

R₁ es -OH;

R₃ es hidrógeno o un grupo -OR^b para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^b es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^b particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. Los R₃ más preferidos son hidrógeno y metoxi, siendo el hidrógeno el grupo R₃ más preferido;

40 y R₂; R₄; R^a; y Prot^{NH} son como se ha definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

45 X es -NH-;

R₁ es -OH;

R₄ puede ser -CH₂NH₂;

50 y R₂; R₃; R^a; y R^b son como se han definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

55 X es -NH-;

R₂ es un grupo -C(=O)R^a para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^a es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^a particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. El R₂ más preferido es acetilo;

60 R₃ es hidrógeno o un grupo -OR^b para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^b es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^b particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. Los R₃ más preferidos son hidrógeno y metoxi, siendo el hidrógeno el grupo R₃ más preferido; y R₁; R₄; y Prot^{NH} son como se ha definido anteriormente.

65

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

X es -NH-;

R₂ es un grupo -C(=O)R^a para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; y donde R^a es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^a particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. El R₂ más preferido es acetilo;

R₄ puede ser -CH₂NH₂;

y R₁; R₃; y R^b son como se han definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

X es -NH-;

R₃ es hidrógeno o un grupo -OR^b para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^b es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^b particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. Los R₃ más preferidos son hidrógeno y metoxi, siendo el hidrógeno el grupo R₃ más preferido;

R₄ puede ser -CH₂NH₂;

y R₁; R₂; y R^a; son como se han definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

X es -NH-;

R₁ es -OH;

R₂ es un grupo -C(=O)R^a para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^a es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^a particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. El R₂ más preferido es acetilo;

R₃ es hidrógeno o un grupo -OR^b para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^b es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^b particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. Los R₃ más preferidos son hidrógeno y metoxi, siendo el hidrógeno el grupo R₃ más preferido; y R₄; y Prot^{NH} son como se ha definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

X es -NH-;

R₁ es -OH;

R₂ es un grupo -C(=O)R^a para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^a es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^a particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. El R₂ más preferido es acetilo;

R₄ puede ser -CH₂NH₂;

y R₃; y R^b son como se han definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

X es -NH-;

R₂ es un grupo -C(=O)R^a para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^a es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^a particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. El R₂ más preferido es acetilo;

R₃ es hidrógeno o un grupo -OR^b para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^b es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^b particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. Los R₃ más preferidos son hidrógeno y metoxi, siendo el hidrógeno el grupo R₃ más preferido;

R₄ puede ser -CH₂NH₂;

y R₁ es como se ha definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

X es -NH-;

R₁ es -OH;

5 R₂ es un grupo -C(=O)R^a para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^a es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^a particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. El R₂ más preferido es acetilo;

10 R₃ es hidrógeno o un grupo -OR^b para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^b es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^b particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. Los R₃ más preferidos son hidrógeno y metoxi, siendo el hidrógeno el grupo R₃ más preferido;

15 R₄ puede ser -CH₂NH₂.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

X es -O-;

20 R₁ es -OH;

y R₂; R₃; R₄; R^a; R^b; y Prot^{NH} son como se ha definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

25 X es -O-;

R₂ es un grupo -C(=O)R^a para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^a es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^a particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. El R₂ más preferido es acetilo;

30 y R₁; R₃; R₄; R^b; y Prot^{NH} son como se ha definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

35 X es -O-;

R₃ es hidrógeno o un grupo -OR^b para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^b es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^b particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. El R₃ más preferido es hidrógeno y metoxi, siendo el hidrógeno el grupo R₃ más preferido;

40 y R₁; R₂; R₄; R^a; y Prot^{NH} son como se ha definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

45 X es -O-;

R₄ puede ser -CH₂NH₂;

y R₁; R₂; R₃; R^a; y R^b son como se han definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

50 X es -O-;

R₁ es -OH;

R₂ es un grupo -C(=O)R^a para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^a es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^a particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. El R₂ más preferido es acetilo;

55 y R₃; R₄; R^b; y Prot^{NH} son como se ha definido anteriormente.

60 Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

X es -O-;

R₁ es -OH;

R₃ es hidrógeno o un grupo -OR^b para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^b es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^b particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. El R₃ más preferido es hidrógeno y metoxi, siendo el hidrógeno el grupo R₃ más preferido;

65 y R₂; R₄; R^a; y Prot^{NH} son como se ha definido anteriormente.

sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. Los R₃ más preferidos son hidrógeno y metoxi, siendo el hidrógeno el grupo R₃ más preferido; y R₂; R₄; R^a; y Prot^{NH} son como se ha definido anteriormente.

5 Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

X es -O-;

R₁ es -OH;

R₄ puede ser -CH₂NH₂;

10 y R₂; R₃; R^a; y R^b son como se han definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

X es -O-;

15 R₂ es un grupo -C(=O)R^a para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^a es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^a particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. El R₂ más preferido es acetilo;

20 R₃ es hidrógeno o un grupo -OR^b para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^b es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^b particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. Los R₃ más preferidos son hidrógeno y metoxi, siendo el hidrógeno el grupo R₃ más preferido;

25 y R₁; R₄; y Prot^{NH} son como se ha definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

X es -O-;

30 R₂ es un grupo -C(=O)R^a para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^a es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^a particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. El R₂ más preferido es acetilo;

35 R₄ puede ser -CH₂NH₂;

y R₁; R₃; y R^b son como se han definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

X es -O-;

40 R₃ es hidrógeno o un grupo -OR^b para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^b es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^b particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. Los R₃ más preferidos son hidrógeno y metoxi, siendo el hidrógeno el grupo R₃ más preferido;

45 R₄ puede ser -CH₂NH₂;

y R₁; R₂; y R^a; son como se han definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

50 X es -O-;

R₁ es -OH;

55 R₂ es un grupo -C(=O)R^a para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^a es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^a particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. El R₂ más preferido es acetilo;

60 R₃ es hidrógeno o un grupo -OR^b para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^b es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^b particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. Los R₃ más preferidos son hidrógeno y metoxi, siendo el hidrógeno el grupo R₃ más preferido;

y R₄; y Prot^{NH} son como se ha definido anteriormente.

65 Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

X es -O-;

R₁ es -OH;

R₂ es un grupo -C(=O)R^a para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^a es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^a particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. El R₂ más preferido es acetilo;

R₄ puede ser -CH₂NH₂;

y R₃; y R^b son como se han definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

X es -O-;

R₂ es un grupo -C(=O)R^a para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^a es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^a particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. El R₂ más preferido es acetilo;

R₃ es hidrógeno o un grupo -OR^b para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^b es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^b particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. Los R₃ más preferidos son hidrógeno y metoxi, siendo el hidrógeno el grupo R₃ más preferido;

R₄ puede ser -CH₂NH₂;

y R₁ es como se ha definido anteriormente.

Otros compuestos preferidos incluyen los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb**, en donde:

X es -O-;

R₁ es -OH;

R₂ es un grupo -C(=O)R^a para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^a es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^a particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. El R₂ más preferido es acetilo;

R₃ es hidrógeno o un grupo -OR^b para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; donde R^b es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^b particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. Los R₃ más preferidos son hidrógeno y metoxi, siendo el hidrógeno el grupo R₃ más preferido;

R₄ puede ser -CH₂NH₂.

Los sustituyentes preferidos siguientes (donde lo permitan los grupos sustituyentes posibles) se aplican a los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**:

En los compuestos de la presente invención, el R₁ particularmente preferido es -OH.

En los compuestos de la presente invención, el R₂ particularmente preferido es un grupo -C(=O)R^a donde R^a es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^a particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. El R₂ más preferido es acetilo.

En los compuestos de la presente invención, el R₃ particularmente preferido es hidrógeno o un grupo -OR^b donde R^b es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^b particularmente preferido se selecciona entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, *sec*-butilo sustituido o sin sustituir y *terc*-butilo sustituido o sin sustituir. Los R₃ más preferidos son hidrógeno y metoxi, siendo el hidrógeno el grupo R₃ más preferido.

En los compuestos de fórmula general **IE**, **IEa** y **IEb** el R₄ particularmente preferido es CH₂NH₂.

Prefiriéndose en particular los compuestos de fórmula **IEb**.

En los compuestos de la presente invención, el X particularmente preferido es -NH-. Como alternativa, en los compuestos de la presente invención, el X particularmente preferido es -O-. Los compuestos preferidos según la presente invención incluyen:

- Compuestos de fórmula **IEb** en donde R_4 es $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

Los compuestos particularmente preferidos según la presente invención incluyen:

- Compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb** en donde

X es $-\text{NH}-$.

Siendo más preferidos los compuestos de fórmula **IEb** y/o los compuestos donde R_4 es $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

- Compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb** en donde

X es $-\text{O}-$.

Siendo más preferidos los compuestos de fórmula **IEb** y/o los compuestos donde R_4 es $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

- Compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb** en donde

R_2 es un grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**;

R_3 es hidrógeno o un grupo $-\text{OR}^b$ para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**;

R^a se selecciona entre hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir; y

R^b es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir.

Siendo más preferidos los compuestos de fórmula **IEb** y/o los compuestos donde R_4 es $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

Los compuestos más preferidos según la presente invención incluyen

- Compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb** en donde

X es $-\text{NH}-$;

R_2 es un grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**;

R_3 es hidrógeno o un grupo $-\text{OR}^b$ para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**;

R^a se selecciona entre hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir; y

R^b es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir.

Siendo particularmente más preferidos los compuestos de fórmula **IEb** y/o los compuestos donde R_4 es $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

- Compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb** en donde

X es $-\text{O}-$;

R_2 es un grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**;

R_3 es hidrógeno o un grupo $-\text{OR}^b$ para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**;

R^a se selecciona entre hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir; y

R^b es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir.

Siendo particularmente más preferidos los compuestos de fórmula **IEb** y/o los compuestos donde R_4 es $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

- Compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb** en donde

R_2 es un grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**;

R_3 es hidrógeno o un grupo $-\text{OR}^b$ para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**;

R^a es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir; y

R^b es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir.

Siendo particularmente más preferidos los compuestos de fórmula **IEb** y/o los compuestos donde R_4 es $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

Los compuestos particularmente más preferidos según la presente invención incluyen:

- Compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb** en donde

X es $-\text{NH}-$;

R_2 es un grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**;

R_3 es hidrógeno o metoxi para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; y

R^a es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir.

Siendo incluso más preferidos los compuestos de fórmula **IEb** y/o los compuestos donde R_4 es $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

- Compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb** en donde

X es -O-;

R₂ es un grupo -C(=O)R^a para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**;

R₃ es hidrógeno o metoxi para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; y

R^a es alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir.

5 Siendo incluso más preferidos los compuestos de fórmula **IEb** y/o los compuestos donde R₄ es -CH₂NH₂.

- Compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb** en donde

R₂ es un grupo -C(=O)R^a para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**;

10 R₃ es hidrógeno o un metoxi para los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb**; y

R^a se selecciona entre metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo y butilo, que incluye *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo.

Siendo incluso más preferidos los compuestos de fórmula **IEb** y/o los compuestos donde R₄ es -CH₂NH₂.

15 Los compuestos incluso más preferidos según la presente invención incluyen:

- Compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb** en donde

20 X es -NH-;

R₂ es acetilo;

R₃ es hidrógeno; y

R₄ es -CH₂NH₂.

Siendo los más preferidos los compuestos de fórmula **IEb**.

- 25 • Compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb** en donde

X es -O-;

R₂ es acetilo;

R₃ es hidrógeno; y

30 R₄ es -CH₂NH₂.

Siendo los más preferidos los compuestos de fórmula **IEb**.

- Compuestos de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb** en donde

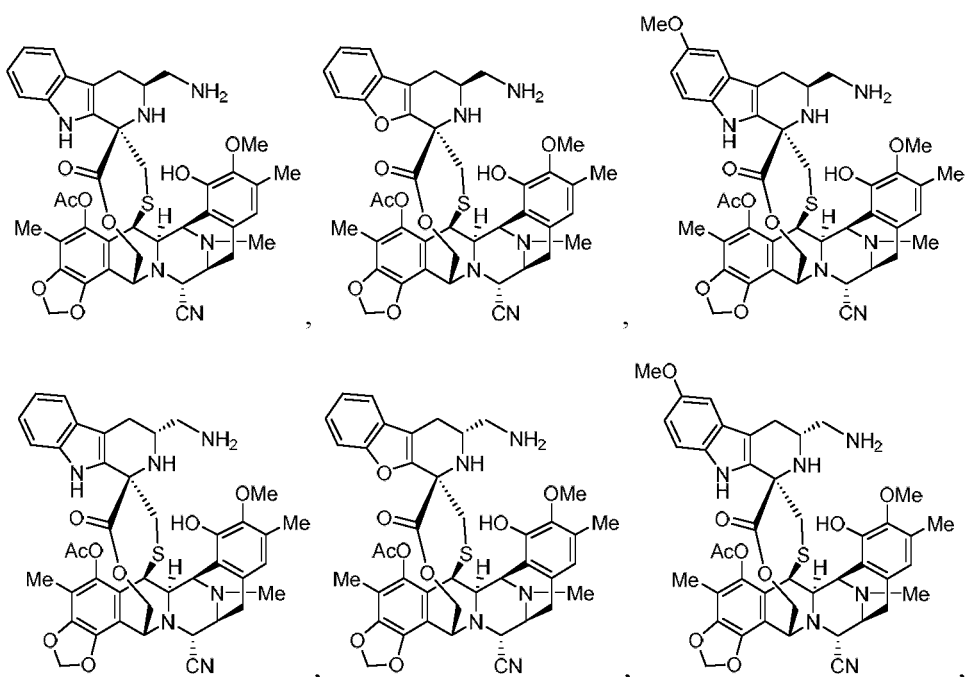
35 R₂ es acetilo;

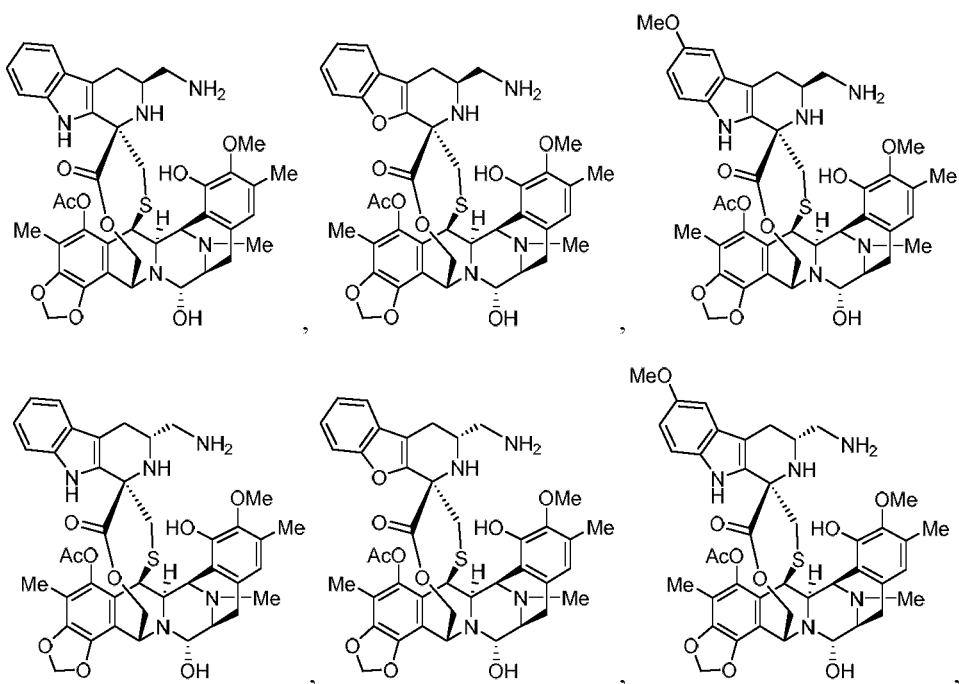
R₃ es hidrógeno; y

R₄ es -CH₂NH₂.

Siendo los más preferidos los compuestos de fórmula **IEb**.

- 40 • Un compuesto según la presente invención de fórmula:

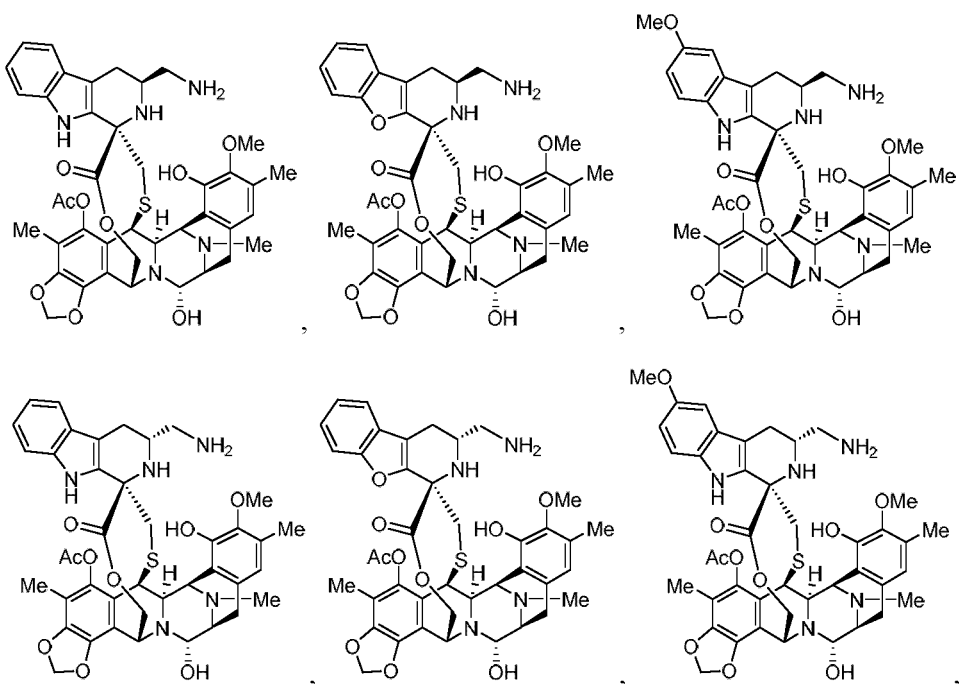




5

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos.

Siendo particularmente preferido un compuesto de fórmula:

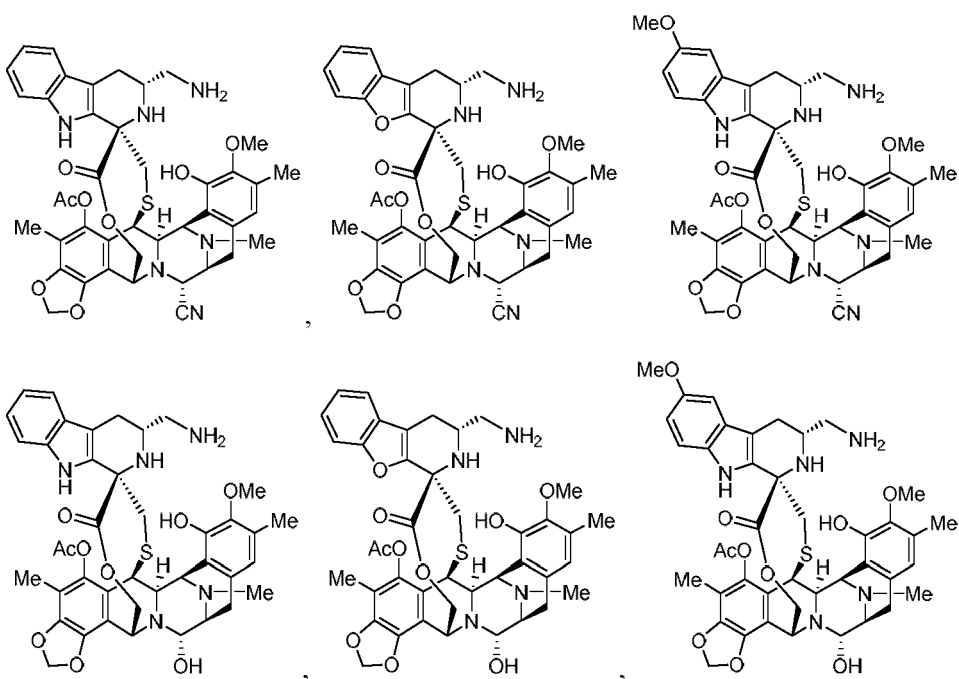


10

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos.

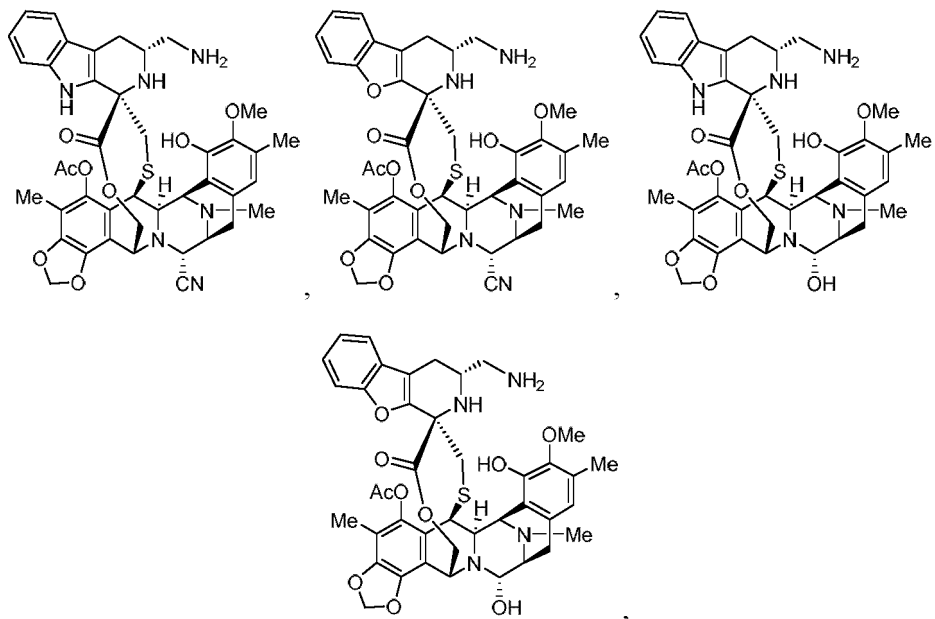
15

- Un compuesto según la presente invención de fórmula:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos.

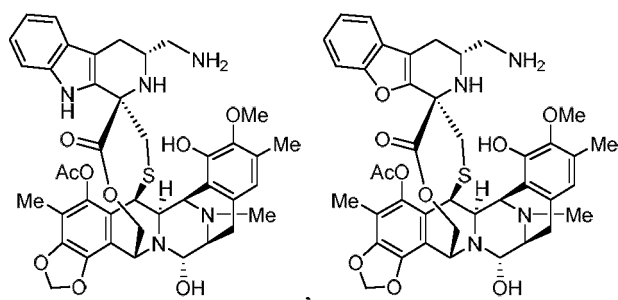
Siendo particularmente preferido un compuesto de fórmula:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos.

15 Siendo más preferido un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos.

- 5 En otras realizaciones preferidas, las preferencias descritas anteriormente para los diferentes sustituyentes se combinan. La presente invención también se refiere a dichas combinaciones de las sustituciones preferidas (donde lo permitan los grupos sustituyentes posibles) en los compuestos de fórmula **IE**, **IEa** and **IEb** según la presente invención.

- 10 Una característica importante de los compuestos descritos anteriormente es su bioactividad, en particular su actividad citotóxica. En este sentido, sorprendentemente, los inventores han descubierto que los compuestos de la presente invención muestran una actividad antineoplásica mejorada, como se muestra en los ejemplos 27 y del 29 al 40.

Composiciones que comprenden un compuesto de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb** de la invención y sus usos

- 15 En una realización más de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de la forma de administración incluyen, sin limitación, oral, tópica, parenteral, sublingual, rectal, vaginal, ocular e intranasal. La administración parenteral incluye inyecciones subcutánea, intravenosa, intramuscular, inyección intraesternal o técnicas de infusión. Preferentemente, las composiciones se administran por vía parenteral. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular de modo que permitan que un compuesto según la presente invención sea biodisponible después de la administración de la composición a un animal, preferentemente un ser humano. Las composiciones pueden tener la forma de una o más dosis unitarias, donde, por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de dosificación individual y un recipiente de un compuesto según la presente invención puede contener el compuesto en forma líquida o de aerosol y puede contener una única o una pluralidad de unidades de dosificación.

- El transportador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede estar en forma de partículas, de modo que las composiciones están, por ejemplo, en forma de comprimidos o polvo. El o los transportadores pueden ser un líquido, siendo las composiciones, por ejemplo, un jarabe oral o un líquido inyectable. Además, el transportador o transportadores pueden ser gaseosos o líquidos para proporcionar una composición en aerosol útil en, por ejemplo, la administración por inhalación. Los polvos también se pueden usar en las formas de dosificación por inhalación. El término "transportados" se refiere a un diluyente, adyuvante o excipiente, con el que se administra el compuesto según la presente invención. Dichos transportadores farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluyendo los derivados del petróleo, animales, vegetales o sintéticos, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los portadores pueden ser suero salino, goma arábiga, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea, disacáridos y similares. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. En una realización, cuando se administra a un animal, los compuestos y composiciones según la presente invención y los transportadores farmacéuticamente aceptables son estériles. Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención se administran por vía intravenosa, el agua es un transportador preferido. También se pueden emplear soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol como transportadores líquidos, en particular para soluciones inyectables. Los transportadores farmacéuticos adecuados también incluyen excipientes, tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes o agentes tamponadores del pH.

- Cuando está destinada a administración oral, la composición está preferentemente en forma sólida o líquida, donde las formas semisólidas, semilíquidas, en suspensión y gel están incluidas dentro de las formas consideradas en el presente documento como sólido o líquido.

- 50 Como composición sólida para administración oral, la composición se puede formular en forma de polvo, gránulo, comprimido formado por compresión, píldora, cápsula, goma de mascar, oblea o formas similares. Dicha composición sólida contiene normalmente uno o más diluyentes inertes. Además, puede estar presente uno o más de los presentes: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes disgregantes tales como ácido algínico, alginato de sodio, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio; emolientes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes

edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aromatizante de naranja; y un agente colorante.

- 5 Cuando la composición está en forma de una cápsula (por ejemplo, una cápsula de gelatina), esta puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un transportador líquido tal como polietilenglicol, ciclodextrinas o un ácido graso.

- 10 La composición puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser útil para la administración oral o para la administración mediante inyección. Cuando está destinada a administración oral, una composición puede comprender uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y un potenciador del sabor. En una composición para su administración mediante inyección se puede incluir uno o más de un tensioactivo, conservante, agente humectante, agente de dispersión, agente de suspensión, tampón, estabilizante y agente isotónico.

- 15 La vía de administración preferida es la administración parenteral que incluye, pero no se limita a, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, intracerebral, intraventricular, intratecal, intravaginal o transdérmica. El modo de administración preferido se deja a criterio del médico y dependerá en parte del lugar de la afección médica (tal como el lugar del cáncer). En una realización más preferida, los compuestos según la presente invención se administran por vía intravenosa. Se prefiere usar tiempos de infusión de hasta 24 horas, más
20 preferentemente de 1 a 12 horas, siendo lo más preferido de 1 a 6 horas. Son especialmente deseables tiempos de infusión cortos que permiten llevar a cabo el tratamiento sin una estancia hasta el día siguientes en un hospital. Sin embargo, la infusión puede ser de 12 a 24 horas o incluso mayor si se necesita. La infusión se puede realizar a intervalos adecuados de, por ejemplo, de 1 a 4 semanas.

- 25 Las composiciones líquidas de la invención, ya sean soluciones, suspensiones u otra forma similar, pueden incluir también uno o más de los siguientes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, preferentemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites no volátiles tales como mono o diglicéridos sintéticos, polietilenglicoles, glicerina u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabeno; y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa.
30 Una composición parenteral se puede introducir en una ampolla, una jeringuilla desechable o un vial multidosis fabricado con vidrio, plástico u otro material. La solución salina fisiológica es un adyuvante preferido.

- La cantidad del compuesto según la presente invención que es eficaz en el tratamiento de un trastorno o afección particular dependerá de la naturaleza del trastorno o afección y se puede determinar por técnicas clínicas
35 convencionales. Además, se pueden utilizar de manera opcional ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa a emplear en las composiciones dependerá de la vía de administración y la gravedad de la enfermedad o trastorno y se debe decidir de acuerdo con el criterio del médico a cargo y las circunstancias de cada paciente.

- 40 Las composiciones comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención tal que se obtendrá una dosis adecuada. La dosis correcta de los compuestos variará de acuerdo con la formulación particular, el modo de aplicación y su lugar particular, hospedador y la enfermedad que se está tratando, por ejemplo cáncer y, si es así, del tipo de tumor. Otros factores como la edad, peso corporal, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, estado de salud del hospedador, combinaciones de fármacos, reacciones de sensibilidad y gravedad de la enfermedad
45 deben tenerse en cuenta. La administración se puede realizar de forma continua o periódica dentro de la dosis máxima tolerada.

- Normalmente, la cantidad es de al menos aproximadamente el 0,01 % de un compuesto de la presente invención y puede comprender al menos el 80 % en peso de la composición. Cuando está destinada a administración oral, esta
50 cantidad puede variar en el intervalo de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 80 % en peso de la composición. Las composiciones orales preferidas pueden comprender de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 50 % del compuesto de la presente invención en peso de la composición.

- Las composiciones preferidas de la presente invención se preparan de modo que la unidad de dosificación parenteral contiene de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 % en peso del compuesto de la presente invención. La unidad de dosificación parenteral más preferida contiene aproximadamente del 0,5 % a aproximadamente el 5 %
55 en peso del compuesto de la presente invención.

- Para administración intravenosa, la composición es adecuada para dosis de desde aproximadamente 0,1 mg/kg a
60 aproximadamente 250 mg/kg del peso corporal del animal, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg del peso corporal del animal y más preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal del animal.

- El compuesto de la presente invención, se puede administrar por cualquier vía conveniente, por ejemplo, por infusión
65 o inyección en bolo, por absorción a través de los revestimientos epiteliales o mucocutáneos.

En realizaciones específicas, puede ser deseable administrar uno o más compuestos o composiciones de la presente invención de manera local al área que necesita dicho tratamiento. En una realización, la administración puede ser mediante inyección directa en el sitio (o sitio anterior) de un cáncer, tumor o tejido neoplásico o preneoplásico.

5 También se puede emplear la administración pulmonar, por ejemplo mediante el uso de un inhalador o nebulizador y una formulación con un agente aerosolizante, o mediante perfusión en un tensioactivo pulmonar de fluorocarbono o sintético. En ciertas realizaciones, el compuesto de la presente invención se puede formular en forma de supositorio, con aglutinantes y vehículos convencionales, tales como triglicéridos.

10 Las presentes composiciones pueden tener la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, pastillas, microesferas, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizadores, suspensiones o cualquier otra forma de uso adecuada. Otros ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E. W. Martin.

15 Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar usando metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición que se pretende administrar mediante inyección se puede preparar combinando un compuesto de la presente invención con agua u otro diluyente fisiológicamente adecuado, tal como solución salina tamponada con fosfato, para formar una solución. Se puede añadir un tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea.

20 Las composiciones preferidas según la presente invención incluyen:

- Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un disacárido. Los disacáridos particularmente preferidos se seleccionan entre lactosa, trehalosa, sacarosa, maltosa, isomaltosa, celobiosa, isosacarosa, isotrehalosa, turanosa, melibiosa, gentiobiosa y sus mezclas.
- Composiciones farmacéuticas liofilizadas que comprenden un compuesto de la presente invención y un disacárido. Los disacáridos particularmente preferidos se seleccionan entre lactosa, trehalosa, sacarosa, maltosa, isomaltosa, celobiosa, isosacarosa, isotrehalosa, turanosa, melibiosa, gentiobiosa y sus mezclas.

30 La proporción del principio activo al disacárido en las realizaciones de la presente invención se determina según la solubilidad del disacárido y, cuando la formulación esté liofilizada, también de acuerdo con la capacidad de liofilización del disacárido. Se prevé que esta proporción principio activo:disacárido (p/p) puede ser de aproximadamente 1:10 en algunas realizaciones, aproximadamente 1:20 en otras realizaciones, aproximadamente 1:50 en aún otras realizaciones. Se prevé que otras realizaciones tienen dichas proporciones en el intervalo de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:500 y en otras realizaciones más tiene proporciones en el intervalo de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:500.

40 La composición que comprende un compuesto de la presente invención puede estar liofilizada. La composición que comprende un compuesto de la presente invención normalmente se presenta en un vial que contiene una cantidad específica de dicho compuesto.

Los inventores han descubierto que los compuestos y las composiciones de la presente invención son particularmente eficaces en el tratamiento del cáncer.

45 Por lo tanto, como se ha descrito anteriormente, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento de cáncer y, más preferentemente, un cáncer seleccionado entre cáncer de pulmón, que incluye cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de pulmón microcítico, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de páncreas, sarcoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata y cáncer gástrico.

50 Por lo tanto, los compuestos y composiciones según la presente invención son útiles para inhibir la multiplicación o proliferación, de una célula tumoral o cancerosa, o para tratar el cáncer en un animal.

Los compuestos y composiciones según la presente invención muestran una actividad excelente en el tratamiento de cánceres tales como cáncer de pulmón, que incluye cáncer de pulmón no microcítico y cáncer pulmón microcítico, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de páncreas, sarcoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata y cáncer gástrico. Los cánceres más preferidos se seleccionan entre cáncer de pulmón que incluye el cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de pulmón microcítico, cáncer de mama, cáncer de páncreas y cáncer colorrectal.

60 En la presente solicitud, con "cáncer" se pretende incluir tumores, neoplasias y cualquier otra enfermedad maligna que tiene como causa tejidos o células malignas.

El término "tratar", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, significa revertir, atenuar, aliviar o inhibir el progreso de la enfermedad o afección para la cual se aplica dicho término o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, se refiere al acto de tratar, tal como se ha definido "tratar" inmediatamente antes.

Los compuestos y composiciones según la presente invención se pueden administrar a un animal que se ha sometido a cirugía como tratamiento para el cáncer. En una realización de la presente invención, el otro tratamiento es terapia de radiación.

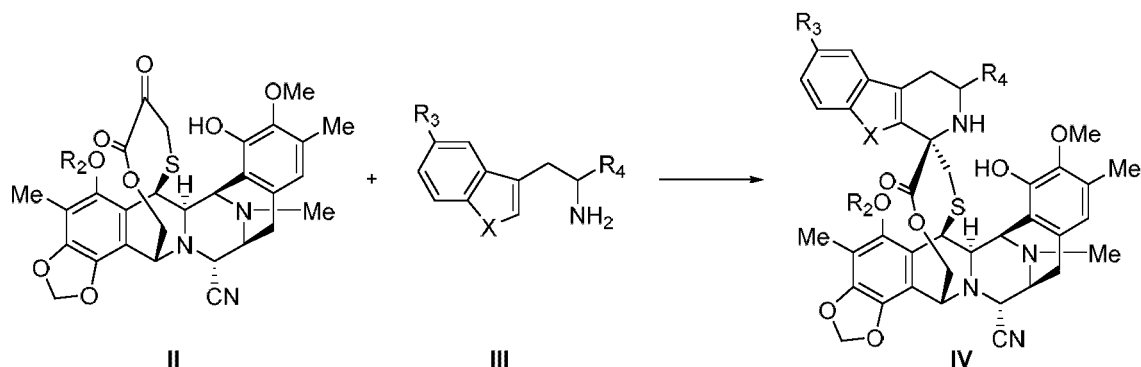
En una realización específica de la presente invención, el compuesto o composición de acuerdo con la presente invención se administra de manera concurrente con la terapia de radiación. En otra realización específica, la terapia de radiación se administra antes o después de la administración del compuesto o composición de la presente invención, preferentemente al menos una hora, tres horas, cinco horas, 12 horas, un día, una semana, un mes, más preferentemente varios meses (por ejemplo, hasta tres meses) antes o después de la administración de un compuesto o composición de la presente invención.

Se puede usar cualquier protocolo de terapia de radiación, dependiendo del tipo de cáncer a tratar. Por ejemplo, pero no a modo de limitación, se puede administrar radiación de rayos x; en particular, se pueden usar megatensiones de alta energía (radiación de más de 1 MeV de energía) para los tumores profundos y se pueden usar haces de electrones y ortotensiones de radiación de rayos x para los cánceres de piel. También se pueden administrar radioisótopos de emisión de rayos gamma, tales como isótopos radiactivos de radio, cobalto y otros elementos.

En una realización más de la presente invención, se proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el kit según esta realización es para su uso en el tratamiento de cáncer y, más preferentemente, un cáncer seleccionado entre cáncer de pulmón, que incluye cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de pulmón microcítico, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de páncreas, sarcoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata y cáncer gástrico.

En una realización más de la presente invención, se proporciona un proceso para obtener un compuesto de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb** o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula **II** con un compuesto de fórmula **III** para dar un compuesto de fórmula **IV**:



en donde (donde lo permitan los grupos sustituyentes posibles):

X es -NH- u -O-;

R₂ es un grupo -C(=O)R^a;

R₃ es hidrógeno o un grupo -OR^b;

R₄ es -CH₂NHProt^{NH};

R^a se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alquino C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir;

R^b se selecciona entre alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir y alquino C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir; y

Prot^{NH} es un grupo protector para amino.

En particular se prefiere que el proceso comprenda además la etapa de desproteger R₄ para proporcionar un compuesto de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb** en donde R₄ es -CH₂NH₂ y R₁ es ciano.

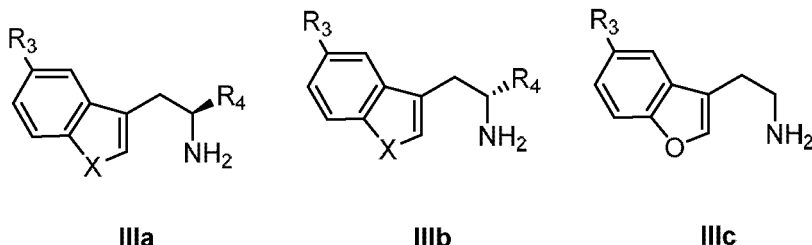
En una realización más preferida, el proceso comprende además la etapa de reemplazar el grupo ciano en el compuesto de fórmula **IV** o en el compuesto de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb** donde R₄ es -CH₂NH₂ y R₁ es ciano con un grupo hidroxilo para dar un compuesto de fórmula **IE**, **IEa** y **IEb** donde R₁ es OH:

Los procesos preferidos según la presente invención incluyen:

- Un proceso que emplea un compuesto de fórmula **II** en donde:
R₂ es un grupo -C(=O)R^a donde R^a es un alquilo C₁-C₁₂. El R^a particularmente preferido es un alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. El R^a más preferido es un grupo alquilo sustituido o sin sustituir seleccionado entre metilo,

etilo, *n*-propilo, isopropilo y butilo, que incluye *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo, siendo metilo el grupo R^a más preferido.

- Un proceso en donde el compuesto de fórmula **III** se selecciona entre un compuesto de fórmula **IIIa**, **IIIb** y **IIIc**:



en donde

X se selecciona entre -NH- y -O-;

R₃ se selecciona entre hidrógeno y OR^b donde R^b es alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir. El R^b particularmente preferido es alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir. Un R^b más preferido es un grupo alquilo sustituido o sin sustituir seleccionado entre metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo y butilo, que incluye *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo. Un R³ más preferido es hidrógeno o metoxi. El R³ más preferido es hidrógeno.

En particular se prefiere que el compuesto de fórmula **III** sea un compuesto de fórmula **IIIa** o **IIIb**.

- Un proceso que emplea un compuesto de fórmula **III**, **IIIa** o **IIIb** en donde R₄ es -CH₂NHProt^{NH}.

Prefiriéndose un proceso que emplea un compuesto de fórmula **IIIa** o **IIIb** en donde R₄ es como se ha definido anteriormente.

Prefiriéndose más un proceso que emplea un compuesto de fórmula **IIIb** en donde R₄ es como se ha definido anteriormente.

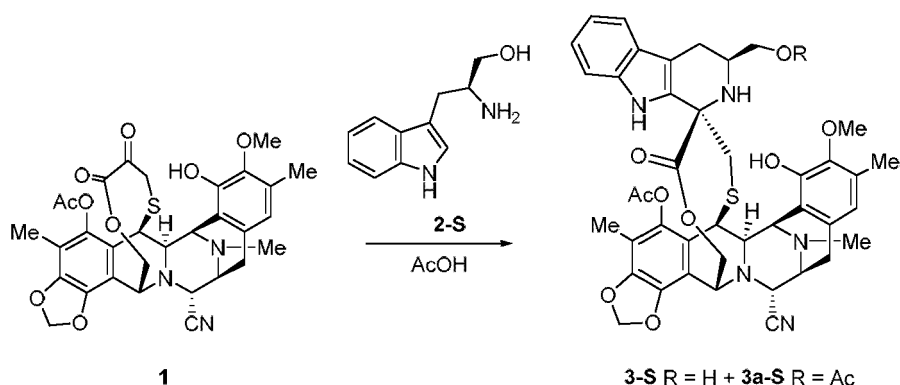
Ejemplos

El compuesto **1** se preparó como se describe en el ejemplo 20 del documento WO 01/87895.

Los compuestos de referencia **A**, **B**, **C**, **D**, **E**, **F**, **ET-736**, y **PM01183** se prepararon como se describe en el documento WO 03/014127 (Compuestos **19**, **18**, **44**, **43**, **2,1**, **26** y **27** respectivamente).

Ejemplo de referencia 1.

A)



A una solución de **1** (0,5 g, 0,80 mmol) en ácido acético (20 ml, 0,04 M) se le añadió L-triptófano (**2-S**) (533 mg, 3,0 mmol, Sigma-Aldrich). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 16 h y después se evaporó el ácido acético. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, 1:1) dio los compuestos **3-S** (616 mg, 97 %) y **3a-S** (12 mg, 2 %).

3-S

F_r = 0,50 (Hexano:EtOAc, 1:1).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,71 (s, 1H), 7,36 (dd, $J = 7,9$, 1,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,2$, 0,9 Hz, 1H), 7,13 (ddd, $J = 8,3$, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (ddd, $J = 8,0$, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,26 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,14 (dd, $J = 11,7$, 1,2 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,36-4,24 (m, 2H), 4,21 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,52 (s, 1H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,45 (dc, $J = 8,4$, 2,2 Hz, 1H), 3,35 (t, $J = 10,1$ Hz, 1H), 3,01-2,78 (m, 5H), 2,62 (dd, $J = 15,3$, 4,7 Hz, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

ESI-MS m/z : 794,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

3a-S

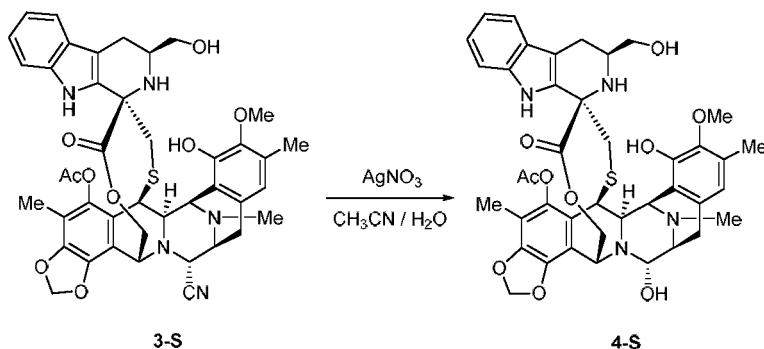
$F_r = 0,70$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,83 (s, 1H), 7,38 (dt, $J = 7,9$, 0,9 Hz, 1H), 7,25 (dt, $J = 8,3$, 0,9 Hz, 1H), 7,11 (ddd, $J = 8,2$, 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,02 (ddd, $J = 8,0$, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,24 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,13 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,36-4,22 (m, 3H), 4,17-4,09 (m, 1H), 3,91 (dd, $J = 10,5$, 8,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,51-3,41 (m, 2H), 3,04-2,92 (m, 3H), 2,72 (dd, $J = 15,1$, 4,0 Hz, 1H), 2,54-2,41 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,21-2,16 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); 2,05 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 171,2, 170,7, 168,6, 147,5, 145,8, 143,0, 141,1, 140,4, 135,6, 130,1, 129,5, 126,7, 122,2, 121,2, 120,9, 119,4, 118,4, 118,2, 113,6, 113,5, 110,9, 110,0, 109,1, 102,1, 91,4, 67,2, 63,4, 61,3, 60,4, 59,7, 59,1, 54,8, 54,6, 47,7, 42,0, 41,6, 31,6, 24,0, 22,6, 21,0, 15,9, 14,2,9,7.

ESI-MS m/z : 836,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

B)



A una solución de 3-S (616 mg, 0,77 mmol) en $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 51 ml, 0,015 M) se le añadió AgNO_3 (3,40 g, 23,3 mmol). Después de 3 h a 23 °C, la mezcla de reacción se inactivó con una mezcla 1:1 de soluciones acuosas saturadas de NaCl y NaHCO_3 , se agitó durante 15 min, se diluyó con CH_2Cl_2 , se agitó durante 5 min y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, de 99:1 a 85:15) para dar 4-S (471 mg, 78 %).

$F_r = 0,50$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

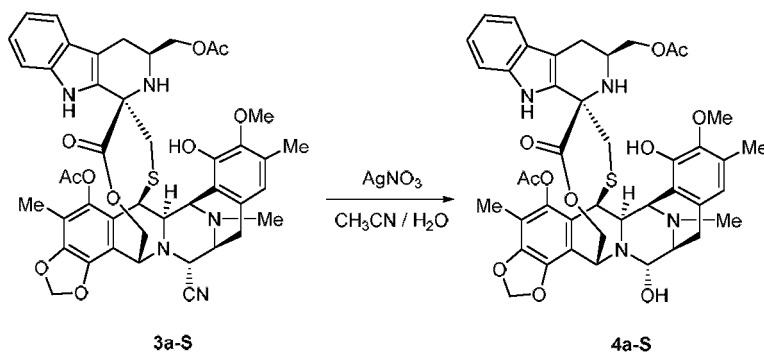
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,71 (s, 1H), 7,36 (dd, $J = 7,8$, 1,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 7,8$, 1,1 Hz, 1H), 7,12 (ddd, $J = 8,2$, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (ddd, $J = 8,0$, 7,1, 1,0 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,23 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,25 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,52 (s a, 3H), 4,22 (dd, $J = 11,4$, 2,2 Hz, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,54 (s a, 2H), 3,35 (t, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,01-2,93 (m, 3H), 2,88 (s a, 3H), 2,63 (dd, $J = 15,2$, 4,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ 171,9, 168,6, 147,5, 145,4, 142,9, 141,2, 140,7, 135,5, 130,4, 126,8, 122,3, 122,0, 121,3, 119,4, 118,4, 115,2, 112,8, 111,0, 110,0, 109,6, 101,8, 81,9, 76,8, 65,2, 62,8, 62,5, 60,4, 58,1, 57,9, 55,9, 55,1, 53,4, 51,6, 41,8, 41,3, 39,6, 24,1, 23,8, 20,5, 15,8, 9,7.

ESI-MS m/z : 767,3 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$.

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z 767,2788 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ (Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 767,2745).

B')



A una solución de **3a-S** (30 mg, 0,035 mmol) en CH₃CN:H₂O (1,39:1, 2,4 ml, 0,015 M) se le añadió AgNO₃ (180 mg, 1,07 mmol). Después de 3 h a 23 °C, la mezcla de reacción se inactivó con una mezcla 1:1 de soluciones acuosas saturadas de NaCl y NaHCO₃, se agitó durante 15 min, se diluyó con CH₂Cl₂, se agitó durante 5 min y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para dar **4a-S** (24 mg, 83 %).

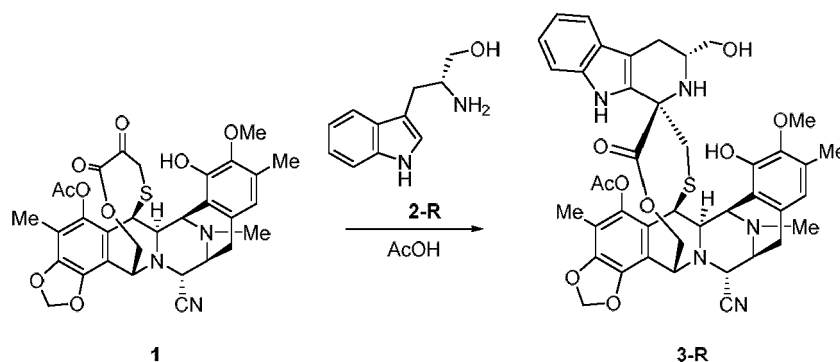
$F_r = 0,60$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,81 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,30-7,21 (m, 1H), 7,06 (dddt, $J = 34,7, 8,0, 7,1, 1,1$ Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,22 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,02 (dd, $J = 12,9, 1,4$ Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,25-5,21 (m, 1H), 4,89 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 4,30-4,18 (m, 1H), 4,14 (dd, $J = 10,5, 4,2$ Hz, 1H), 4,00-3,88 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,56-3,44 (m, 2H), 3,23 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,95 (d, $J = 15,7$ Hz, 2H), 2,87-2,78 (m, 2H), 2,71 (dd, $J = 15,0, 3,9$ Hz, 1H), 2,48 (dd, $J = 15,1, 9,6$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,35-2,29 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,22-2,16 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

ESI-MS m/z : 809,2 (M-H₂O+H)⁺.

Ejemplo de referencia 2

A)



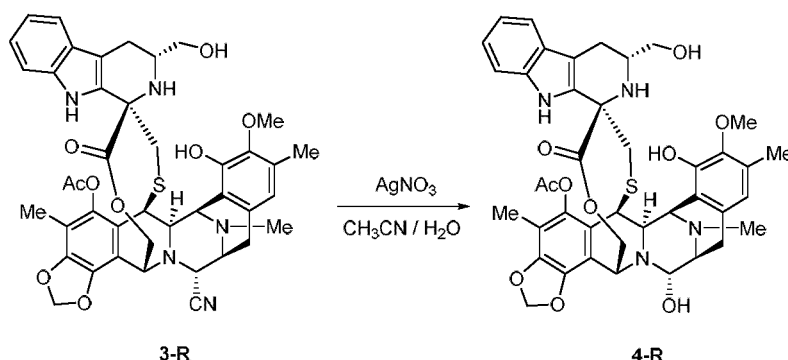
A una solución de **1** (0,5 g, 0,80 mmol) en ácido acético (20 ml, 0,04 M) se le añadió D-triptofanol (**2-R**) (533 mg, 3,0 mmol, Sigma-Aldrich). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 16 h y después se evaporó el ácido acético. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, 1:1) dio el compuesto **3-R** (479 mg, 75 %).

$F_r = 0,44$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,61 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,04 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,22 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,19-4,09 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,64 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,49-3,41 (m, 2H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,45 (d, $J = 14,7$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (m, 3H).

ESI-MS m/z : 794,3 (M+H)⁺.

B)



A una solución de **3-R** (479 mg, 0,60 mmol) en CH₃CN:H₂O (1,39:1, 40 ml, 0,015 M) se le añadió AgNO₃ (3,03 g, 18,1 mmol). Después de 3 h a 23 °C, la mezcla de reacción se inactivó con una mezcla 1:1 de soluciones acuosas saturadas de NaCl y NaHCO₃, se agitó durante 15 min, se diluyó con CH₂Cl₂, se agitó durante 5 min y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para proporcionar **4-R** (428 mg, 91 %).

$F_r = 0,45$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

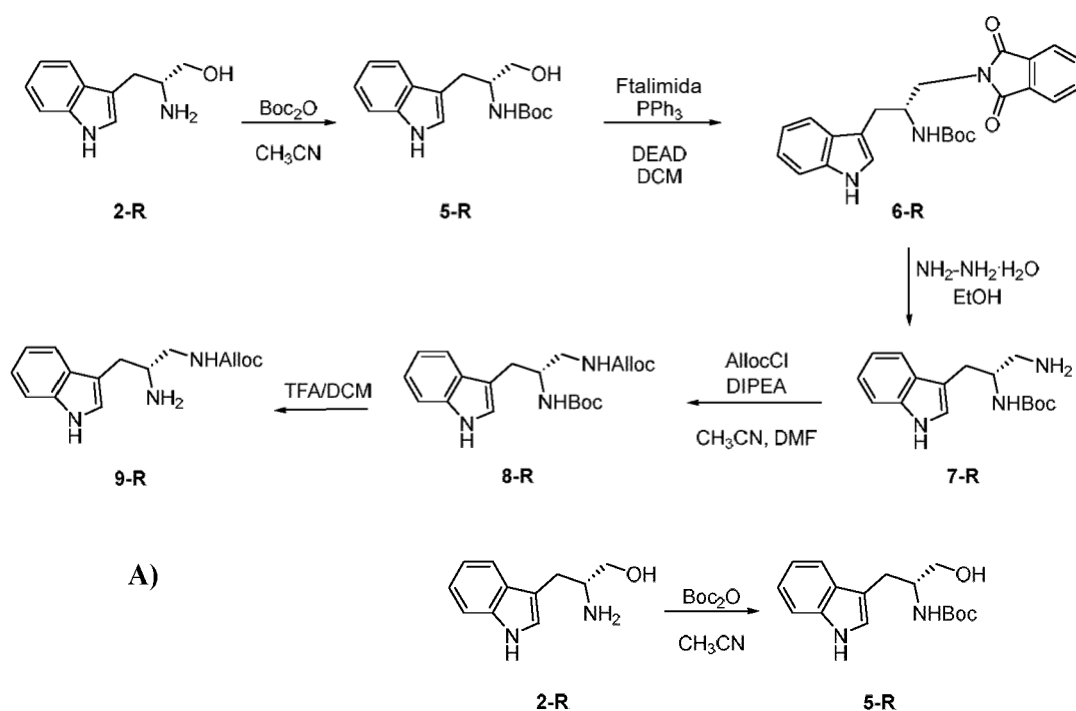
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,62 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,11 (ddd, $J = 8,2, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,02 (ddd, $J = 7,9, 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,22 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,99 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,17 (dd, $J = 11,5, 1,2$ Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,56-4,47 (m, 2H), 4,17 (dd, $J = 5,1, 1,6$ Hz, 1H), 4,08 (dd, $J = 11,5, 2,1$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 3,64 (dd, $J = 10,8, 3,8$ Hz, 2H), 3,51 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,24 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,00-2,80 (m, 2H), 2,57 (s, 1H), 2,55-2,43 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,19-2,12 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 171,8, 168,6, 147,6, 145,4, 143,0, 141,3, 140,7, 136,0, 131,1, 130,0, 129,6, 126,6, 122,1, 121,6, 121,2, 119,4, 118,4, 115,6, 112,9, 111,1, 110,6, 101,8, 81,7, 65,8, 62,7, 61,8, 60,4, 60,3, 57,9, 57,8, 56,1, 55,0, 52,1, 42,2, 41,3, 41,1, 23,8, 23,4, 20,5, 15,7, 9,8.

ESI-MS m/z : 767,6 (M-H₂O+H)⁺.

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 767,2799 [M-H₂O+H]⁺ (Calc. para C₄₁H₄₃N₄O₉S: 767,2745).

Ejemplo 3. Síntesis de *M*-[(*R*)-(2-amino-3-(7*H*-indol-3-il)propil)]carbamato de alilo (9-R)

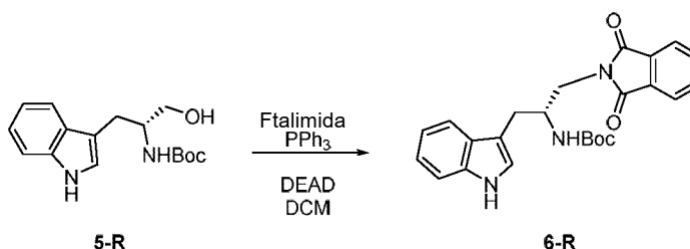


A una solución de D-triptofanol (**2-R**) (2,0 g, 10,4 mmol) en CH₃CN (42 ml, 4 ml/mmol) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,6 g, 20,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 3 h y se concentró al vacío. Cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH de 99:1 a 85:15) para proporcionar **5-R** (2,2 g, 73 %).

$F_r = 0,5$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,13 (s, 1H), 7,67 (dd, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,29-7,10 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,71 (dd, $J = 11,0, 3,8$ Hz, 1H), 3,62 (dd, $J = 11,0, 5,5$ Hz, 1H), 3,01 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,14 (s, 1H), 1,44 (s, 9H).

B)

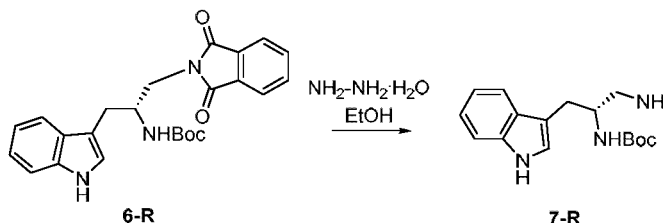


A una solución de **5-R** (2,4 g, 8,2 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml, 6 ml/mmol) se le añadió ftalimida (2,7 g, 18,2 mmol), trifenilfosfina (4,8 g, 18,2 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de azodicarboxilato de dietilo en CH₂Cl₂ (25 ml, 3 ml/mmol) durante 15 min. La reacción se agitó a 23 °C durante 16 h, se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para proporcionar **6-R** (3,3 g, 96 %).

$F_r = 0,7$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,50 (s, 1H), 7,81 (dd, $J = 5,5, 3,1$ Hz, 2H), 7,66 (dd, $J = 5,6, 3,2$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19-7,04 (m, 3H), 4,81 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,83 (dd, $J = 13,9, 3,7$ Hz, 1H), 3,72 (dd, $J = 13,9, 9,9$ Hz, 1H), 3,08-3,01 (m, 2H), 1,23 (s, 9H).

C)



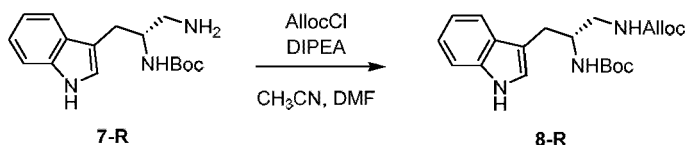
A una solución de **6-R** (3,25 g, 7,74 mmol) en etanol (231 ml, 30 ml/mmol) se le añadió hidrazina monohidrato (37 ml, 774 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2,25 h, se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc:CH₃OH, de 100:1 a 50:50) proporcionó **7-R** (2,15 g, 96 %).

$F_r = 0,2$ (EtOAc:CH₃OH, 6:4).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,60 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 7,05-6,96 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 3H), 2,78 (dd, $J = 13,1, 9,7$ Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).

ESI-MS m/z : 290,2 (M+H)⁺.

D)



A una solución de **7-R** (2,15 g, 7,4 mmol) en CH₃CN (74 ml, 10 ml/mmol) y DMF (7,4 ml, 1 ml/mmol) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,06 ml, 5,9 mmol) y clorofornato de alilo (7,9 ml, 74 mmol). La reacción se agitó a 23 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se añadió NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100) para proporcionar **8-R** (1,69 g, 61 %).

$F_r = 0,4$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,25 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,16 (dddd, $J = 27,8, 8,0, 7,0, 1,1$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,90 (ddt, $J = 17,3, 10,7, 5,6$ Hz, 1H), 5,34-5,22 (m, 1H), 5,20 (dt, $J = 10,5, 1,4$ Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,55 (dc, $J = 5,4, 1,7$ Hz, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,35 (dt, $J = 10,0, 4,7$ Hz, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,95 (ddd, $J = 21,6, 15,4, 9,1$ Hz, 2H), 1,42 (s, 9H).

ESI-MS m/z : 274,3 ($\text{M-Boc}+\text{H}$) $^+$.

E)



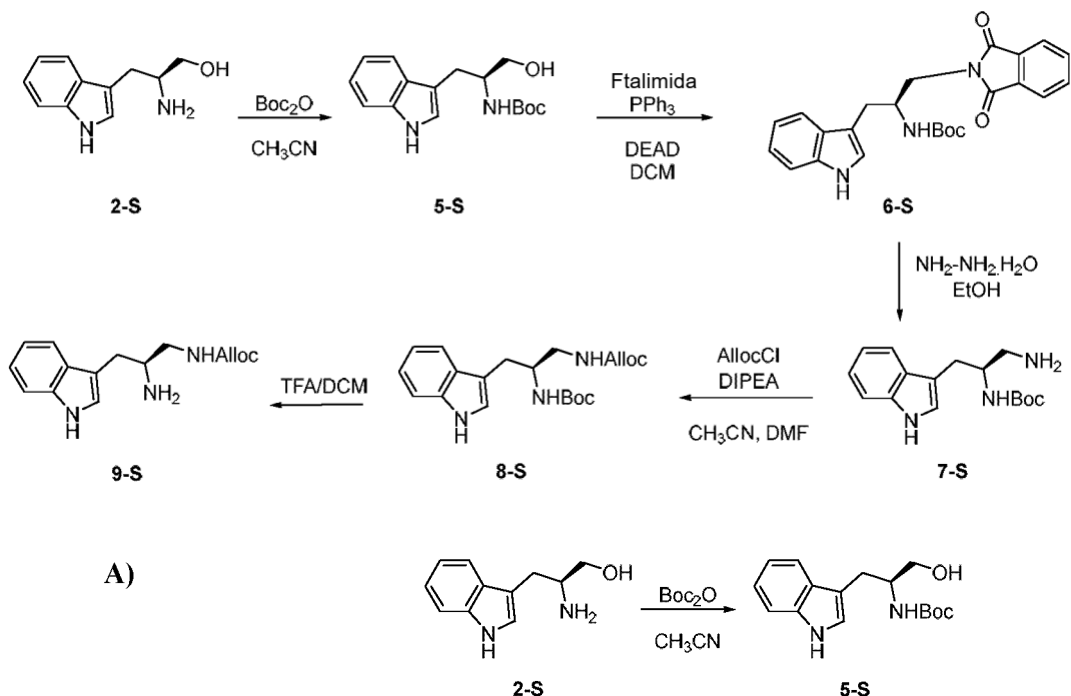
A una solución de **8-R** (1,30 g, 3,50 mmol) en CH_2Cl_2 (58 ml, 16,6 ml/mmol) se añadió ácido trifluoroacético (30 ml, 8,3 ml/mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 1,5 h, se concentró al vacío para dar **9-R** en bruto, que se usó en las etapas siguientes sin más purificación.

$F_r = 0,2$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,95 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,87 (ddt, $J = 16,4, 10,8, 5,6$ Hz, 1H), 5,34-5,13 (m, 2H), 4,50 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,62 (sa, 1H), 3,42 (dd, $J = 14,9, 3,9$ Hz, 1H), 3,36-3,20 (m, 1H), 3,11-3,00 (m, 2H).

ESI-MS m/z : 274,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 4. Síntesis de *N*-[(*S*)-(2-amino-3-(7*H*-indol-3-il)propil)]carbamato de alilo (**9-S**)



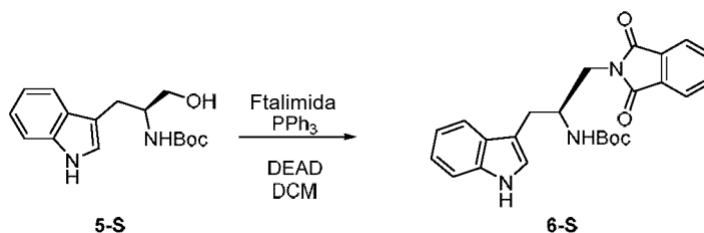
A una solución de L-triptofanol (**2-S**) (2,0 g, 10,4 mmol) en CH_3CN (42 ml, 4 ml/mmol) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,6 g, 20,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 3 h, se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, de 99:1 a 85:15) para proporcionar **5-S** (2,24 g, 73 %).

$F_r = 0,5$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,10 (s, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,23-7,11 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,70 (dd, $J = 11,0, 3,8$ Hz, 1H), 3,61 (dd, $J = 11,0, 5,5$ Hz, 1H), 3,00 (d, J

= 6,7 Hz, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,42 (s, 9H).

B)



5

A una solución de **5-S** (1,2 g, 4,13 mmol) en CH_2Cl_2 (24,8 ml, 6 ml/mmol) se le añadió ftalimida (1,33 g, 9,1 mmol), trifenilfosfina (2,4 g, 9,1 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de azodicarboxilato de dietilo (3 ml, 10,32 mmol) en CH_2Cl_2 (12,4 ml, 3 ml/mmol) durante 15 min. La reacción se agitó a 23 °C durante 16 h, se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, de 99:1 a 85:15) para proporcionar **6-S** (2,8 g, >100 %).

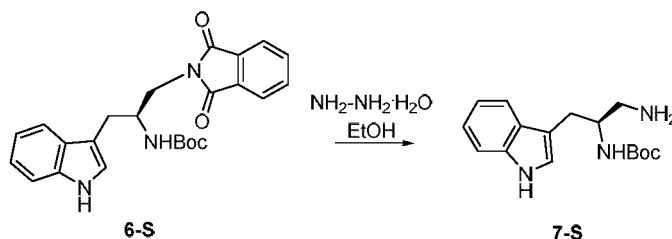
10

$F_r = 0,7$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (s, 1H), 7,80 (dd, $J = 5,4, 3,1$ Hz, 2H), 7,66 (dd, $J = 5,6, 3,2$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,21-7,04 (m, 3H), 4,74 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,83 (dd, $J = 13,9, 3,7$ Hz, 1H), 3,72 (dd, $J = 13,9, 9,9$ Hz, 1H), 3,10-3,01 (m, 2H), 1,23 (s, 9H).

15

C)



A una solución de **6-S** (0,86 g, 2,07 mmol) en etanol (72 ml, 36 ml/mmol) se le añadió hidrazina monohidrato (10 ml, 207 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2,25 h, se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida ($\text{EtOAc}:\text{CH}_3\text{OH}$, de 100:1 a 50:50) para proporcionar **7-S** (1,0 g, 84 %).

20

$F_r = 0,2$ ($\text{EtOAc}:\text{CH}_3\text{OH}$, 6:4).

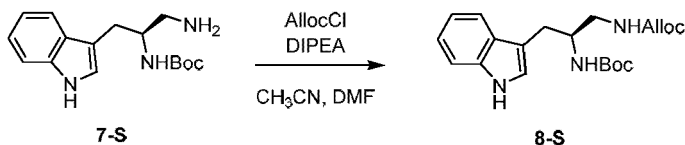
25

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,61 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,13-6,97 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,01-2,76 (m, 4H), 1,38 (s, 9H).

ESI-MS m/z : 290,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

D)



A una solución de **7-S** (0,95 g, 3,3 mmol) en CH_3CN (33 ml, 10 ml/mmol) y DMF (3,3 ml, 1 ml/mmol) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,6 mmol) y cloroformato de alilo (3,5 ml, 33 mmol). La reacción se agitó a 23 °C durante 20 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se añadió NH_4Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100) para proporcionar **8-S** (0,88 g, 73 %).

35

$F_r = 0,5$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

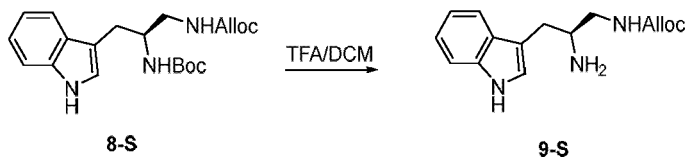
40

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,17 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,13 (dddd, $J = 27,8, 8,0, 7,0, 1,1$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,90 (ddt, $J = 17,3, 10,7, 5,6$ Hz, 1H), 5,31-5,18 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,59-4,52 (m, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,37 (dt, $J = 10,0, 4,7$ Hz, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,05-2,87 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

45

ESI-MS m/z : 274,3 (M-Boc+H)⁺.

E)



- 5 A una solución de **8-S** (0,875 g, 2,3 mmol) en CH₂Cl₂ (38 ml, 16,6 ml/mmol) se añadió ácido trifluoroacético (19 ml, 8,3 ml/mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 2 h, se concentró al vacío para dar **9-S** en bruto, que se usó en las etapas siguientes sin más purificación.

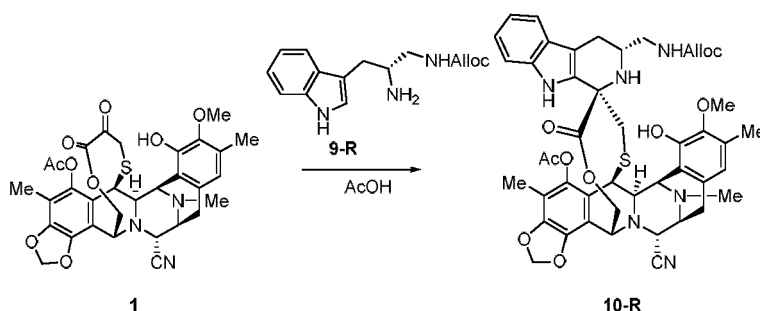
$F_r = 0,2$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

- 10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,56 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,94 (ddt, $J = 16,4, 10,8, 5,6$ Hz, 1H), 5,34-5,16 (m, 2H), 4,56 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,60 (sa, 1H), 3,43 (dd, $J = 14,9, 3,9$ Hz, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,14-2,99 (m, 2H).

- 15 ESI-MS m/z : 274,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

A)



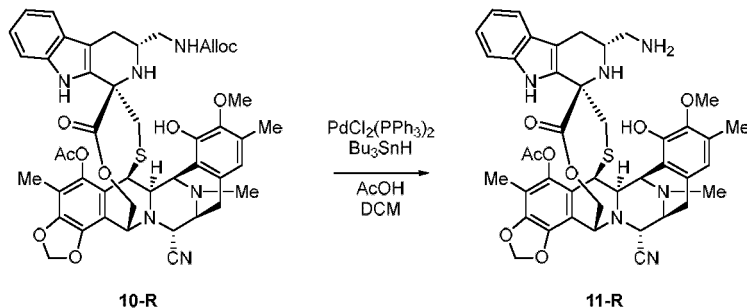
- 20 A una solución de **1** (1,45 g, 2,33 mmol) en ácido acético (58 ml, 0,08 M) se le añadió **9-R** (0,95 g, 3,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 h y después se evaporó el ácido acético. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, 1:1) dio el compuesto **10-R** (1,3 g, 64 %).

- 25 $F_r = 0,5$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,66 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,10 (ddd, $J = 8,3, 7,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,01 (td, $J = 7,5, 7,0, 1,0$ Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,23 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 5,99-5,89 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,44-5,21 (m, 2H), 5,14-4,99 (m, 2H), 4,63 (ddd, $J = 7,3, 4,4, 1,5$ Hz, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 4,29-4,26 (m, 1H), 4,21 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,19-4,13 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,56 (s, 1H), 3,48-3,43 (m, 3H), 3,27 (dt, $J = 13,2, 4,0$ Hz, 1H), 3,04-2,88 (m, 2H), 2,56 (dd, $J = 15,2, 3,8$ Hz, 1H), 2,49-2,35 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

- 35 ESI-MS m/z : 877,3 (M+H)⁺.

B)



- 40 A una solución de **10-R** (600 mg, 0,68 mmol) en CH₂Cl₂ (12 ml, 18 ml/mmol) se le añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (77 mg, 0,1 mmol) y ácido acético (0,4 ml, 6,8 mmol). Se añadió hidruro de tributilestano

(1,1 ml, 4,08 mmol) a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h y se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se diluyó con EtOAc, se añadió solución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100 y EtOAc:CH₃OH, de 100:1 a 1:100) para proporcionar

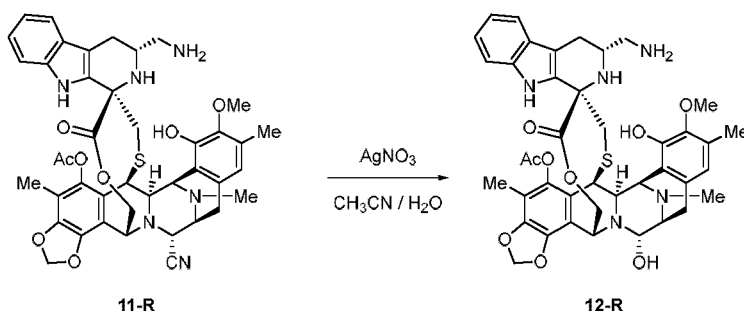
11-R (440 mg, 82 %).

$F_r = 0,5$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 1:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,64 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,11 (ddt, $J = 8,3, 7,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,03 (ddt, $J = 8,3, 7,0, 1,4$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,24 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,02 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,28 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,21 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,51-3,39 (m, 4H), 3,32-3,13 (m, 3H), 2,95 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 2,89-2,76 (m, 2H), 2,73-2,57 (m, 1H), 2,42 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

ESI-MS m/z : 793,2 (M+H)⁺.

C)



A una solución de **11-R** (850 mg, 1,07 mmol) en CH₃CN:H₂O (1,39:1, 70 ml, 0,015 M) se le añadió AgNO₃ (3,64 g, 21,4 mmol). Después de 17 h a 23 °C, la reacción se interrumpió con una mezcla 1:1 de soluciones acuosas saturadas de NaCl y NaHCO₃, se agitó durante 15 min, se diluyó con CH₂Cl₂, se agitó durante 5 min y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para dar **12-R** (553 mg, 66 %).

$F_r = 0,3$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

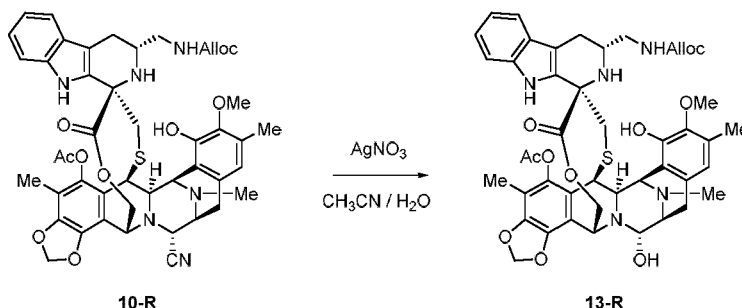
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,60 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,11 (ddt, $J = 8,3, 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,02 (ddt, $J = 8,3, 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,16 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,51 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,07 (dd, $J = 11,3, 2,2$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,52 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 2,99-2,78 (m, 4H), 2,66 (dd, $J = 14,9, 3,5$ Hz, 1H), 2,49-2,39 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,21-2,16 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, CD₃OD): δ 171,7, 169,4, 148,7, 145,9, 143,7, 141,4, 140,9, 136,9, 130,8, 130,0, 129,7, 126,0, 121,4, 121,0, 119,7, 119,1, 118,4, 117,5, 114,9, 110,8, 107,5, 106,4, 102,1, 91,3, 63,2, 60,0, 59,0, 58,6, 55,3, 54,6, 52,7, 52,4, 48,4, 45,8, 42,5, 40,2, 24,5, 23,2, 19,2, 15,0, 8,2.

ESI-MS m/z : 766,2 (M-H₂O+H)⁺.

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 766,2972 [M-H₂O+H]⁺ (Calc. para C₄₁H₄₄N₅O₈S⁺: 766,2905).

C')



A una solución de **10-R** (700 mg, 0,8 mmol) en CH₃CN:H₂O (1,39:1, 87,5 ml, 0,015 M) se le añadió AgNO₃ (2,66 g, 16 mmol). Después de 20 h a 23 °C, la mezcla de reacción se inactivó con una mezcla 1:1 de soluciones acuosas

saturadas de NaCl y NaHCO₃, se agitó durante 15 min, se diluyó con CH₂Cl₂, se agitó durante 5 min y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para dar **13-R** (438 mg, 63 %).

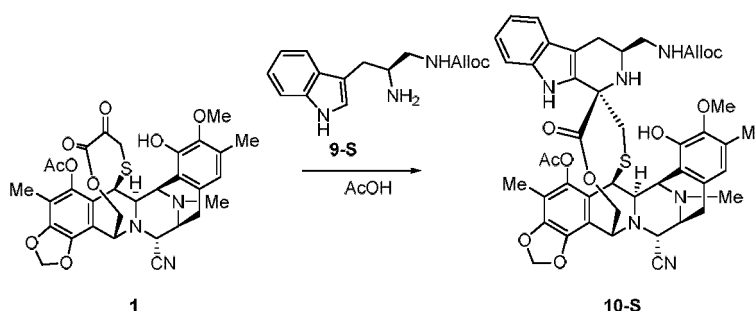
Fr = 0,40 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,64 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,32-7,20 (m, 1H), 7,11 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,05-5,90 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,75 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,40-5,07 (m, 4H), 4,88 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,68-4,50 (m, 3H), 4,28-4,13 (m, 1H), 4,08 (dt, *J* = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,68-3,40 (m, 4H), 3,37-3,19 (m, 2H), 2,98-2,79 (m, 2H), 2,59-2,36 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10-2,16 (m, 1H), 2,08 (s, 3H).

ESI-MS *m/z*: 850,3 (M-H₂O+H)⁺.

Ejemplo 6

A)



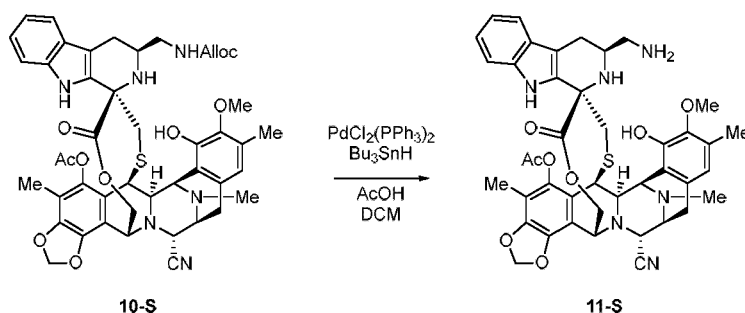
A una solución de **1** (955 mg, 1,5 mmol) en ácido acético (37,5 ml, 0,08 M) se le añadió **9-S** (627 mg, 2,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 h y después se evaporó el ácido acético. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, 1:1) dio el compuesto **10-S** (756 mg, 58 %).

F_r = 0,4 (Hexano:EtOAc, 1:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,10 (ddd, *J* = 8,3, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,01 (td, *J* = 7,5, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,23 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,07-5,93 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,41-5,19 (m, 2H), 5,1 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,66 (dt, *J* = 5,9, 1,3 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,33-4,20 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,46 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 3,22-3,13 (m, 1H), 3,11-2,88 (m, 4H), 2,66 (dd, *J* = 15,2, 4,2 Hz, 1H), 2,51 (dd, *J* = 15,3, 6,0 Hz, 1H), 2,43-2,32 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

ESI-MS *m/z*: 877,3 (M+H)⁺.

B)



A una solución de **10-S** (650 mg, 0,72 mmol) en CH₂Cl₂ (13,3 ml, 18 ml/mmol) se le añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (83 mg, 0,11 mmol) y ácido acético (0,42 ml, 7,4 mmol). Se añadió hidruro de tributilestaño (1,2 ml, 4,4 mmol) a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 0,5 h y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100 y EtOAc:CH₃OH, de 100:1 a 1:100) para proporcionar **11-S** (445 mg, 78 %).

F_r = 0,5 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 1:1).

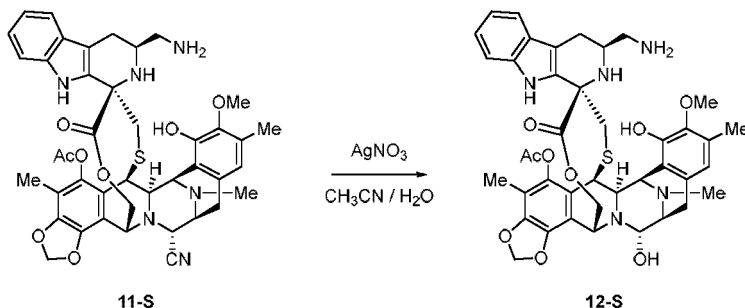
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (ddt, *J* = 8,3, 7,0, 1,4 Hz, 1H), 7,02 (ddt, *J* = 8,3, 7,0, 1,4 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,26 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,12 (d,

$J = 11,8$ Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,36-4,17 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,51-3,39 (m, 3H), 2,98-2,75 (m, 4H), 2,69-2,60 (m, 2H), 2,47 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,35-2,17 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

ESI-MS m/z : 793,3 (M+H)⁺.

5

C)



A una solución de **11-S** (435 mg, 0,55 mmol) en CH₃CN:H₂O (1,39:1,38,5 ml, 0,015 M) se le añadió AgNO₃ (1,84 g, 11 mmol). Después de 24 h a 23 °C, la reacción se interrumpió con una mezcla 1:1 de soluciones acuosas saturadas de NaCl y NaHCO₃, se agitó durante 15 min, se diluyó con CH₂Cl₂, se agitó durante 5 min y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para dar **12-S** (152 mg, 35 %).

10

$F_r = 0,2$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

15

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 7,34 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,04 (ddt, $J = 8,2, 7,0, 1,1$ Hz, 1H), 6,95 (ddt, $J = 8,2, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,31-6,25 (m, 1H), 6,15-6,05 (m, 1H), 5,31 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,40-4,19 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,64 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,44 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,03-2,85 (m, 4H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,59 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 2,52-2,39 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

20

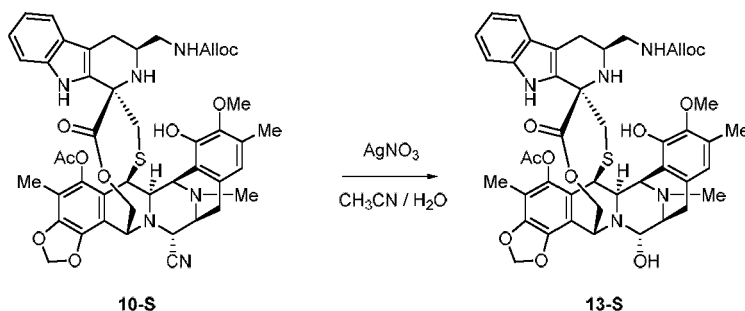
RMN ¹³C (126 MHz, CD₃OD): δ 171,4, 169,3, 148,6, 145,8, 143,5, 141,2, 140,8, 136,5, 131,2, 130,3, 129,5, 126,3, 121,6, 121,2, 119,8, 119,4, 118,6, 117,5, 114,9, 111,0, 107,5, 107,4, 102,2, 91,1, 63,5, 60,5, 59,2, 58,5, 55,3, 54,7, 53,4, 52,7, 48,6, 44,7, 42,7, 39,9, 24,3, 23,4, 19,2, 15,1, 8,2.

25

ESI-MS m/z : 766,2 (M-H₂O+H)⁺.

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 766,2958 [M-H₂O+H]⁺ (Calc. para C₄₁H₄₄N₅O₈S: 766,2905).

C')



30

A una solución de **10-S** (5 mg, 0,006 mmol) en CH₃CN:H₂O (1,39:1, 0,5 ml, 0,015 M) se le añadió AgNO₃ (29 mg, 0,17 mmol). Después de 20 h a 23 °C, la mezcla de reacción se inactivó con una mezcla 1:1 de soluciones acuosas saturadas de NaCl y NaHCO₃, se agitó durante 15 min, se diluyó con CH₂Cl₂, se agitó durante 5 min y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para dar **13-S** (5 mg, 100 %).

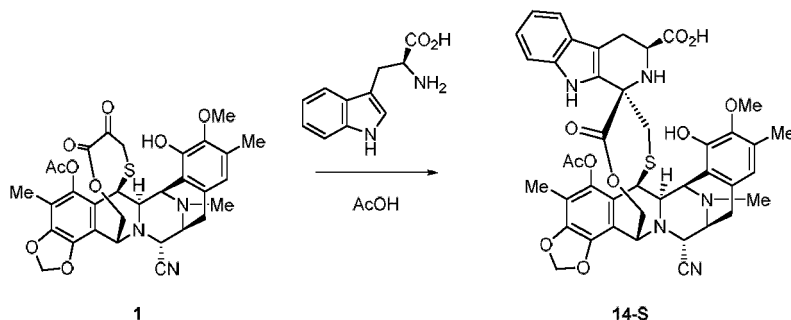
35

$F_r = 0,40$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,32-7,20 (m, 1H), 7,12 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,08-5,97 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,42-5,19 (m, 4H), 4,88 (s, 1H), 4,69-4,65 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,28-4,13 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,68-3,40 (m, 2H), 3,24-3,15 (m, 2H), 3,08-2,90 (m, 2H), 2,73-2,57 (m, 2H), 2,53-2,37 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10-2,16 (m, 1H), 2,03 (s, 3H). ESI-MS m/z : 850,3 (M-H₂O+H)⁺.

45

Ejemplo de referencia 7. Síntesis de los compuestos de referencia 14-S y 15-S**A)**

5

A una solución de **1** (50 mg, 0,08 mmol) en ácido acético (1 ml, 0,08 M) se añadió L-triptófano (50 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 17 h y después se evaporó el ácido acético. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 80:20) dio el compuesto **14-S** (58 mg, 90 %).

10

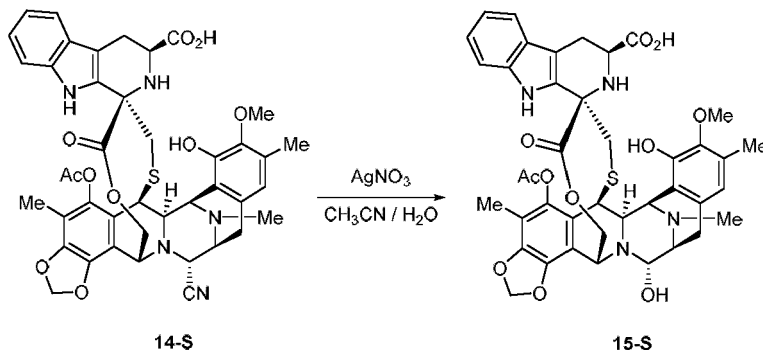
$F_r = 0,20$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 10:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,13 (ddd, $J = 8,2, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,04 (td, $J = 7,5, 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,24 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,35 (dd, $J = 11,7, 2,1$ Hz, 1H), 4,28 (dd, $J = 5,2, 1,6$ Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,52-3,41 (m, 4H), 3,07-2,88 (m, 2H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,42-2,21 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

15

ESI-MS m/z : 808,6 (M+H)⁺.

20

B)

A una solución de **14-S** (52 mg, 0,066 mmol) en CH₃CN:H₂O (2:1, 4,5 ml, 0,015 M) se le añadió AgNO₃ (164 mg, 1,45 mmol). Después de 20 h a 23 °C, se añadió una mezcla 1:1 de soluciones acuosas saturadas de NaCl y NaHCO₃, se agitó durante 15 min, se diluyó con CH₂Cl₂, se agitó durante 30 min y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 70:30) para proporcionar **15-S** (18 mg, 35 %).

25

$F_r = 0,15$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

30

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,76 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,23 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,28 (dd, $J = 11,4, 2,0$ Hz, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,58 (s, 1H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,03 (dd, $J = 15,8, 5,2$ Hz, 1H), 2,91-2,82 (m, 3H), 2,44 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

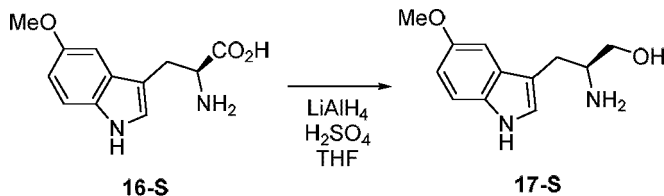
35

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 173,7, 171,2, 168,7, 147,5, 145,7, 142,8, 141,2, 140,8, 135,6, 129,8, 126,3, 122,8, 121,5, 121,2, 119,9, 118,6, 117,7, 115,0, 111,1, 101,9, 81,5, 66,8, 62,9, 60,4, 57,9, 55,8, 55,1, 52,3, 42,3, 41,3, 38,3, 31,9, 29,4, 28,9, 24,5, 24,0, 23,8, 22,7, 20,5, 16,0, 9,7.

40

ESI-MS m/z : 781,6 (M-H₂O+H)⁺.

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 781,2610 [M-H₂O+H]⁺ (Calc. para C₄₁H₄₁N₄O₁₀S: 781,2538).

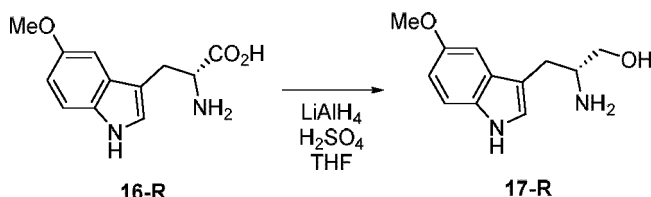
Ejemplo 8.**A) Síntesis de (S)-5-metoxi-triptofanol (**17-S**)**

A una solución de LiAlH_4 (23,4 ml, 1,0 M en THF, 23,4 mmol) a -40°C se le añadió cuidadosamente H_2SO_4 (0,31 ml, 5,57 mmol) y una suspensión de 5-metoxi-L-triptófano (**16-S**) (1,0 g, 4,26 mmol, Chem-Impex) en THF (13,4 ml, 0,3 M). La mezcla de reacción se dejó evolucionar a 23°C , se calentó durante 3 h a 80°C y 18 h a 23°C . La mezcla de reacción enfriada a -21°C se inactivó cuidadosamente con NaOH 2 N hasta pH básico. Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de Celite® y se lavó con CH_3OH . El producto en bruto se concentró al vacío para dar **17-S** en forma de un producto en bruto que se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

$F_r = 0,2$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 4:1).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,19 (dt, $J = 8,8, 0,7$ Hz, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,72 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,63-3,48 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 1H), 3,17-3,06 (m, 1H), 2,86 (ddt, $J = 14,3, 6,1, 0,8$ Hz, 1H), 2,66 (dd, $J = 14,3, 7,5$ Hz, 1H).

ESI-MS m/z : 221,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

B) Síntesis de (R)-5-metoxi-triptofanol (17-R**)**

A una solución de LiAlH_4 (11,7 ml, 1,0 M en THF, 11,7 mmol) a -40°C se le añadió cuidadosamente H_2SO_4 (0,31 ml, 5,75 mmol) y una suspensión de 5-metoxi-D-triptófano (**16-R**) (0,5 g, 2,13 mmol, Aldrich) en THF (6,7 ml, 0,3 M). La mezcla de reacción se dejó evolucionar a 23°C , se calentó durante 3,5 h a 80°C y 18 h a 23°C . La mezcla de reacción enfriada a -21°C se inactivó cuidadosamente con NaOH 2 N hasta pH básico. Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de Celite® y se lavó con CH_3OH . El producto en bruto se concentró al vacío para dar **17-R** en forma de un producto en bruto que se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

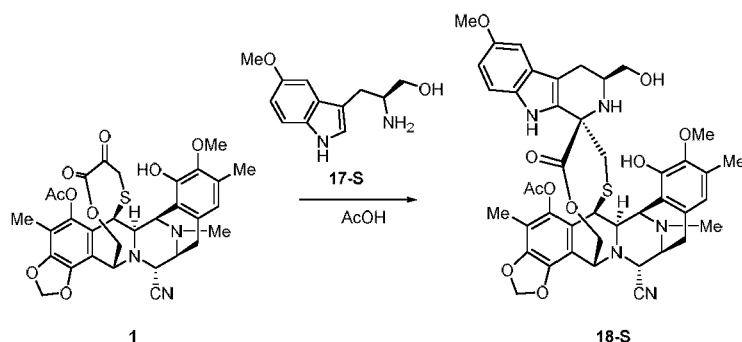
$F_r = 0,2$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 4:1).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,20 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,06-6,96 (m, 2H), 6,71 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,37 (dd, $J = 10,8, 7,0$ Hz, 1H), 3,09 (s a, 1H), 2,82 (dd, $J = 14,3, 5,9$ Hz, 1H), 2,62 (dd, $J = 14,4, 7,6$ Hz, 1H).

ESI-MS m/z : 221,6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo de referencia 9

A)



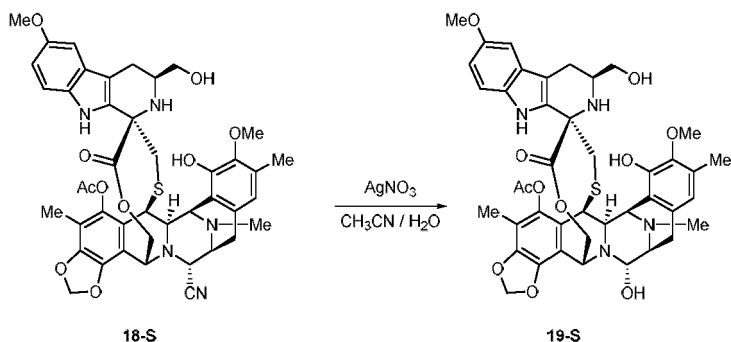
A una solución de **1** (530 mg, 0,85 mmol) en ácido acético (10,6 ml, 0,08 M) se le añadió **17-S** (469 mg, 2,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 h y después se evaporó el ácido acético. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, 1:1) dio el compuesto **18-S** (420 mg, 60 %).

$F_r = 0,3$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,21 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,49-4,29 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,47 (t, $J = 5,8$ Hz, 3H), 3,37 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,01-2,81 (m, 2H), 2,75 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,66 (dd, $J = 15,1, 4,1$ Hz, 1H), 2,55-2,35 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

ESI-MS m/z : 824,3 (M+H)⁺.

B)



A una solución de **18-S** (420 mg, 0,519 mmol) en CH₃CN:H₂O (1,39:1, 36 ml, 0,015 M) se le añadió AgNO₃ (2,60 g, 15,3 mmol). Después de 3 h a 23 °C, la mezcla de reacción se inactivó con una mezcla 1:1 de soluciones acuosas saturadas de NaCl y NaHCO₃, se agitó durante 15 min, se diluyó con CH₂Cl₂, se agitó durante 5 min y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para obtener **19-S** (250 mg, 60 %).

$F_r = 0,45$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 7,15 (dd, $J = 8,9, 0,6$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 2,4, 0,6$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,27 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,08 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,30 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,34 (dd, $J = 11,4, 2,0$ Hz, 1H), 4,31-4,27 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,42 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,93-2,73 (m, 3H), 2,68 (dd, $J = 15,1, 4,2$ Hz, 1H), 2,54 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 2,42 (dd, $J = 15,1, 10,1$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

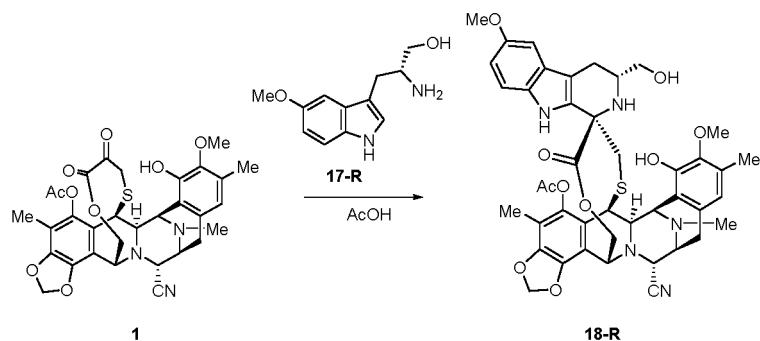
RMN ¹³C (126 MHz, CD₃OD): δ 172,7, 170,8, 155,1, 149,9, 147,2, 145,0, 142,6, 142,2, 133,1, 132,4, 132,1, 131,3, 128,1, 122,5, 121,6, 120,3, 116,4, 113,0, 112,9, 111,4, 109,0, 103,6, 100,8, 92,5, 66,6, 65,0, 61,7, 60,4, 59,9, 56,7, 56,1, 54,8, 54,1, 51,7, 44,1, 41,3, 30,7, 25,4, 24,7, 20,6, 16,3, 9,5.

ESI-MS m/z : 798,1 (M-H₂O+H)⁺.

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 797,2899 [M-H₂O+H]⁺ (Calc. para C₄₂H₄₅N₄O₁₀S 797,2851).

Ejemplo de referencia 10

A)

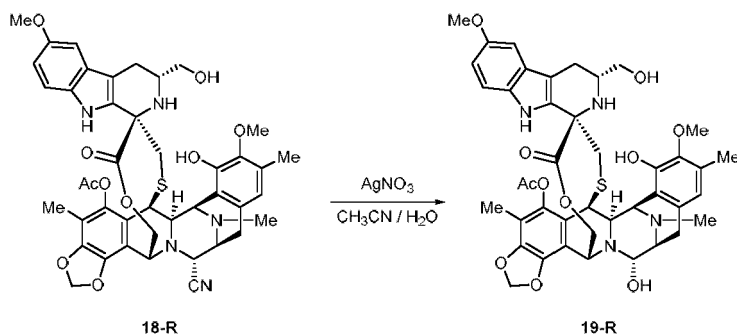


A una solución de **1** (311 mg, 0,50 mmol) en ácido acético (6,25 ml, 0,08 M) se le añadió **17-R** (220 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 h y después se evaporó el ácido acético. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, 1:1) dio el compuesto **18-R** (280 mg, 68 %).

F_r = 0,3 (Hexano:EtOAc, 1:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,53 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,04 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,28 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,24-4,09 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,64 (s, 1H), 3,47-3,40 (m, 3H), 3,01-2,90 (m, 2H), 2,53 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). ESI-MS *m/z*: 824,3 (M+H)⁺.

B)



A una solución de **18-R** (330 mg, 0,40 mmol) en CH₃CN:H₂O (1,39:1, 28 ml, 0,015 M) se le añadió AgNO₃ (2,04 g, 12,0 mmol). Después de 3 h a 23 °C, la reacción se interrumpió con una mezcla 1:1 de soluciones acuosas saturadas de NaCl y NaHCO₃, se agitó durante 15 min, se diluyó con CH₂Cl₂, se agitó durante 5 min y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para obtener **19-R** (224 mg, 69 %).

F_r = 0,44 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 7,14 (dd, *J* = 8,8, 0,5 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,26 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,21 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,68-4,55 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 2H), 4,12 (dd, *J* = 11,5, 2,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,57-3,45 (m, 3H), 3,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,97-2,83 (m, 3H), 2,73 (dd, *J* = 15,0, 3,4 Hz, 1H), 2,69 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,20 (dd, *J* = 15,1, 10,4 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,11-2,08 (m, 1H), 2,05 (s, 3H).

RMN ¹³C (126 MHz, CD₃OD): δ 173,0, 170,8, 155,0, 149,8, 147,3, 145,0, 142,8, 142,3, 133,5, 133,1, 132,2, 132,1, 131,1, 130,5, 127,8, 122,5, 121,7, 120,0, 116,4, 113,5, 112,9, 111,4, 110,2, 103,5, 100,9, 92,6, 66,8, 64,5, 61,3, 60,4, 60,0, 56,8, 56,1, 55,9, 54,1, 44,1, 41,3, 25,6, 24,5, 20,6, 16,2, 9,6.

ESI-MS *m/z*: 797,4 (M-H₂O+H)⁺.

(+)-HR-ESI-TOF-MS *m/z*: 797,2896 [M-H₂O+H]⁺ (Calc. para C₄₂H₄₅N₄O₁₀S 797,2851).

Ejemplo 11. Síntesis de *M*-[(*S*)-2-amino-3-(5-metoxi-7*H*-indol-3-il)propil]carbamato de alilo (**24-S**)



- $$F_r = 0,6 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{:CH}_3\text{OH, 9:1).}$$

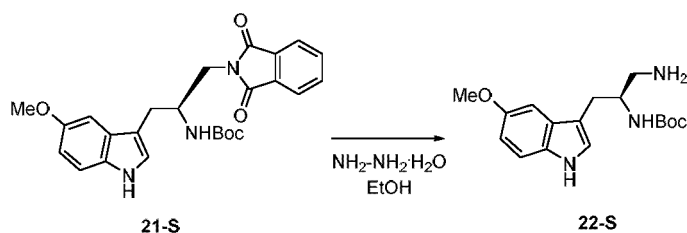
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,73-3,58 (m, 2H), 2,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H).

- A una solución de **20-S** (4,5 g, 14 mmol) en CH₂Cl₂ (84 ml, 6 ml/mmol) se le añadió ftalimida (4,5 g, 30,9 mmol), trifenilfosfina (8,1 g, 30,9 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución del 40 % de azodicarboxilato de dietilo en CH₂Cl₂ (10,4 ml, 35 mmol) durante 15 min. La reacción se agitó a 23 °C durante 18 h, se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, de 99:1 a 85:15) para producir **21-S** (5,8 g, 92 %).

$F_r = 0,55$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,48 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 5,5, 3,1 Hz, 2H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 18,5, 2,4 Hz, 2H), 6,81 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H); 4,39 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83-3,66 (m, 2H), 2,98 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,20 (s, 9H).

C)

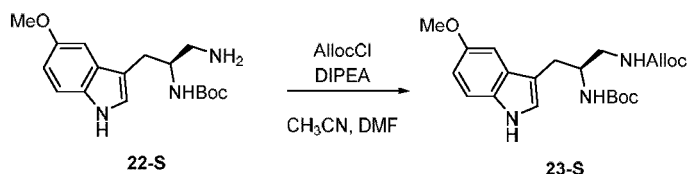


A una solución de **21-S** (6,29 g, 14 mmol) en etanol (420 ml, 30 ml/mmol) se le añadió hidrazina monohidrato (61,1 ml, 1260 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h, se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 100:1 a 50:50) proporciona **22-S** (4,2 g, 95 %).

$F_r = 0,1$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 8:2).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,76 (dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,06-2,82 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

D)

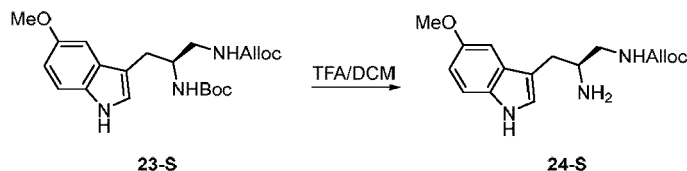


A una solución de **22-S** (4,0 g, 12,52 mmol) en CH₃CN (125 ml, 10 ml/mmol) y DMF (12 ml, 1 ml/mmol) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,8 ml, 10 mmol) y clorocarbonato de alilo (13,3 ml, 125 mmol). La reacción se agitó a 23 °C durante 5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se añadió NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100) para obtener **23-S** (2,65 g, 52 %).

$F_r = 0,5$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (s, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 6,85 (dd, $J = 8,9$, 2,4 Hz, 1H), 5,97-5,82 (m, 1H), 5,33-5,24 (m, 1H), 5,19 (dt, $J = 10,4$, 1,3 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,37 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,89 (dd, $J = 14,5$, 7,0 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H).

E)



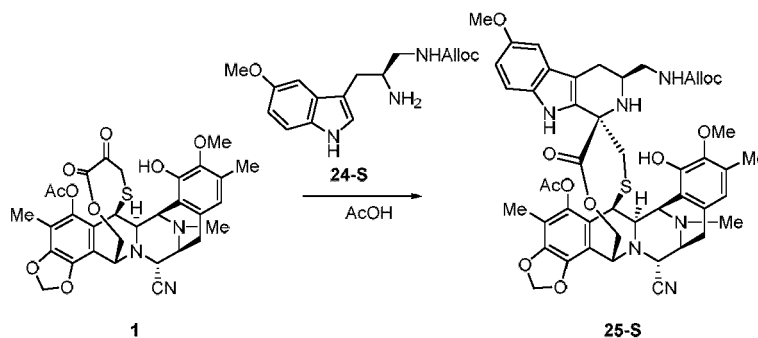
A una solución de **23-S** (2,60 g, 6,44 mmol) en CH₂Cl₂ (106 ml, 16,6 ml/mmol) se añadió ácido trifluoroacético (54 ml, 8,3 ml/mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 1,5 h, se concentró al vacío para proporcionar **24-S** (3,9 g, 100 %).

$F_r = 0,1$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,27 (s, 1H), 7,25 (dd, $J = 9,0$, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,96 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 9,0$, 2,4 Hz, 1H), 5,81 (ddt, $J = 16,3$, 10,9, 5,7 Hz, 1H), 5,23 (dd, $J = 19,3$, 13,6 Hz, 2H), 4,49 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,81-3,55 (m, 1H), 3,62-3,39 (m, 2H), 3,08 (cd, $J = 15,1$, 7,3 Hz, 2H).

Ejemplo 12

A)



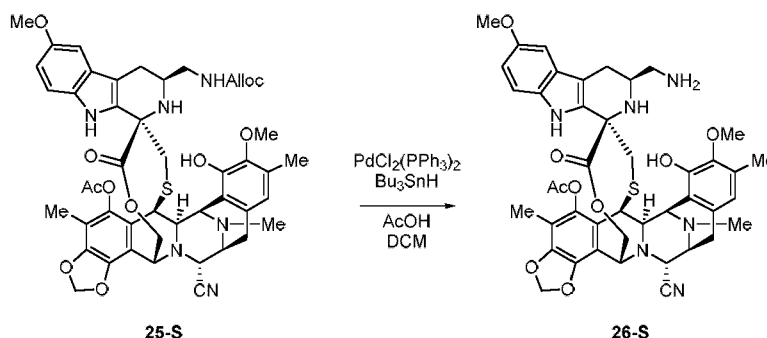
A una solución de **1** (120 mg, 0,19 mmol) en ácido acético (6 ml, 0,08 M) se le añadió **24-S** (117 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 18 h y después se evaporó el ácido acético. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, 1:1) dio el compuesto **25-S** (95 mg, 54 %).

$F_r = 0,4$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,64 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,02-5,93 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,38 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 5,26 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 5,11 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,33-4,19 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,10-2,90 (m, 3H), 2,68-2,45 (m, 2H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,04 (s, 2H).

ESI-MS m/z : 907,1 (M+H)⁺.

B)



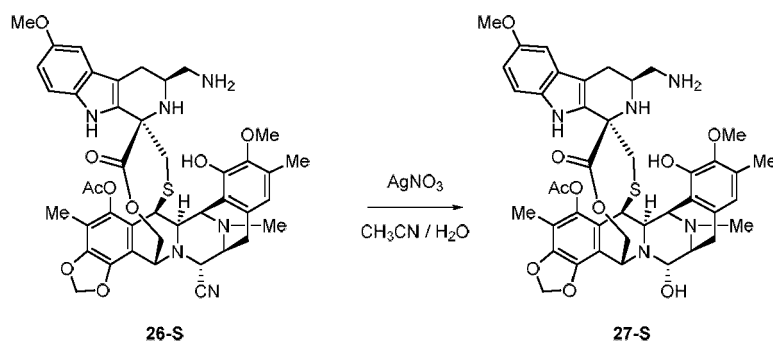
A una solución de **25-S** (90 mg, 0,1 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml, 18 ml/mmol) se le añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (12 mg, 0,1 mmol) y ácido acético (0,056 ml, 0,99 mmol). Se añadió hidruro de tributilestano (0,16 ml, 0,60 mmol) a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100 y EtOAc:CH₃OH, de 100:1 a 1:100) para proporcionar **26-S** (75 mg, 92 %).

$F_r = 0,25$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 1:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,62 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,81-6,76 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,25 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,36-4,24 (m, 2H), 4,20 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,44 (dd, $J = 22,0, 7,1$ Hz, 2H), 3,08-2,78 (m, 4H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,41-2,22 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

ESI-MS m/z : 823,3 (M+H)⁺.

C)



A una solución de **26-S** (70 mg, 0,085 mmol) en CH₃CN:H₂O (1,39: 1, 6 ml, 0,015 M) se le añadió AgNO₃ (335 mg, 1,7 mmol). Después de 18 h a 23 °C, la reacción se interrumpió con una mezcla 1:1 de soluciones acuosas saturadas de NaCl y NaHCO₃, se agitó durante 15 min, se diluyó con CH₂Cl₂, se agitó durante 5 min y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para dar **27-S** (23 mg, 33 %).

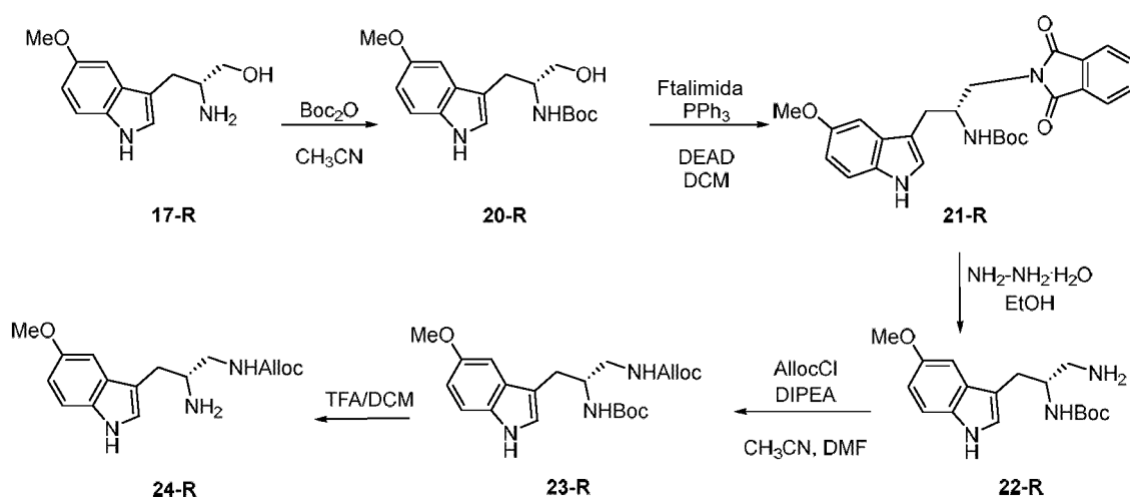
$F_r = 0,2$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,62 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,22 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,58-4,42 (m, 3H), 4,29-4,10 (m, 2H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,53-3,48 (m, 2H), 3,22 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,12 (s, 1H), 3,02 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,89-2,64 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,42-2,34 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ 172,1, 168,7, 154,0, 147,6, 145,6, 143,0, 141,2, 140,8, 131,6, 130,6, 129,6, 127,1, 121,8, 120,9, 118,4, 115,2, 112,5, 111,8, 101,8, 100,2, 81,5, 62,6, 60,6, 58,0, 57,8, 56,0, 55,8, 55,0, 42,3, 41,4, 31,9, 29,7, 27,8, 26,9, 25,6, 24,0, 22,7, 20,5, 16,0, 14,1, 13,6, 9,7.

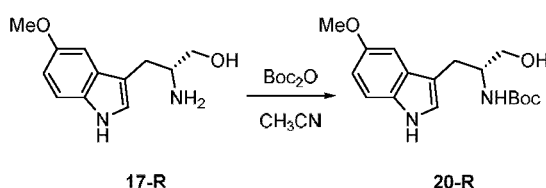
ESI-MS m/z : 796,3 (M-H₂O+H)⁺.

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 796,3062 [M-H₂O+H]⁺ (Calc. para C₄₂H₄₆N₅O₉S 796,3011).

Ejemplo 13. Síntesis de *M*-[(*R*)-2-amino-3-(5-metoxi-7*H*-indol-3-il)propil]carbamato de alilo (**24-R**)



A)



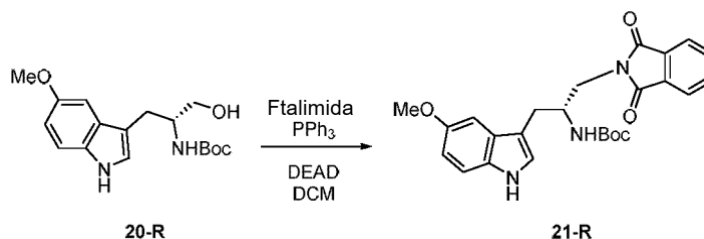
A una solución de **17-R** (2,35 g, 10,7 mmol) en CH₃CN (43 ml, 4 ml/mmol) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo

(4,67 g, 21,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 2,5 h, se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) proporcionó **20-R** (1,7 g, 50 %).

$F_r = 0,6$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,69 (td, $J = 9,2, 7,5, 5,3$ Hz, 1H), 3,61 (dd, $J = 10,9, 5,6$ Hz, 1H), 2,95 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,42 (s, 9H).

B)

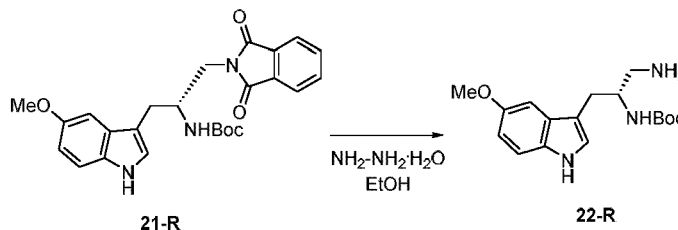


A una solución de **20-R** (1,7 g, 5,3 mmol) en CH₂Cl₂ (32 ml, 6 ml/mmol) se le añadió ftalimida (1,72 g, 11,7 mmol), trifenilfosfina (3,06 g, 11,7 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución del 40 % de azodicarboxilato de dietilo en CH₂Cl₂ (4,0 ml, 13,2 mmol) durante 15 min. La reacción se agitó a 23 °C durante 16 h, se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, de 99:1 a 85:15) para proporcionar **21-R** (2,0 g, 84 %).

$F_r = 0,45$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (s, 1H), 7,80 (dd, $J = 5,4, 3,0$ Hz, 2H), 7,67 (dd, $J = 5,4, 3,0$ Hz, 2H), 7,30-7,12 (m, 2H), 7,08 (dd, $J = 15,2, 2,4$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,43 (c, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,83-3,68 (m, 2H), 3,01 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 1,22 (s, 9H).

C)

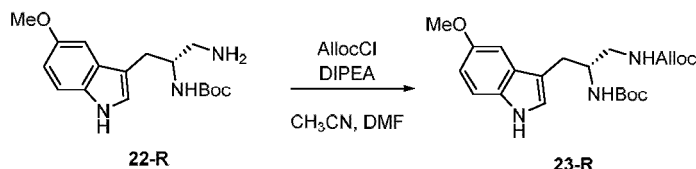


A una solución de **21-R** (2,0 g, 4,45 mmol) en etanol (133 ml, 30 ml/mmol) se le añadió hidrazina monohidrato (21,6 ml, 445 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h, se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 100:1 a 50:50) para proporcionar **22-R** (1,15 g, 81 %).

$F_r = 0,1$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 8:2).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,75 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 3,95 (ddd, $J = 10,7, 8,7, 5,4$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,98-2,79 (m, 3H), 2,75 (dd, $J = 13,1, 9,4$ Hz, 1H), 1,37 (s, 9H).

D)

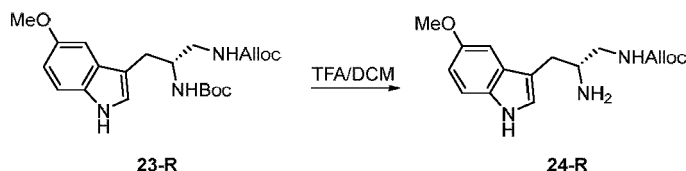


A una solución de **22-R** (1,1 g, 3,4 mmol) en CH₃CN (34 ml, 10 ml/mmol) y DMF (3,4 ml, 1 ml/mmol) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,7 mmol) y clorocarbonato de alilo (3,7 ml, 34 mmol). La reacción se agitó a 23 °C durante 19 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se añadió NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100) para proporcionar **23-R** (0,95 g, 69 %).

$F_r = 0,5$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,55 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,98-6,87 (m, 1H), 6,82 (dt, $J = 8,8$, 1,8 Hz, 1H), 5,96-5,81 (m, 1H), 5,37-5,22 (m, 2H), 5,22-5,14 (m, 1H), 5,02-4,97 (m, 1H), 4,60-4,47 (m, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,31 (s, 1H), 3,19 (s, 1H), 2,88 (td, $J = 14,5$, 13,3, 5,9 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

E)



5

A una solución de **23-R** (0,94 g, 2,3 mmol) en CH_2Cl_2 (39 ml, 16,6 ml/mmol) se añadió ácido trifluoroacético (19 ml, 8,3 ml/mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 1,5 h, se concentró al vacío para proporcionar **24-R** (0,72 g, 100 %).

10

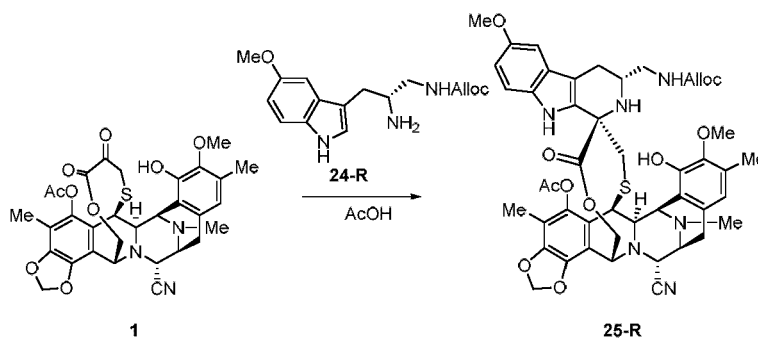
$F_r = 0,1$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,27 (d, $J = 8,8$, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (ddd, $J = 8,8$, 2,4, 0,9 Hz, 1H), 5,95 (ddt, $J = 16,4$, 10,8, 5,5 Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,60-4,53 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,59 (dt, $J = 11,4$, 5,5 Hz, 1H), 3,47-3,30 (m, 2H), 3,13-2,94 (m, 2H).

15

Ejemplo 14

A)



20

A una solución de **1** (0,71 g, 1,14 mmol) en ácido acético (45 ml, 0,08 M) se le añadió **24-R** (0,54 mg, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 7 h y después se evaporó el ácido acético. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, 1:1) dio el compuesto **25-R** (670 mg, 65 %).

25

$F_r = 0,4$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

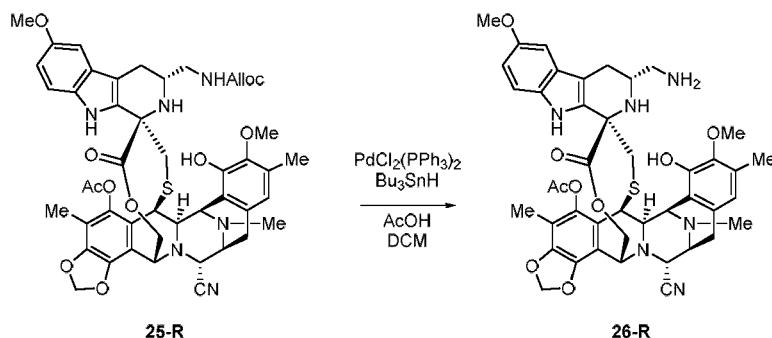
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,52 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,83-6,73 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,23 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,05-5,89 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,44-5,30 (m, 1H), 5,25 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 5,13-4,99 (m, 2H), 4,71-4,59 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,30-4,07 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,61-3,53 (m, 1H); 3,48-3,41 (m, 3H), 3,26 (dt, $J = 13,3$, 3,8 Hz, 1H), 3,04-2,88 (m, 2H), 2,52 (dd, $J = 14,9$, 3,7 Hz, 1H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,12-2,02 (m, 1H), 2,09 (s, 3H).

30

ESI-MS m/z : 907,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

35

B)



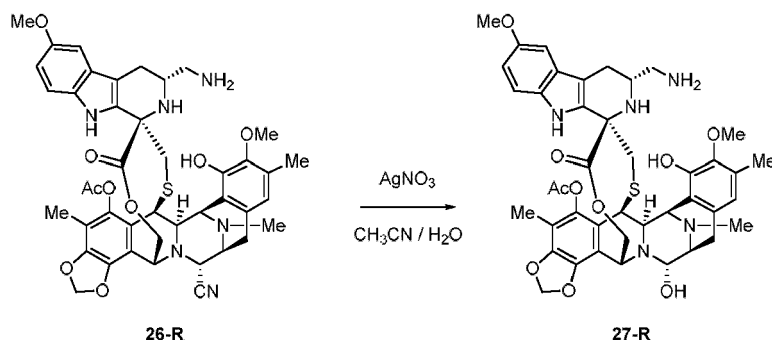
A una solución de **25-R** (745 mg, 0,82 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml, 18 ml/mmol) se le añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (92 mg, 0,1 mmol) y ácido acético (0,47 ml, 8,2 mmol). Se añadió hidruro de tributilestaño (1,33 ml, 4,9 mmol) a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,75 h y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100 y EtOAc: CH_3OH , de 100:1 a 1:100) para proporcionar **26-R** (680 mg, >100 %).

$F_r = 0,25$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 1:1).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,57 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,85-6,72 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,21 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,00 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,05-4,97 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,31-4,09 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,50-3,40 (m, 3H), 3,24 (dc, $J = 9,9, 5,3$ Hz, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,91-2,75 (m, 2H), 2,62 (dd, $J = 14,8, 3,6$ Hz, 1H), 2,43-2,28 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

ESI-MS m/z : 823,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

C)



A una solución de **26-R** (660 mg, 0,80 mmol) en $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 56 ml, 0,015 M) se le añadió AgNO_3 (2,70 g, 16,0 mmol). Después de 16,5 h a 23 °C, la reacción se interrumpió con una mezcla 1:1 de soluciones acuosas saturadas de NaCl y NaHCO_3 , se agitó durante 15 min, se diluyó con CH_2Cl_2 , se agitó durante 5 min y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH_2Cl_2 : CH_3OH , de 99:1 a 85:15) para dar **27-R** (271 mg, 42 %).

$F_r = 0,1$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,46 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,72 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,20 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,99 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,15 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,17 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,07 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,55-3,43 (m, 2H), 3,32-3,20 (m, 2H), 3,01-2,82 (m, 4H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,30-2,19 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

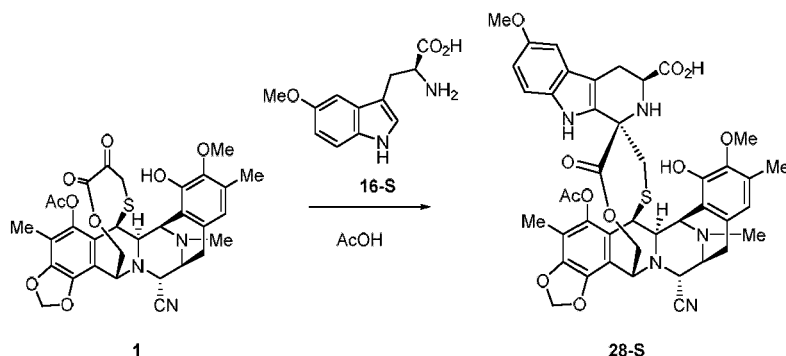
RMN ^{13}C (101 MHz, CD_3OD): δ 171,7, 171,3, 153,8, 153,3, 148,0, 147,6, 145,4, 145,4, 143,1, 141,3, 140,7, 131,6, 131,4, 131,2, 129,3, 126,8, 121,6, 120,9, 118,3, 115,6, 112,2, 111,8, 101,8, 100,2, 81,7, 63,5, 63,1, 61,7, 58,0, 57,8, 56,1, 55,8, 55,0, 42,2, 42,1, 41,4, 41,0, 25,1, 23,8, 20,5, 16,0, 9,7.

ESI-MS m/z : 796,3 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$.

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 796,3045 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ (Calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ 796,3011).

Ejemplo de referencia 15. Síntesis de los compuestos de referencia **28-S** y **29-S**.

A)



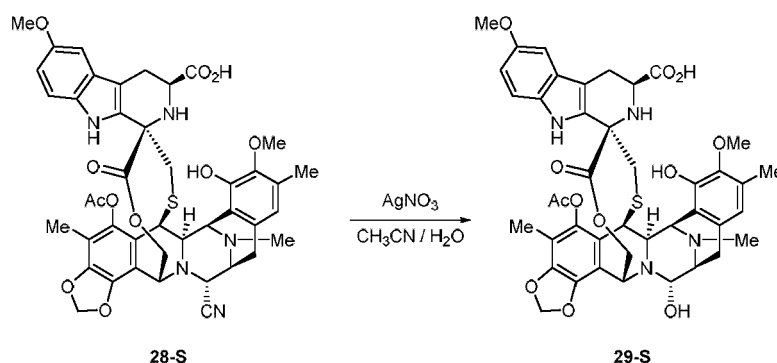
A una solución de **1** (450 mg, 0,72 mmol) en ácido acético (9 ml, 0,08 M) se le añadió **16-S** (675 mg, 2,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 52 °C durante 3 h y después se evaporó el ácido acético. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 80:20) dio el compuesto **28-S** (400 mg, 66 %).

$F_r = 0,35$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 10:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,65 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,85-6,76 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,25 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,35 (dd, $J = 11,7, 2,0$ Hz, 1H), 4,29 (dd, $J = 5,2, 1,6$ Hz, 1H), 4,22 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,52-3,43 (m, 3H), 3,02-2,81 (m, 4H), 2,41-2,31 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

ESI-MS m/z : 838,6 (M+H)⁺.

B)



A una solución de **28-S** (400 mg, 0,48 mmol) en CH₃CN:H₂O (2:1, 33 ml, 0,015 M) se le añadió AgNO₃ (1,20 g, 7,16 mmol). Después de 16 h a 23 °C, se añadió una mezcla 1:1 de soluciones acuosas saturadas de NaCl y NaHCO₃, se agitó durante 15 min, se diluyó con CH₂Cl₂, se agitó durante 30 min y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 70:30) para proporcionar **29-S** (179 mg, 45 %).

$F_r = 0,25$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 7,17 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,29 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,38 (dd, $J = 11,7, 2,1$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,16-2,91 (m, 5H), 2,71 (dd, $J = 15,3, 11,4$ Hz, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

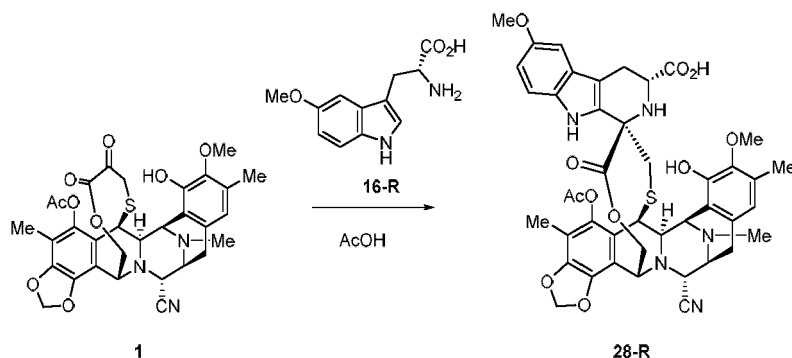
RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ 171,3, 170,6, 155,2, 149,8, 147,5, 145,4, 142,8, 142,4, 133,0, 131,8, 130,0, 128,0, 122,2, 121,8, 115,5, 113,9, 113,3, 113,2, 111,4, 109,1, 103,8, 100,9, 91,6, 65,4, 61,9, 60,3, 59,4, 57,1, 56,4, 56,2, 55,2, 53,4, 43,7, 40,8, 38,3, 30,7, 26,4, 24,7, 20,4, 16,5, 9,6.

ESI-MS m/z : 811,3 (M-H₂O+H)⁺.

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 811,2682 [M-H₂O+H]⁺ (Calc. para C₄₂H₄₃N₄O₁₁S 811,2644).

Ejemplo de referencia 16. Síntesis de los compuestos de referencia **28-R** y **29-R**

A)



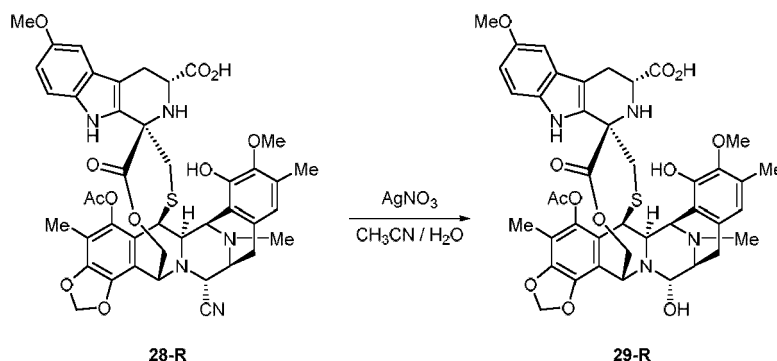
A una solución de **1** (50 mg, 0,08 mmol) en ácido acético (1 ml, 0,08 M) se le añadió **16-R** (66 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h y después se evaporó el ácido acético. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (CH_2Cl_2 : CH_3OH , de 99:1 a 80:20) dio el compuesto **28-R** (50 mg, 75 %).

$F_r = 0,20$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 10:1).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,63 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 8,8$, 2,3 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,21 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,00 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,00 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,27 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,22-4,04 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,00 (dd, $J = 15,3$, 4,8 Hz, 1H), 2,92 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,71 (dd, $J = 15,3$, 10,1 Hz, 1H), 2,46 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

ESI-MS m/z : 838,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

B)



A una solución de **28-R** (50 mg, 0,06 mmol) en CH_3CN : H_2O (2:1, 4,2 ml, 0,015 M) se le añadió AgNO_3 (304 mg, 1,80 mmol). Después de 3 h a 23 °C, se añadió una mezcla 1:1 de soluciones acuosas saturadas de NaCl y NaHCO_3 , se agitó durante 15 min, se diluyó con CH_2Cl_2 , se agitó durante 30 min y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH_2Cl_2 : CH_3OH de 99:1 a 70:30) para proporcionar **29-R** (30 mg, 60 %).

$F_r = 0,15$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,68 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,17 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,95 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,12 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,56-4,46 (m, 2H), 4,17 (s, 1H), 4,10 (dd, $J = 9,9$, 4,9 Hz, 1H), 4,05 (dd, $J = 11,4$, 2,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,51 (s, 1H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,23 (s, 1H), 3,00 (dd, $J = 15,3$, 4,9 Hz, 1H), 2,90-2,77 (m, 2H), 2,71 (dd, $J = 15,2$, 9,9 Hz, 1H), 2,48 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

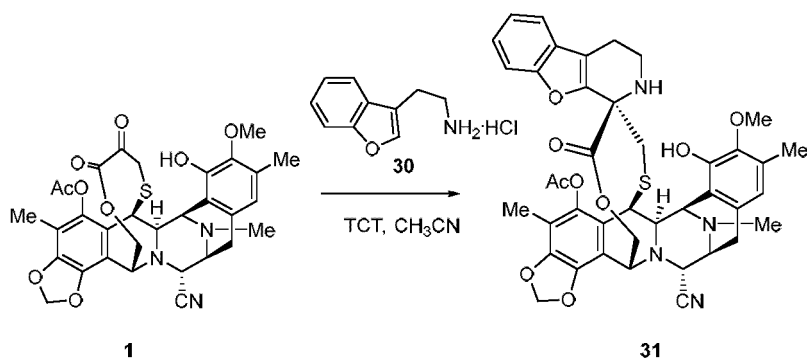
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): 175,6, 171,0, 168,7, 154,1, 147,3, 145,6, 143,1, 141,3, 140,8, 131,1, 130,4, 126,5, 121,9, 121,5, 121,3, 115,5, 112,9, 112,7, 112,0, 109,1, 101,9, 100,2, 81,5, 62,8, 61,7, 60,4, 57,9, 57,8, 56,0, 55,8, 54,8, 53,4, 42,5, 41,2, 40,3, 29,7, 24,6, 23,8, 20,5, 15,9, 9,8.

ESI-MS m/z : 811,6 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$.

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 811,2687 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ (Calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$ 811,2644).

Ejemplo de referencia 17.

A)



5

A una solución del compuesto **1** (2,0 g, 3,21 mmol) en acetonitrilo (200 ml, 0,01 M) se le añadió clorhidrato de 2-benzofuran-3-il-etilamina (**30**) (1,90 g, 9,65 mmol, Sigma Aldrich) y cloruro cianúrico (TCT) (200 mg, 10 %). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 24 h y después se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, de 9:1 a 1:9) da el compuesto **31** (1,95 g, 79 %).

10

$F_r = 0,5$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

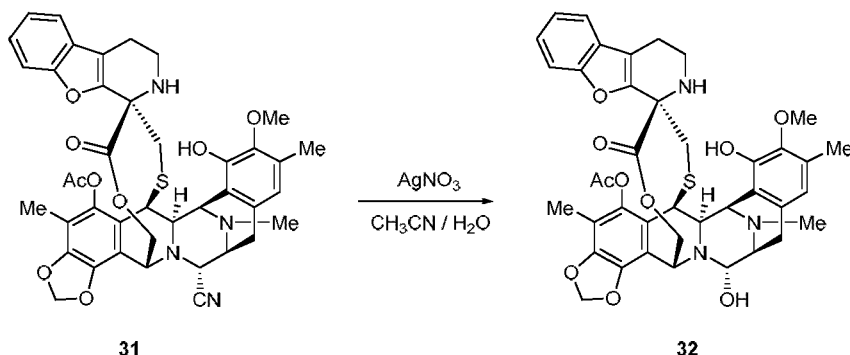
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38-7,36 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,20 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,05 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,33-4,24 (m, 2H), 4,23-4,16 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,49-3,38 (m, 2H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,06-2,78 (m, 5H), 2,57-2,50 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (m, 3H), 2,08 (s, 3H).

15

ESI-MS m/z : 765,3 (M+H)⁺.

20

B)



31

32

A una solución del compuesto **31** (380 mg, 0,49 mmol) en CH₃CN:H₂O (1,39:1,25 ml, 0,015 M) se le añadió AgNO₃ (1,30 g, 7,45 mmol). Después de 5 h a 23 °C, se añadió una mezcla 1:1 de soluciones acuosas saturadas de NaCl y NaHCO₃, se agitó durante 15 min, se diluyó con CH₂Cl₂, se agitó durante 5 min y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para proporcionar el compuesto **32** (175 mg, 47 %).

25

$F_r = 0,40$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35 (ddd, $J = 10,7, 7,6, 1,1$ Hz, 2H), 7,14 (dtd, $J = 19,7, 7,3, 1,3$ Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,16 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,15 (dd, $J = 11,5, 1,2$ Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,48 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,20-4,06 (m, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,50 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 3,30 (ddd, $J = 12,6, 7,9, 5,1$ Hz, 1H), 3,22 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 2,99 (d, $J = 17,9$ Hz, 1H), 2,84 (dd, $J = 19,2, 12,0$ Hz, 3H), 2,59-2,49 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,21-2,14 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

35

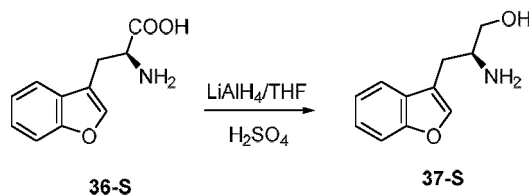
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 171,2, 168,7, 154,4, 150,0, 147,9, 145,5, 142,9, 140,9, 140,8, 131,3, 129,0, 127,7, 123,7, 122,2, 121,2, 120,8, 118,9, 118,3, 115,5, 113,5, 111,7, 101,7, 82,1, 62,7, 61,7, 60,3, 57,8, 57,4, 55,9, 55,0, 42,2, 41,3, 39,7, 38,2, 29,7, 23,7, 21,3, 20,6, 15,9, 9,7. ESI-MS m/z : 738,6 (M-H₂O+H)⁺.

40

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 756,2654 [M+H]⁺ (Calc. para C₄₀H₄₂N₃O₁₀S 756,2585).

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 768,2630 $[M-H_2O+H]^+$ (Calc. para $C_{41}H_{42}N_3O_{10}S$ 768,2585).

Ejemplo 19

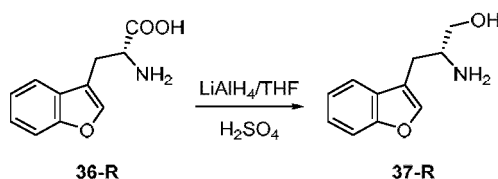


A una solución de LiAlH_4 (148 ml, 1,0 M en THF, 148 mmol) a -40°C se le añadió cuidadosamente H_2SO_4 (7,14 ml, 72,9 mmol) y una suspensión de ácido (S)-2-amino-3-(benzofuran-3-il)propanoico (**36-S**) (preparado como se describe en Tetrahedron Asymmetry 2008, 19, 500-511) (5,54 g, 26,9 mmol) en THF (85 ml, 0,003 M). La mezcla de reacción se dejó evolucionar a 23°C , se calentó a 80°C durante 3 h y 18 h a 23°C . La mezcla de reacción enfriada a -21°C se inactivó cuidadosamente con NaOH 2 N hasta pH básico. Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de Celite® y se lavó con CH_3OH . El producto en bruto se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **37-S** (3,93 g, >100 %).

$F_r = 0,1$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 4:1).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,67-7,62 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51-7,41 (m, 1H), 7,34-7,18 (m, 2H), 3,69-3,48 (m, 1H), 3,44 (dd, $J = 10,8, 6,6$ Hz, 1H), 3,18 (dtd, $J = 7,4, 6,4, 4,6$ Hz, 1H), 2,88 (ddd, $J = 14,4, 6,1, 1,0$ Hz, 1H), 2,68 (ddd, $J = 14,4, 7,5, 0,9$ Hz, 1H).

Ejemplo 20



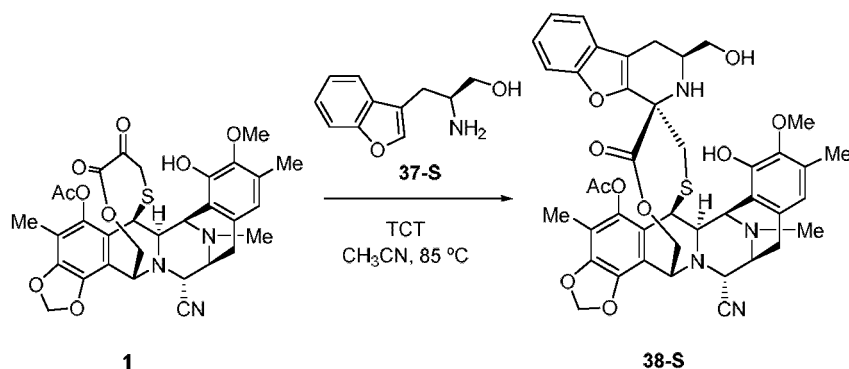
A una solución de LiAlH_4 (118 ml, 1,0 M en THF, 118 mmol) a -40°C se le añadió cuidadosamente H_2SO_4 (3,1 ml, 57,8 mmol) y una suspensión de ácido (R)-2-amino-3-(benzofuran-3-il)propanoico (**36-R**) (preparado como se describe en Tetrahedron Asymmetry 2008, 19, 500-511) (4,4 g, 21,4 mmol) en THF (67,4 ml, 0,003 M). La mezcla de reacción se dejó evolucionar a 23°C , se calentó a 80°C durante 3 h y 18 h a 23°C . La mezcla de reacción enfriada a -21°C se inactivó cuidadosamente con NaOH 2 N hasta pH básico. Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de Celite® y se lavó con CH_3OH . El producto en bruto se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, de 99:1 a 85:15, amina de sílice) para proporcionar el compuesto **37-R** (2,77 g, 68 %).

$F_r = 0,1$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 4:1).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,63-7,52 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46-7,33 (m, 1H), 7,21 (dtd, $J = 19,9, 7,3, 1,3$ Hz, 2H), 3,57 (dd, $J = 10,7, 4,6$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 10,8, 6,6$ Hz, 1H), 3,15 (dtd, $J = 7,6, 6,3, 4,6$ Hz, 1H), 2,84 (ddd, $J = 14,4, 6,0, 1,0$ Hz, 1H), 2,64 (ddd, $J = 14,4, 7,5, 0,9$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 21

A)



A una solución del compuesto **1** (850 mg, 1,36 mmol) en CH_3CN (136 ml, 0,01 M) se le añadió (S)-2-amino-3-

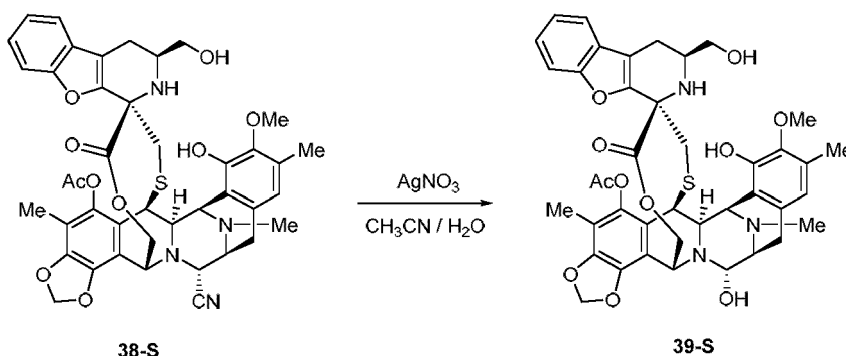
(benzofuran-3-il)propan-1-ol (**37-S**) (1,30 g, 6,83 mmol y cloruro cianúrico (TCT) (170 mg, 20 %). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 24 h y después se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, de 9:1 a 1:9) da el compuesto **38-S** (750 mg, 69 %).

$F_r = 0,25$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,39-7,33 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,20 (ddd, $J = 8,3, 7,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,14 (td, $J = 7,4, 1,0$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,21 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,08 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,32-4,23 (m, 2H), 4,19 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,52-3,41 (m, 3H), 3,36-3,29 (m, 1H), 3,13 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,00-2,81 (m, 3H), 2,57 (dd, $J = 15,7, 4,9$ Hz, 1H), 2,50 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,05 (s, 3H).

ESI-MS m/z : 795,2 (M)⁺.

B)



A una solución del compuesto **38-S** (890 mg, 1,12 mmol) en CH₃CN:H₂O (1,39:1, 75 ml, 0,015 M) se le añadió AgNO₃ (4,70 g, 28,0 mmol). Después de 18 h a 23 °C, se añadió una mezcla 1:1 de soluciones acuosas saturadas de NaCl y NaHCO₃, se agitó durante 15 min, se diluyó con CH₂Cl₂, se agitó durante 5 min y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para proporcionar el compuesto **39-S** (500 mg, 57 %).

$F_r = 0,30$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38-7,33 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,18 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,19 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,24-4,10 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,54 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,49 (d, $J = 2,3$ Hz, 3H), 3,33 (t, $J = 10,1$ Hz, 2H), 3,22 (s, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,84 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

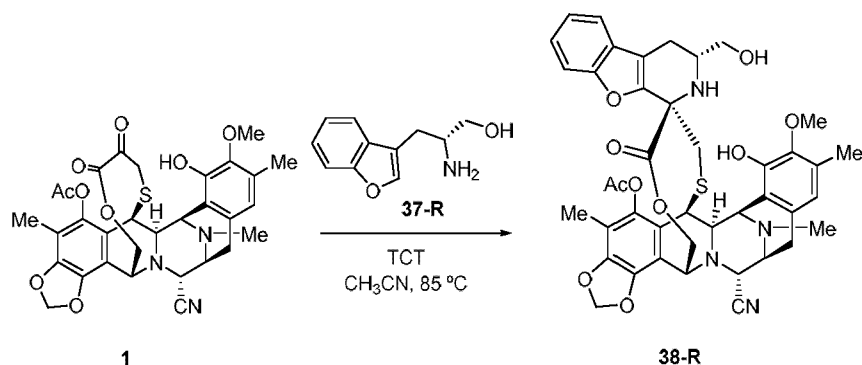
RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ 172,0, 170,7, 156,1, 150,6, 149,9, 147,1, 145,0, 142,4, 142,2, 132,0, 131,4, 128,7, 125,5, 123,8, 122,6, 121,6, 120,1, 116,5, 114,4, 112,3, 103,5, 92,6, 66,0, 65,1, 62,2, 60,4, 59,7, 56,6, 56,1, 54,8, 54,1, 51,6, 44,0, 41,3, 38,3, 30,8, 24,8, 20,6, 16,3, 9,6.

ESI-MS m/z : 768,2 (M-H₂O+H)⁺.

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 768,2652 [M-H₂O+H]⁺ (Calc. para C₄₁H₄₂N₃O₁₀S 768,2585)

Ejemplo de referencia 22.

A)



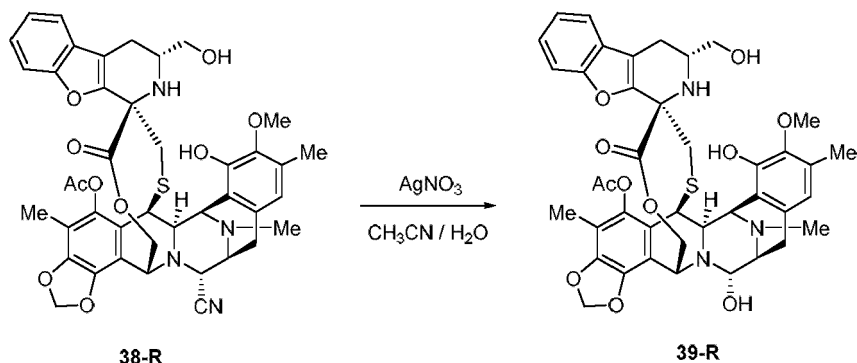
A una solución del compuesto **1** (100 mg, 0,16 mmol) en CH₃CN (16 ml, 0,01 M) se le añadió (*R*)-2-amino-3-(benzofuran-3-il)propan-1-ol (**37-R**) (307 mg, 1,6 mmol) y cloruro cianúrico (TCT) (40 mg, 40 %). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 44 h y después se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, de 9:1 a 1:9) da el compuesto **38-R** (95 mg, 75 %).

$F_r = 0,3$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42-7,27 (m, 2H), 7,28-7,09 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,20 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,00 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,31-4,16 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,79-3,76 (m, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,54-3,40 (m, 4H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,68 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

ESI-MS m/z : 795,2 (M+H)⁺.

B)



A una solución del compuesto **38-R** (95 mg, 0,11 mmol) en CH₃CN:H₂O (1,39:1, 11 ml, 0,015 M) se le añadió AgNO₃ (601 mg, 3,58 mmol). Después de 18 h a 23 °C, se añadió una mezcla 1:1 de soluciones acuosas saturadas de NaCl y NaHCO₃, se agitó durante 15 min, se diluyó con CH₂Cl₂, se agitó durante 5 min y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para proporcionar el compuesto **39-R** (66 mg, 70 %).

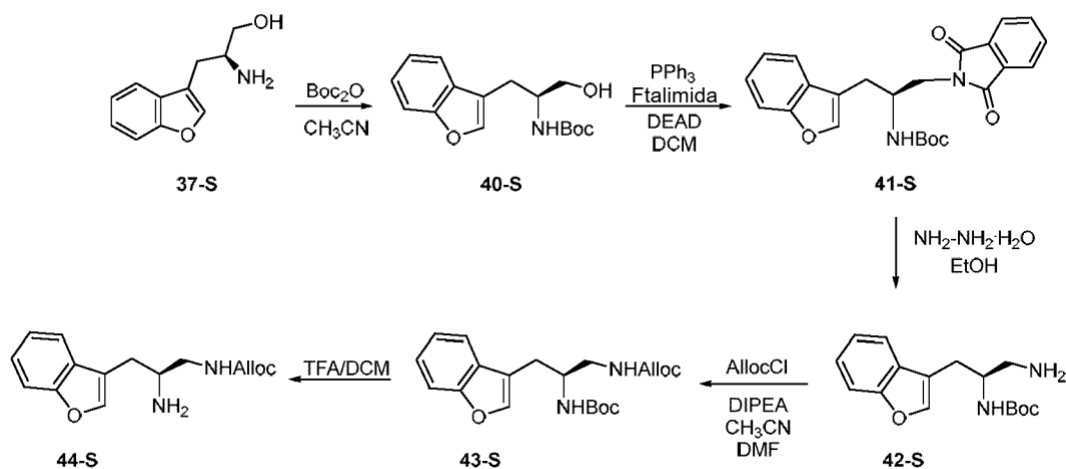
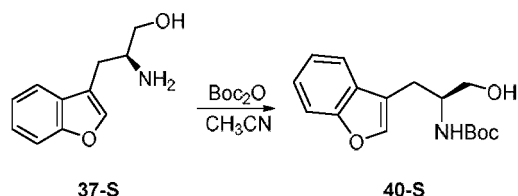
$F_r = 0,3$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,39-7,31 (m, 2H), 7,23-7,07 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,17 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,12 (dd, $J = 11,3, 1,2$ Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,56-4,43 (m, 2H), 4,19-4,07 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,83-3,74 (m, 1H), 3,66-3,51 (m, 3H), 3,24 (s, 1H), 2,99-2,79 (m, 2H), 2,75-2,64 (m, 1H), 2,59-2,43 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, CD₃OD): δ 170,5, 169,1, 154,9, 148,9, 148,5, 145,7, 143,6, 141,1, 140,8, 130,6, 129,9, 127,1, 124,1, 122,4, 122,4, 121,2, 120,3, 118,7, 118,2, 115,1, 113,6, 110,9, 102,1, 91,1, 65,0, 63,3, 60,2, 59,0, 58,4, 55,4, 54,5, 52,7, 52,3, 42,5, 38,7, 29,4, 23,5, 23,2, 19,1, 14,8, 8,3.

ESI-MS m/z : 768,2 (M-H₂O+H)⁺.

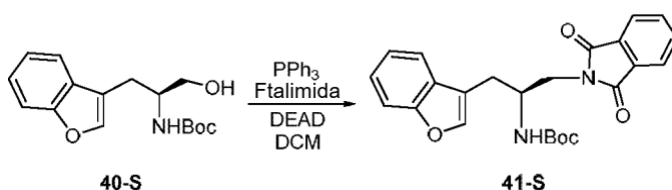
(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 767,2628 [M-H₂O+H]⁺ (Calc. para C₄₁H₄₂N₃O₁₀S 768,2585).

Ejemplo 23. Síntesis de alil-*N*-[(*S*)-2-amino-3-(benzofuran-3-il)propil]carbamato (**44-S**).**A)**

A una solución del compuesto **37-S** (1,0 g, 5,22 mmol) en CH₃CN (21 ml, 4 ml/mmol) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,28 g, 10,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 2 h, se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para proporcionar el compuesto **40-S** (0,5 g, 33 %).

$F_r = 0,7$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,64 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,36-7,19 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,71-3,56 (m, 2H), 2,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

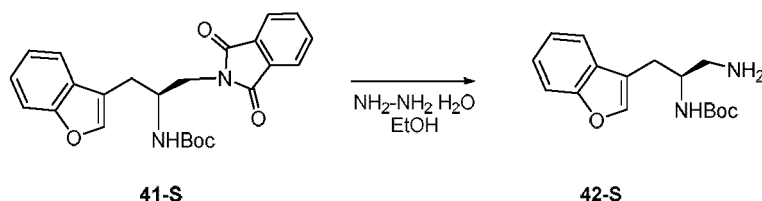
B)

A una solución del compuesto **40-S** (0,5 g, 1,71 mmol) en CH₂Cl₂ (11 ml, 6 ml/mmol) se le añadió ftalimida (0,55 g, 3,77 mmol), trietilfosfina (0,99 g, 3,77 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución del 40 % de azodicarboxilato de dietilo en CH₂Cl₂ (1,26 ml, 4,29 mmol) durante 15 min. La reacción se agitó a 23 °C durante 18 h, se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, de 99:1 a 40:60) para proporcionar el compuesto **41-S** (0,68 g, 94 %).

$F_r = 0,8$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89-7,79 (m, 2H), 7,83-7,62 (m, 2H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,33-7,20 (m, 2H), 4,83 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,39 (ddt, $J = 12,1, 6,3, 2,9$ Hz, 1H), 3,88-3,70 (m, 2H), 2,96 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,24 (s, 9H).

C)

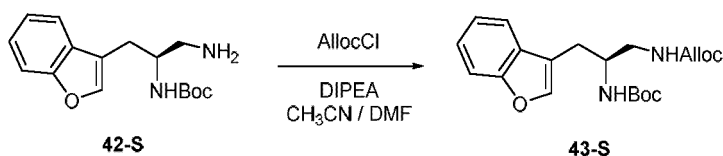


A una solución del compuesto **41-S** (345 mg, 0,82 mmol) en etanol (25 ml, 30 ml/mmol) se le añadió hidrazina monohidrato (3,6 ml, 73,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h, se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, de 100:1 a 50:50) para proporcionar el compuesto **42-S** (233 mg, 98 %).

$F_r = 0,1$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 8:2).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,62 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,33-7,18 (m, 2H), 4,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 2,91-2,76 (m, 3H), 2,67 (dd, $J = 13,1, 6,8$ Hz, 1H), 1,25 (s, 9H).

D)

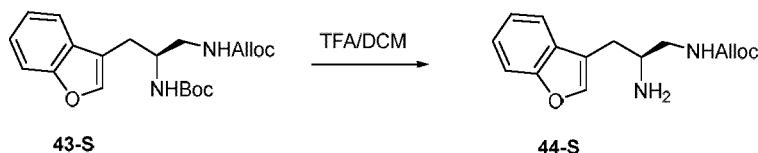


A una solución del compuesto **42-S** (280 mg, 0,96 mmol) en CH_3CN (10 ml, 10 ml/mmol) y DMF (16 ml, 1 ml/mmol) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,77 mmol) y cloroformato de alilo (1,02 ml, 9,64 mmol). La reacción se agitó a 23 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se añadió NH_4Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100) para proporcionar el compuesto **43-S** (445 mg, >100 %).

$F_r = 0,5$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,34-7,20 (m, 2H), 5,90 (ddt, $J = 16,4, 10,8, 5,6$ Hz, 1H), 5,32-5,17 (m, 2H), 4,93-4,86 (m, 1H), 4,56 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,40-3,21 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 1,25 (s, 9H).

E)

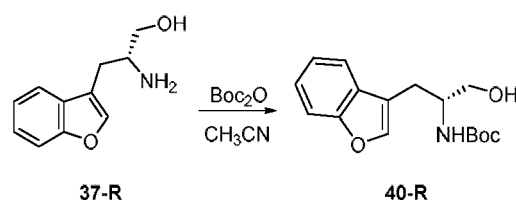
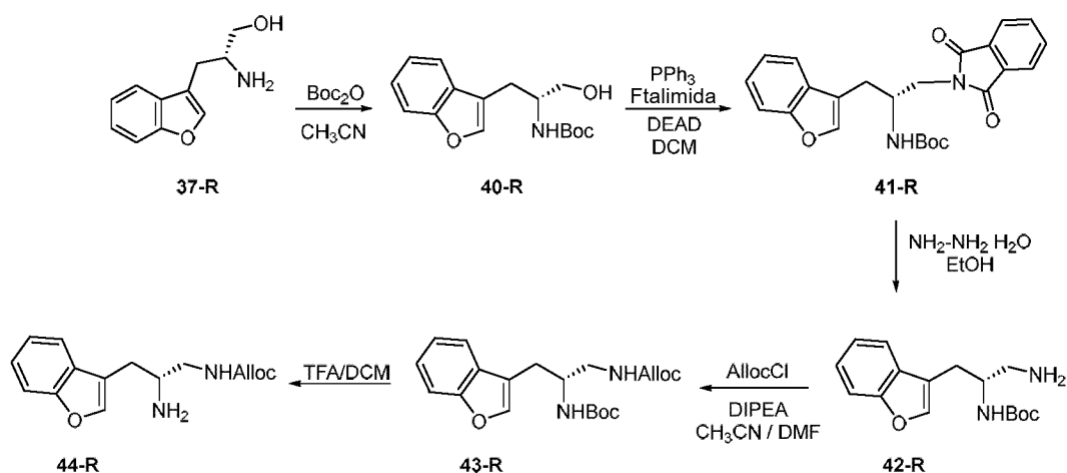


A una solución del compuesto **43-S** (160 mg, 0,43 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml, 16,6 ml/mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (4 ml, 8,3 ml/mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 1,5 h, se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, de 100:1 a 50:50) para proporcionar el compuesto **44-S** (175 mg, >100 %).

$F_r = 0,2$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,72 (s, 1H), 7,64 (dt, $J = 8,4, 0,9$ Hz, 1H), 7,49 (dt, $J = 8,4, 0,9$ Hz, 1H), 7,37-7,22 (m, 2H), 5,94 (ddt, $J = 16,3, 10,7, 5,5$ Hz, 1H), 5,32 (dc, $J = 17,3, 1,7$ Hz, 1H), 5,19 (dc, $J = 10,6, 1,5$ Hz, 1H), 4,56 (dt, $J = 5,7, 1,5$ Hz, 2H), 3,56 (cd, $J = 7,0, 4,4$ Hz, 1H), 3,46-3,32 (m, 1H), 3,32-3,24 (m, 1H), 3,03 (dd, $J = 14,8, 6,9$ Hz, 1H), 2,91 (ddd, $J = 14,8, 7,1, 0,9$ Hz, 1H).

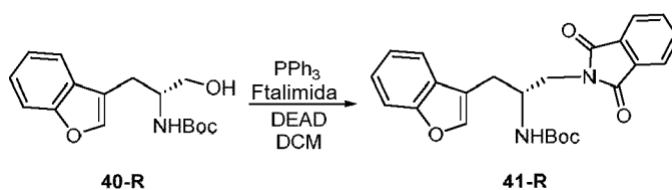
Ejemplo 24. Síntesis de alil-*N*-[(*R*)-2-amino-3-(benzofuran-3-il)propil]carbamato (**44-R**).



5 A una solución del compuesto **37-R** (2,75 g, 14,4 mmol) en CH₃CN (58 ml, 4 ml/mmol) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (6,27 g, 28,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 2,5 h, se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para proporcionar el compuesto **40-R** (3,7 g, 88 %).

10 F_r = 0,6 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

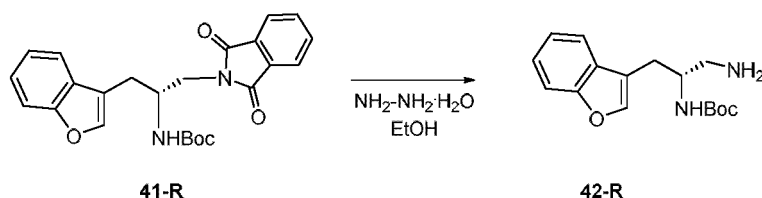
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,35-7,20 (m, 2H), 4,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,00 (sa, 1H), 3,69 (dd, *J* = 11,0, 4,0 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 10,9, 5,1 Hz, 1H), 2,94 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H).



15 A una solución del compuesto **40-R** (3,7 g, 12,7 mmol) en CH₂Cl₂ (76 ml, 6 ml/mmol) se le añadió ftalimida (4,1 g, 28 mmol), trifetilfosfina (7,3 g, 28 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución del 40 % de azodicarboxilato de dietilo en CH₂Cl₂ (9,4 ml, 31,7 mmol) durante 15 min. La reacción se agitó a 23 °C durante 16 h, se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para proporcionar el compuesto **41-R** (4,05 g, 76 %).

20 F_r = 0,8 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,67-7,68 (m, 4H), 7,61 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (dtd, *J* = 17,2, 7,3, 1,4 Hz, 2H), 4,84 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,46-4,30 (m, 1H), 3,89-3,66 (m, 2H), 2,97 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,24 (s, 9H).

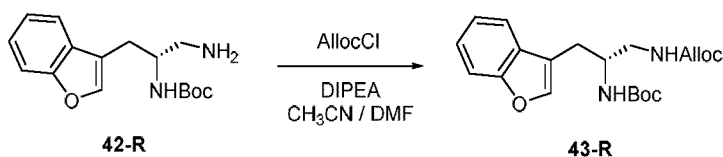


A una solución del compuesto **41-R** (4,0 g, 9,5 mmol) en etanol (285 ml, 30 ml/mmol) se le añadió monohidrato de hidrazina (41,5 ml, 856 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h, se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 100:1 a 50:50) para proporcionar el

$F_r = 0,1$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 8:2).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,25 (dtd, $J = 18,8, 7,3, 1,3$ Hz, 2H), 4,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,98-3,78 (m, 1H), 2,90-2,77 (m, 2H), 2,65 (dd, $J = 13,1, 7,0$ Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

D)



A una solución del compuesto **42-R** (2,2 g, 7,6 mmol) en CH₃CN (76 ml, 10 ml/mmol) y DMF (7,6 ml, 1 ml/mmol) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,1 ml, 6,08 mmol) y cloroformato de alilo (8,05 ml, 76 mmol). La reacción se agitó a 23 °C durante 7 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se añadió NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100) para proporcionar el compuesto **43-R** (2,3 g, 81 %).

$F_r = 0,7$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,34-7,20 (m, 2H), 5,90 (ddt, $J = 17,3, 10,8, 5,6$ Hz, 1H), 5,29 (d, $J = 17,2$, 1H), 5,20 (d, $J = 10,4$, 1H), 5,10 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 5,4$, 2H), 4,08-3,97 (m, 1H), 3,36 (dt, $J = 10,7, 4,7$ Hz, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,87 (td, $J = 14,8, 6,5$ Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

E)



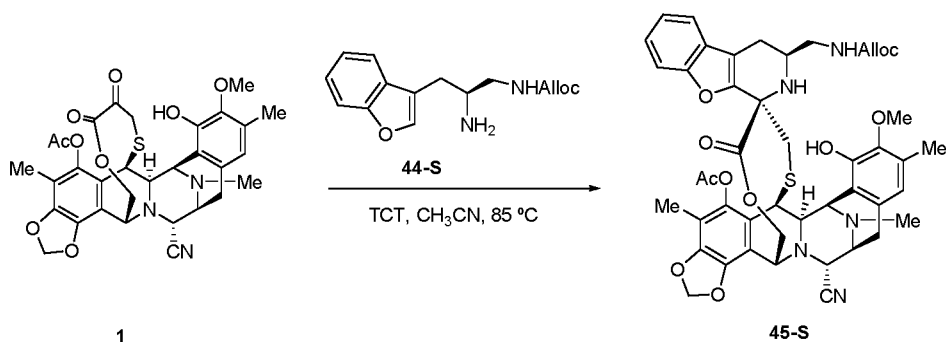
A una solución del compuesto **43-R** (1,32 g, 3,52 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml, 16,6 ml/mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (30 ml, 8,3 ml/mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 1,5 h, se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 100:1 a 50:50) para proporcionar el compuesto **44-R** (0,90 g, 94 %).

$F_r = 0,2$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (s, 1H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,39-7,24 (m, 2H), 5,95 (ddt, $J = 16,3, 10,8, 5,5$ Hz, 1H), 5,32 (dd, $J = 17,3, 1,8$ Hz, 1H), 5,24-5,16 (m, 1H), 4,57 (dt, $J = 5,7, 1,5$ Hz, 2H), 3,68 (cd, $J = 7,1, 4,2$ Hz, 1H), 3,48 (dd, $J = 14,8, 4,2$ Hz, 1H), 3,42-3,30 (m, 1H), 3,14-2,95 (m, 2H).

Ejemplo 25

A)



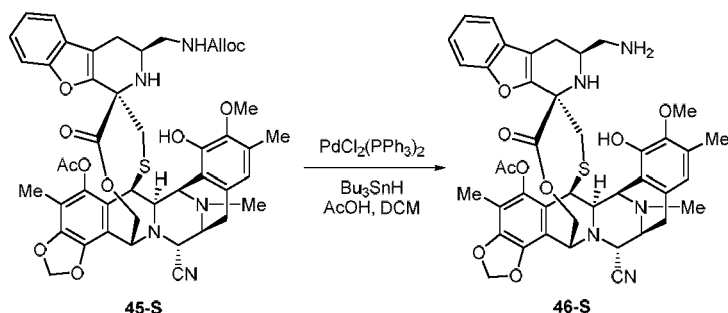
A una solución del compuesto **1** (750 mg, 1,2 mmol) en CH_3CN (120 ml, 0,01 M) se le añadió el compuesto **44-S** (1370 mg, 6 mmol) y cloruro cianúrico (TCT) (184 mg, 20 %). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 23 h y después se añadió solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, de 9:1 a 1:9) da el compuesto **45-S** (755 mg, 72 %).

$F_r = 0,36$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,38-7,28 (m, 2H), 7,23-7,08 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,19 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,09-5,95 (m, 1H), 6,04 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,44-5,34 (m, 1H), 5,26 (dc, $J = 10,4, 1,3$ Hz, 1H), 5,08 (dd, $J = 11,4, 1,1$ Hz, 1H), 4,70-4,63 (m, 2H), 4,56 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,31-4,18 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,50-3,39 (m, 2H), 3,24-3,15 (m, 1H), 3,00 (dt, $J = 12,2, 6,0$ Hz, 2H), 2,95 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,60 (dd, $J = 15,4, 4,5$ Hz, 2H), 2,44 (dd, $J = 15,6, 5,2$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,25-2,20 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 1H), 2,04 (s, 3H).

ESI-MS m/z : 878,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

B)



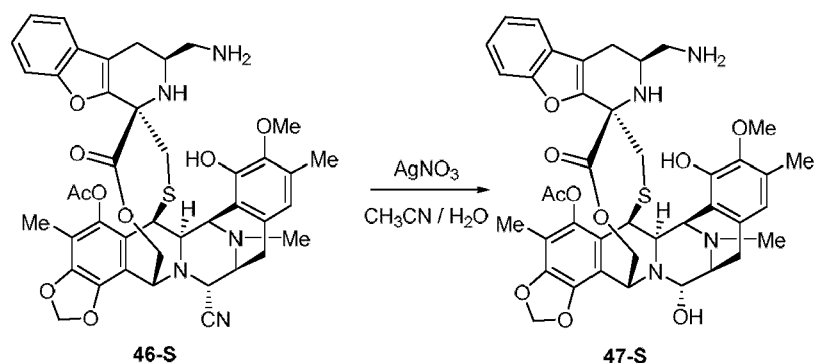
A una solución del compuesto **45-S** (750 mg, 0,85 mmol) en CH_2Cl_2 (15,3 ml, 18 ml/mmol) se le añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (96 mg, 0,14 mmol) y ácido acético (0,5 ml, 8,5 mmol). Se añadió hidruro de tributilestaño (1,4 ml, 5,1 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100 y CH_2Cl_2 : CH_3OH , de 100:1 a 1:100) para proporcionar el compuesto **46-S** (430 mg, 64 %).

$F_r = 0,3$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 1:1).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,37-7,29 (m, 2H), 7,22-7,11 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,21 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,29-4,23 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,38 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,95-2,71 (m, 4H), 2,68-2,52 (m, 2H), 2,51-2,38 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

ESI-MS m/z : 794,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

C)



A una solución del compuesto **46-S** (550 mg, 0,7 mmol) en CH₃CN:H₂O (1,39:1, 49 ml, 0,015 M) se le añadió AgNO₃ (2,4 g, 14 mmol). Después de 16 h a 23 °C, la reacción se interrumpió con una mezcla 1:1 de soluciones acuosas saturadas de NaCl y NaHCO₃, se agitó durante 15 min, se diluyó con CH₂Cl₂, se agitó durante 5 min y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:CH₃OH, de 99:1 a 85:15) para dar el compuesto **47-S** (53 mg, 10 %).

$F_r = 0,1$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,36 (d, 7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, 7,4 Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,20 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,46-4,39 (m, 1H), 4,25 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,40-3,14 (m, 3H), 2,90 (t, $J = 13,0$ Hz, 1H), 2,76 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,32-2,26 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

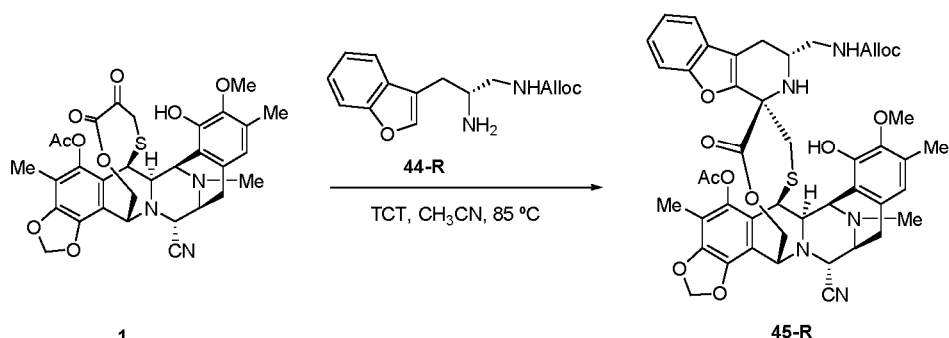
RMN ¹³C (126 MHz, CD₃OD): δ 170,5, 169,2, 154,6, 149,1, 148,7, 145,7, 143,5, 141,0, 140,9, 131,2, 129,6, 126,9, 124,4, 122,5, 121,4, 119,7, 118,7, 115,0, 112,7, 111,0, 110,7, 102,1, 91,2, 63,5, 61,2, 59,2, 58,5, 55,3, 54,7, 53,4, 52,7, 43,3, 42,5, 39,9, 36,9, 29,3, 24,1, 23,6, 19,1, 15,0, 8,2.

ESI-MS m/z : 767,2 (M-H₂O+H)⁺.

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 767,2794 [M-H₂O+H]⁺ (Calc. para C₄₁H₄₃N₄O₉S 767,2745).

Ejemplo 26.

A)



A una solución del compuesto **1** (621 mg, 1 mmol) en CH₃CN (100 ml, 0,01 M) se le añadió el compuesto **44-R** (825 mg, 3 mmol) y cloruro cianúrico (TCT) (248 mg, 40 %). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 66 h y después se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, de 9:1 a 1:9) da el compuesto **45-R** (530 mg, 58 %).

$F_r = 0,4$ (Hexano:EtOAc, 1:1).

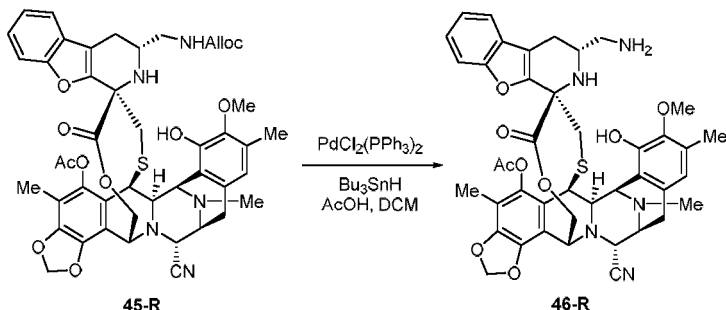
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42-7,28 (m, 2H), 7,23-7,08 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,20 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,01-5,92 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,44-5,20 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 5,04-4,96 (m, 1H), 4,71-4,55 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 4,30-4,18 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,53 (dd, $J = 10,2, 4,4$ Hz, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,03-2,87 (m,

2H), 2,67 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 2,47 (dd, $J = 15,6, 3,7$ Hz, 1H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,19-2,12 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

ESI-MS m/z : 878,3 (M+H)⁺.

5

B)



A una solución del compuesto **45-R** (552 mg, 0,63 mmol) en CH_2Cl_2 (11,3 ml, 18 ml/mmol) se le añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (70,7 mg, 0,1 mmol) y ácido acético (0,36 ml, 6,3 mmol). Se añadió hidruro de tributilestano (1,02 ml, 3,8 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h y se concentró al vacío. El producto en bruto se diluyó con EtOAc, se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc, de 100:1 a 1:100 y EtOAc: CH_3OH , de 100:1 a 1:100) para proporcionar el compuesto **46-R** (423 mg, 85 %).

10

15

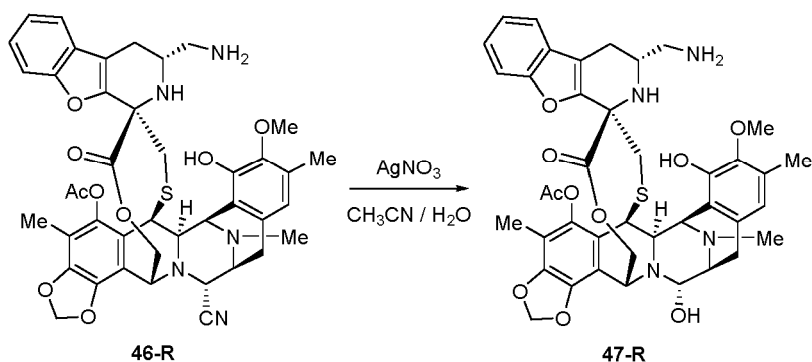
$F_r = 0,3$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 1:1).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,45-7,28 (m, 2H), 7,23-7,08 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,19 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,27 (dd, $J = 5,1, 1,7$ Hz, 1H), 4,22-4,16 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,31 (dc, $J = 9,8, 5,5, 4,5$ Hz, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,83 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,74-2,51 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,32-2,21 (m, 2H), 2,26 (s, 3H); 2,16 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

20

ESI-MS m/z : 794,3 (M+H)⁺.

C)



25

A una solución del compuesto **46-R** (412 mg, 0,52 mmol) en $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 36 ml, 0,015 M) se le añadió AgNO_3 (1,76 g, 10,4 mmol). Después de 22 h a 23 °C, la reacción se interrumpió con una mezcla 1:1 de soluciones acuosas saturadas de NaCl y NaHCO_3 , se agitó durante 15 min, se diluyó con CH_2Cl_2 , se agitó durante 5 min y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH_2Cl_2 : CH_3OH , de 99:1 a 85:15) para dar el compuesto **47-R** (175 mg, 43 %).

30

$F_r = 0,1$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1).

35

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,34 (dd, $J = 11,1,7,9$ Hz, 2H), 7,22-7,07 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,17 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,11 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,53-4,47 (m, 2H), 4,21-4,07 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,56 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,43 (s, 1H), 3,24 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 2,98-2,78 (m, 4H), 2,72-2,58 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35-2,27 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

40

RMN ^{13}C (101 MHz, CD_3OD): δ 170,6, 169,1, 155,0, 148,8, 145,6, 143,7, 141,1, 140,8, 130,9, 129,7, 126,9, 124,2, 122,4, 121,1, 119,6, 118,9, 118,7, 115,0, 113,2, 112,5, 111,0, 102,1, 91,3, 63,3, 60,4, 59,0, 58,4, 55,3, 54,6, 52,6, 51,1, 44,9, 42,4, 39,8, 38,7, 29,4, 24,0, 23,2, 19,1, 15,0, 8,3.

5 ESI-MS m/z : 767,2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$.

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 767,2806 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ (Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$ 767,2745).

10 Ejemplo 27. Bioensayos *in vitro* para la detección de actividad antitumoral

El objetivo de este ensayo es evaluar la actividad citostática (capacidad para retrasar o detener el crecimiento de células tumorales) o citotóxica (capacidad para destruir células tumorales) *in vitro* de las muestras que se están analizando.

15 ESTIRPES CELULARES

Nombre	Nº ATCC	Especie	Tejido	Características
A549	CCL-185	ser humano	pulmón	carcinoma de pulmón (CPNM)
HT29	HTB-38	ser humano	colon	adenocarcinoma colorrectal
MDA-MB-231	HTB-26	ser humano	mama	adenocarcinoma de mama
PSN1	CRM-CRL-3211	ser humano	páncreas	adenocarcinoma de páncreas
PC-3	CRL-1435	ser humano	próstata	adenocarcinoma de próstata
22Rv1	CRL-2505	ser humano	próstata	carcinoma de próstata

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD CITOTÓXICA UTILIZANDO LOS ENSAYOS COLORIMÉTRICOS SBR Y MTT

20 Un ensayo colorimétrico, utilizando la reacción de sulforodamina B (SRB) se ha adaptado para proporcionar una medición cuantitativa del crecimiento y la viabilidad celular (siguiendo la técnica descrita por Skehan *et al.* J. Natl. Cancer Inst. 1990, 82, 1107-1112). También se ha utilizado otro ensayo colorimétrico basado en la reducción de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) a un formazán púrpura para evaluar la actividad antiproliferativa (siguiendo la técnica descrita por Mosmann *et al.* J. Immunol. Meth. 1983, 65, 55-63).

25 En estas formas de ensayos se emplean microplacas de cultivo celular de 96 pocillos siguiendo las normas del American National Standards Institute and the Society for Laboratory Automation and Screening (ANSI SLAS 1-2004 (R2012) 10/12/2011. Todas las estirpes celulares utilizadas en este estudio se obtuvieron en la American Type Culture Collection (ATCC) y proceden de diferentes tipos de cáncer humano.

30 Las células A549, HT29, MDA-MB-231 y PSN1 se mantuvieron en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM), mientras que las células PC-3 y 22Rv1 se mantuvieron en medio Roswell Park Memorial Institute (RPMI). Todas las estirpes celulares se complementaron con suero bovino fetal (FBS) al 10 %, L-glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina y 100 U/ml de estreptomycin a 37 °C, con CO_2 al 5 % y humedad al 98 %. Para los experimentos, las células se recogieron de cultivos subconfluentes usando tripsinización y se resuspendieron en medio reciente antes de su recuento y siembra en placas.

40 Las células A549, HT29, MDA-MB-231 y PSN1 se sembraron en placas de microtitulación de 96 pocillos, a 5000 células por pocillo en alícuotas de 150 μl , y se dejaron adherir a la superficie de la placa durante 18 horas (toda la noche) en un medio exento de fármaco. Después de eso, se fijó una placa de control (sin tratar) de cada estirpe celular (como se describe a continuación) y se utilizó como valor de referencia de tiempo cero. Después, las placas de cultivo se trataron con los compuestos de ensayo (alícuotas de 50 μl de soluciones madre 4X en medio de cultivo completo más DMSO al 4 %) utilizando diez diluciones en serie 2/5 (concentraciones que varían entre 10 y 0,003 $\mu\text{g}/\text{ml}$) y cultivos por triplicado (concentración final en DMSO al 1 %). Después de 72 horas de tratamiento, se midió el efecto antitumoral utilizando la metodología SRB: Resumiendo, las células se lavaron dos veces con PBS, se fijaron durante 15 min en una solución de glutaraldehído al 1 % a temperatura ambiente, se aclararon dos veces en PBS y se tiñeron en una solución de SRB al 0,4 % durante 30 min a temperatura ambiente. Después, las células se aclararon varias veces con una solución de ácido acético al 1 % y se secaron al aire a temperatura ambiente. A continuación, se extrajo SRB en solución de base trizma 10 mM y en un lector de placas espectrofotométrico automatizado se midió la absorbancia a 490 nm.

50 Un número apropiado de células PC-3 y 22Rv1, para alcanzar una densidad celular final en el ensayo que variaba entre 5.000 y 15.000 células por pocillo dependiendo de la estirpe celular, se sembró en placas de 96 pocillos y se dejó reposar en medio de cultivo durante 24 h a 37 °C con CO_2 al 5 % y humedad al 98 %. Después, se añadieron compuestos o DMSO en medio de cultivo hasta alcanzar un volumen final de 200 μl y la concentración prevista del compuesto en un intervalo que cubría diez diluciones en serie 2/5 comenzando a partir de 0,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en DMSO al 1 %

(v/v). En este punto, un conjunto de "placas de control de tiempo cero" tratadas con DMSO al 1 % (v/v) se procesaron con MTT como se describe a continuación. El resto de las placas se incubaron durante 72 h en las condiciones ambientales mencionadas anteriormente. Posteriormente, se añadieron a los pocillos 50 µl de una solución de MTT de 1 mg/ml en medio de cultivo y se incubaron durante 6-8 horas a 37 °C para permitir la generación de cristales de formazán. A continuación, se retiró el medio de cultivo y se añadieron 100 µl de DMSO puro a cada pocillo para disolver el producto de formazán en una solución coloreada cuya absorbancia a 540 nm se midió finalmente en un lector de microplacas multietiqueta PolarStar Omega (BMG Labtech, Ortenberg, Alemania).

Los efectos sobre el crecimiento y la supervivencia celular se estimaron aplicando el algoritmo NCI (Boyd MR y Paull KD. Drug Dev. Res. 1995, 34, 91-104). Los valores obtenidos en cultivos por triplicado se ajustaron mediante regresión no lineal a una curva logística de cuatro parámetros mediante análisis de regresión no lineal. Se calcularon tres parámetros de referencia (según el algoritmo NCI mencionado anteriormente) por interpolación automática de las curvas obtenidas mediante dicho ajuste: GI_{50} = concentración del compuesto que produce una inhibición del crecimiento celular del 50 %, en comparación con los cultivos de control; TGI = inhibición total del crecimiento celular (efecto citostático), en comparación con los cultivos de control y LC_{50} = concentración del compuesto que produce un efecto citotóxico de destrucción celular neto del 50 %).

Las tablas 1-7 ilustran datos sobre la actividad biológica de los compuestos de la presente invención junto con la actividad biológica de los compuestos de referencia. Las tablas 8-9 proporcionan datos sobre la actividad biológica de varios compuestos de la invención en comparación con sus análogos con un grupo ácido carboxílico. Los compuestos **10-S, 10-R, 11-S, 11-R, 12-S, 12-R, 13-S, 13-R, 25-S, 25-R, 26-S, 26-R, 27-S, 27-R, 45-S, 45-R, 46-S, 46-R, 47-S, 47-R** son los compuestos de las tablas 1-9 según la presente invención; otros compuestos tales como **A, B, E, F, ET-736, PM01183, 14-S, 15-S, 28-S, 28-R, 29-S y 29-R**, no forman parte de la presente invención.

(continuación)

		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1	PC-3	22Rv1	A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI ₅₀		3,99E-09	3,14E-09	3,39E-09	3,02E-09						
TGI	4a-S	6,17E-09	3,39E-09	5,44E-09	3,27E-09						
LC ₅₀		>1,21E-07	>1,21E-07	1,00E-08	3,51E-09						
GI ₅₀		2,04E-08	4,85E-09	5,23E-09	3,44E-09						
TGI	12-S	5,61E-08	8,42E-09	8,42E-09	5,49E-09						
LC ₅₀		>1,28E-07	>1,28E-07	1,53E-08	1,21E-08						
GI ₅₀	13-S	1,15E-08	1,15E-08	1,15E-08	1,96E-08						
TGI		1,61E-08	1,27E-08	1,27E-08	2,88E-08						
LC ₅₀		2,42E-08	>1,15E-06	1,38E-08	4,61E-08						

Tabla 2. Actividad biológica (Molar)

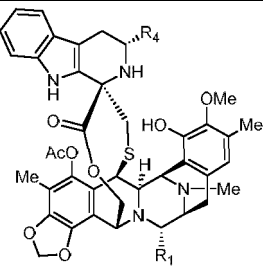
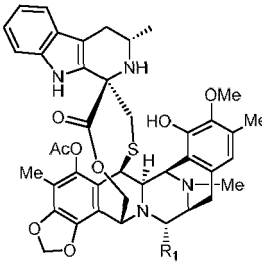
Compuesto						Compuesto de referencia				
 3-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂OH 10-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂NHAlac 11-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂NH₂ 4-R R₁ = OH, R₄ = -CH₂OH 12-R R₁ = OH, R₄ = -CH₂NH₂ 13-R R₁ = OH, R₄ = -CH₂NHAlac						 B R₁ = CN D R₁ = OH				
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI₅₀	3-R	4,03E-10	2,77E-10	2,77E-10	3,90E-10	B	2,06E-08	8,48E-09	9,00E-09	1,93E-08
TGI		5,79E-10	>1,26E-07	5,04E-10	6,05E-10		2,19E-08	9,13E-09	1,67E-08	2,06E-08
LC₅₀		>1,26E-07	>1,26E-07	1,25E-09	>1,26E-07		>1,29E-07	>1,29E-07	3,47E-08	2,31E-08
GI₅₀	10-R	3,76E-09	3,08E-09	2,85E-09	2,62E-09					
TGI		5,93E-09	>1,14E-07	4,33E-09	3,88E-09					
LC₅₀		>1,14E-07	>1,14E-07	7,18E-09	6,61E-09					
GI₅₀	11-R	1,77E-09	1,39E-09	1,01E-09	1,39E-09					
TGI		4,54E-09	>1,26E-07	1,51E-09	1,89E-09					
LC₅₀		>1,26E-07	>1,26E-07	2,65E-09	>1,26E-07					
GI₅₀	4-R	1,27E-09	1,26E-09	1,27E-09	4,59E-10	D	1,25E-08	1,03E-08	9,88E-09	2,08E-08
TGI		1,40E-09	1,40E-09	1,40E-09	8,54E-10		2,86E-08	2,34E-08	1,95E-08	2,21E-08
LC₅₀		> 1,27E-07	>1,27E-07	1,53E-09	2,55E-09		>1,30E-07	>1,30E-07	5,33E-08	2,47E-08
GI₅₀	12-R	1,40E-09	5,74E-10	3,19E-10	4,98E-10					
TGI		2,93E-09	1,10E-09	6,76E-10	1,22E-09					
LC₅₀		1,22E-08	2,93E-09	1,40E-09	>1,28E-07					
GI₅₀	13-R	7,26E-09	6,91E-09	4,95E-09	2,88E-09					
TGI		7,72E-09	7,60E-09	7,95E-09	3,11E-09					
LC₅₀		>1,15E-07	>1,15E-07	1,38E-08	3,46E-09					

Tabla 3. Actividad biológica (Molar)

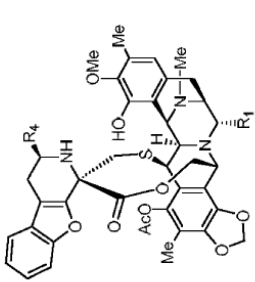
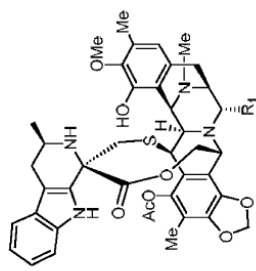
Compuesto		Compuesto de referencia					
 38-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂OH 45-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂NHAlloC 46-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂NH₂ 39-S R₁ = OH, R₄ = -CH₂OH 47-S R₁ = OH, R₄ = -CH₂NH₂		 A R₁ = CN C R₁ = OH					
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1	PC-3	22Rv1
38-S	GI ₅₀	8,05E-09	4,53E-09	2,52E-09	5,03E-09		
	TGI	8,55E-09	7,05E-09	4,28E-09	8,18E-09		
	LC ₅₀	9,44E-09	>1,26E-07	7,80E-09	1,51E-08		
45-S	GI ₅₀	1,82E-08	1,82E-08	1,71E-08	1,94E-08		
	TGI	1,94E-08	1,94E-08	2,16E-08	2,62E-08		
	LC ₅₀	2,16E-08	>1,14E-07	2,96E-08	3,64E-08		
46-S	GI ₅₀	8,19E-09	2,77E-09	3,65E-09	3,15E-09		
	TGI	2,14E-08	6,17E-09	6,80E-09	4,79E-09		
	LC ₅₀	>1,26E-07	>1,26E-07	1,26E-08	9,20E-09		
39-S	GI ₅₀	4,84E-09	3,94E-09	3,44E-09	8,02E-09	2,78E-09	4,81E-10
	TGI	8,27E-09	6,74E-09	7,13E-09	1,02E-08		
	LC ₅₀	1,65E-08	>1,27E-07	1,78E-08	1,27E-08		
47-S	GI ₅₀	1,40E-08	4,33E-09	6,24E-09	5,99E-09		
	TGI	2,80E-08	6,75E-09	9,68E-09	8,54E-09		
	LC ₅₀	>1,27E-07	>1,27E-07	1,66E-08	1,27E-08		
A		8,36E-09	7,71E-09	7,07E-09	1,29E-08		
		8,87E-09	8,36E-09	9,38E-09	1,54E-08		
		>1,29E-07	>1,29E-07	1,41E-08	1,93E-08		
C		2,73E-08	2,08E-08	2,60E-08	3,64E-08		
		6,63E-08	2,34E-08	5,46E-08	4,42E-08		
		>1,30E-07	>1,30E-07	>1,30E-07	6,50E-08		

Tabla 4. Actividad biológica (Molar)

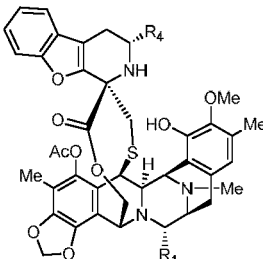
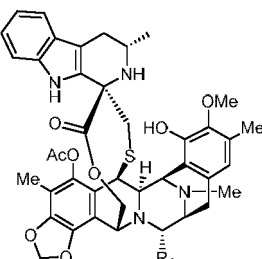
Compuesto						Compuesto de referencia				
 38-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂OH 45-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂NHAlac 46-R R₁ = CN, R₄ = -CH₂NH₂ 39-R R₁ = OH, R₄ = -CH₂OH 47-R R₁ = OH, R₄ = -CH₂NH₂						 B R₁ = CN D R₁ = OH				
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI ₅₀	38-R	6,54E-10	5,41E-10	4,53E-10	6,54E-10	B	2,06E-08	8,48E-09	9,00E-09	1,93E-08
TGI		1,04E-09	5,91E-10	8,43E-10	9,94E-10		2,19E-08	9,13E-09	1,67E-08	2,06E-08
LC ₅₀		>1,26E-07	>1,26E-07	2,01E-09	1,76E-09		>1,29E-07	>1,29E-07	3,47E-08	2,31E-08
GI ₅₀	45-R	1,82E-08	1,25E-08	9,57E-09	1,06E-08					
TGI		1,94E-08	2,28E-08	1,94E-08	1,94E-08					
LC ₅₀		2,39E-08	>1,14E-07	4,33E-08	3,76E-08					
GI ₅₀	46-R	1,51E-09	1,21E-09	1,23E-09	9,95E-10					
TGI		2,77E-09	1,39E-09	1,39E-09	1,51E-09					
LC ₅₀		>1,26E-07	>1,26E-07	1,51E-09	2,65E-09					
GI ₅₀	39-R	2,67E-10	2,93E-10	2,04E-10	3,65E-10	D	1,25E-08	1,03E-08	9,88E-09	2,08E-08
TGI		4,33E-10	6,24E-10	5,98E-10	5,73E-10		2,86E-08	2,34E-08	1,95E-08	2,21E-08
LC ₅₀		>1,27E-07	>1,27E-07	2,80E-09	1,06E-09		>1,30E-07	>1,30E-07	5,33E-08	2,47E-08
GI ₅₀	47-R	2,04E-09	8,03E-10	5,99E-10	1,40E-09					
TGI		3,82E-09	1,40E-09	1,17E-09	2,04E-09					
LC ₅₀		1,40E-08	>1,27E-07	2,55E-09	3,31E-09					

Tabla 5. Actividad biológica (Molar)

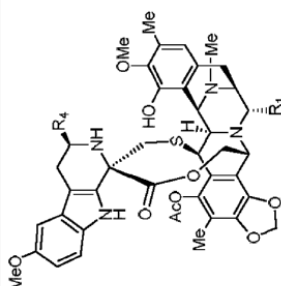
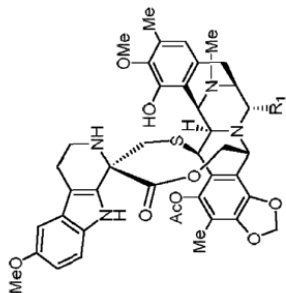
Compuesto		Compuesto de referencia					
 18-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂OH 25-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂NHAlloc 26-S R₁ = CN, R₄ = -CH₂NH₂ 19-S R₁ = OH, R₄ = -CH₂OH 27-S R₁ = OH, R₄ = -CH₂NH₂		 E R₁ = CN PM01183 R₁ = OH					
	A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1			
18-S	1,70E-09	1,21E-09	1,21E-09	9,59E-10	E		
	3,03E-09	1,34E-09	1,34E-09	1,34E-09			
	>1,21E-07	>1,21E-07	1,58E-09	>1,21E-07			
25-S	7,17E-09	7,17E-09	5,84E-09	6,84E-09			
	7,61E-09	7,72E-09	9,04E-09	9,26E-09			
	>1,10E-07	>1,10E-07	1,54E-08	1,43E-08			
26-S	1,12E-08	2,79E-09	1,34E-09	3,04E-09			
	2,19E-08	3,16E-09	1,94E-09	3,28E-09			
	>1,22E-07	>1,22E-07	3,89E-09	3,52E-09			
19-S	3,07E-09	1,35E-09	1,96E-09	2,95E-09	PM 01183		
	3,31E-09	1,60E-09	3,31E-09	3,19E-09			
	>1,23E-07	>1,23E-07	1,10E-08	>1,23E-07			
27-S	6,02E-09	1,23E-09	1,19E-09	1,97E-09			
	1,12E-08	1,35E-09	1,23E-09	2,83E-09			
	>1,23E-07	>1,23E-07	1,35E-09	4,55E-09			

Tabla 7. Actividad biológica (Molar)

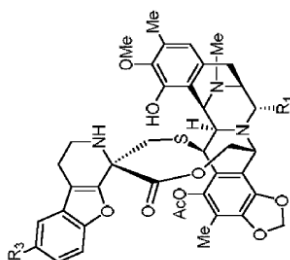
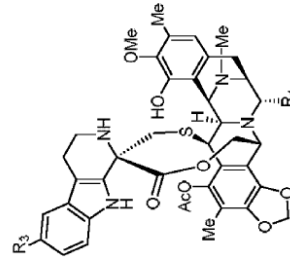
Compuesto		Compuesto de referencia								
 31 R₁ = CN, R₃ = H 32 R₁ = OH, R₃ = H 34 R₁ = CN, R₃ = OMe 35 R₁ = OH, R₃ = OMe		 ET-736 R₁ = CN, R₃ = H E R₁ = CN, R₃ = OMe PM01183 R₁ = OH, R₃ = OMe								
	A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1	
GI ₅₀ TGI LC ₅₀	31	1,96E-08	1,05E-08	8,89E-09	F	3,80E-08	2,09E-08	1,96E-08	3,27E-08	
		2,09E-08	1,57E-08	1,70E-08		1,57E-08	7,20E-08	2,36E-08	3,40E-08	6,02E-08
		2,35E-08	> 1,31E-07	3,53E-08		4,31E-08	> 1,31E-07	> 1,31E-07	7,33E-08	1,07E-07
GI ₅₀ TGI LC ₅₀	32	6,88E-09	6,88E-09	4,76E-09	ET-736	2,25E-08	2,12E-08	2,12E-08	3,97E-08	
		>1,32E-08	>1,32E-08	1,05E-08		8,34E-09	4,77E-08	2,25E-08	2,52E-08	5,96E-08
		>1,32E-08	>1,32E-08	>1,32E-08		1,20E-08	>1,32E-07	>1,32E-07	4,77E-08	1,02E-07
GI ₅₀ TGI LC ₅₀	34	5,91E-08	5,41E-08	4,53E-08	E	3,28E-09	3,15E-09	2,27E-09	2,77E-09	
		8,05E-08	8,55E-08	7,67E-08		5,91E-08	3,40E-09	3,40E-09	3,78E-09	4,53E-09
		>1,26E-07	1,25E-07	1,12E-07		>1,26E-07	4,41E-09	>1,26E-07	7,43E-09	8,94E-09
GI ₅₀ TGI LC ₅₀	35	8,14E-09	7,89E-09	4,58E-09	PM01183	3,31E-09	1,91E-09	2,29E-09	3,19E-09	
		8,78E-09	8,65E-09	8,27E-09		9,03E-09	3,57E-09	4,46E-09	3,95E-09	3,95E-09
		>1,27E-07	>1,27E-07	1,65E-08		1,40E-08	>1,27E-07	>1,27E-07	1,02E-08	5,73E-09

Tabla 8. Actividad biológica (Molar)

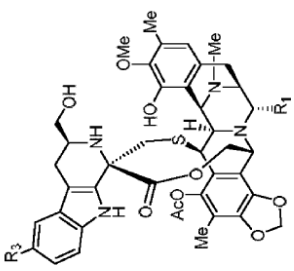
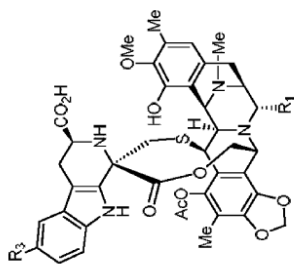
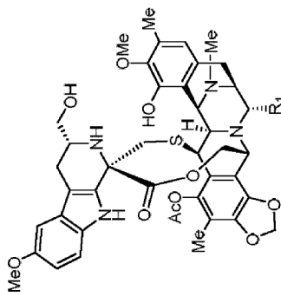
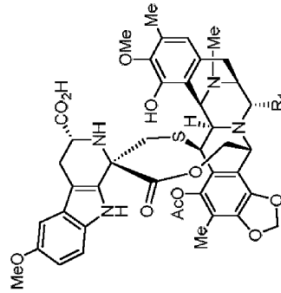
Compuesto				Compuesto de referencia			
 3-S R₁ = CN, R₃ = H 4-S R₁ = OH, R₃ = H 18-S R₁ = CN, R₃ = OMe 19-S R₁ = OH, R₃ = OMe				 14-S R₁ = CN, R₃ = H 15-S R₁ = OH, R₃ = H 28-S R₁ = CN, R₃ = OMe 29-S R₁ = OH, R₃ = OMe			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		
GI₅₀	3-S	4,03E-10	2,77E-10	4,91E-10	9,95E-10		
TGI		6,17E-10	>1,26E-07	5,29E-10	1,64E-09	14-S	
LC₅₀		>1,26E-07	>1,26E-07	6,17E-10	>1,26E-07		
GI₅₀	4-S	1,27E-09	1,27E-09	1,22E-09	1,78E-09	15-S	
TGI		1,40E-09	1,40E-09	2,55E-09	2,29E-09		
LC₅₀		>1,27E-07	>1,27E-07	6,50E-09	3,44E-09		
GI₅₀	18-S	1,70E-09	1,21E-09	1,21E-09	9,59E-10	28-S	
TGI		3,03E-09	1,34E-09	1,34E-09	1,34E-09		
LC₅₀		>1,21E-07	>1,21E-07	1,58E-09	>1,21E-07		
GI₅₀	19-S	3,07E-09	1,35E-09	1,96E-09	2,95E-09	29-S	
TGI		3,31E-09	1,60E-09	3,31E-09	3,19E-09		
LC₅₀		>1,23E-07	>1,23E-07	1,10E-08	>1,23E-07		
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		
		>1,24E-07	1,21E-07	5,45E-08	>1,24E-07		
		>1,24E-07	>1,24E-07	1,13E-07	>1,24E-07		
		>1,24E-07	>1,24E-07	>1,24E-07	>1,24E-07		
		>1,25E-06	3,00E-07	1,63E-07	2,38E-07		
		>1,25E-06	5,13E-07	2,13E-07	4,63E-07		
		>1,25E-06	9,14E-07	2,75E-07	8,39E-07		
		4,89E-07	2,51E-07	1,67E-07	2,51E-07		
		>1,19E-06	3,46E-07	2,51E-07	3,94E-07		
		>1,19E-06	6,33E-07	3,94E-07	6,92E-07		
		6,15E-07	3,62E-07	2,17E-07	3,86E-07		
		>1,21E-06	5,31E-07	3,74E-07	5,07E-07		
		>1,21E-06	8,32E-07	6,88E-07	6,88E-07		

Tabla 9. Actividad biológica (Molar)

Compuesto		Compuesto de referencia							
 18-R R ₁ = CN 19-R R ₁ = OH		 28-R R ₁ = CN 29-R R ₁ = OH							
	A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI₅₀	18-R	1,21E-09	1,21E-09	1,21E-09	5,71E-10	1,67E-07	3,10E-08	1,91E-08	2,15E-08
		1,34E-09	1,34E-09	1,34E-09	1,06E-09	3,58E-07	3,34E-08	3,22E-08	3,58E-08
		>1,21E-07	>1,21E-07	>1,21E-07	>1,21E-07	>1,19E-06	>1,19E-06	9,19E-08	6,68E-08
LC₅₀	19-R	1,47E-09	1,72E-09	1,23E-09	1,23E-09	9,05E-08	3,02E-08	1,69E-08	3,02E-08
		3,56E-09	1,72E-09	1,35E-09	1,35E-09	1,93E-07	3,26E-08	2,77E-08	3,14E-08
		>1,23E-07	>1,23E-07	>1,23E-07	1,47E-09	>1,21E-06	>1,21E-06	1,57E-07	3,50E-08

Se ha demostrado que los compuestos de la presente invención tienen una alta potencia *in vitro*, cuando se compara con los compuestos de referencia. Esto demuestra que los compuestos de acuerdo con la presente invención exhiben una alta citotoxicidad frente a las células cancerosas y son útiles en el tratamiento del cáncer.

5 Ejemplo 28. Determinación de la DMT y de la DMMT

En todos los experimentos se utilizaron ratones hembra nu/nu atímicos, lampiños Fox1 o CD-1 (Envigo). Los animales (N=10/jaula) se instalaron en jaulas ventiladas individualmente (Sealsafe Plus®, Techniplast S.P.A.), en un ciclo de luz y oscuridad de 12 horas a 21-23 °C y humedad al 40-60 %. Los ratones tuvieron libre acceso a una dieta irradiada estándar para roedores (Tecklad 2914C) y a agua esterilizada. Los animales se aclimataron durante cinco días antes de identificarlos individualmente con tatuajes. Los protocolos relativos a los animales se revisaron y aprobaron de acuerdo con los comités institucionales regionales para el cuidado y uso de animales.

Los ratones se distribuyeron de manera aleatoria en los grupos experimentales y recibieron una administración intravenosa, una vez para la determinación de la DMT (Dosis Máxima Tolerada) o una administración a la semana durante tres semanas consecutivas, para el estudio de la determinación de la DMMT (Dosis Múltiple Máxima Tolerada). A los animales se les administró la formulación blanca o el compuesto disuelto en la formulación experimental a diferentes concentraciones. El volumen administrado fue siempre de 10 ml/kg. Una vez recibida la administración, se supervisó a los animales para detectar signos clínicos de toxicidad sistémica, cambios en el peso corporal y mortalidad hasta 14 días después de la administración.

Los resultados de la DMT se resumen en la **Tabla 10**

Tabla 10			
Compuesto	Vía / Pauta	Dosis (mg/kg)	DMT (mg/kg)
4-S (referencia)	iv / SD	0,00, 0,25, 0,50, 1,00, 1,50, 2,00, 2,50, 5,00	1,0
4-R (referencia)			0,25
19-S (referencia)			0,5
19-R (referencia)		0,00, 0,10, 0,15, 0,25, 0,50, 1,00, 1,50, 2,00, 2,50, 5,00	0,15
Comp C (referencia)		0,00, 0,25, 0,50, 1,00, 1,50, 2,00, 2,50, 3,00, 4,00, 5,00	3,0
Comp D (referencia)		0,00, 0,25, 0,50, 1,00, 2,00, 4,00, 6,00, 8,00	0,5
32 (referencia)		0,00, 0,25, 0,50, 1,00, 1,50, 2,00, 2,50, 5,00	0,5

Los resultados de la **DMMT** se resumen en la **Tabla 11**

Tabla 11			
Compuesto	Vía / Pauta	Dosis (mg/kg)	DMMT (mg/kg)
4-S (referencia)	i.v./C7dx3	0,00, 0,50, 0,75, 1,00, 1,25	1,25
4-R (referencia)		0,00, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30	0,30
12-S		0,00, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75, 1,00, 1,25, 1,50, 2,00, 2,50, 5,00	0,25
12-R		0,00, 0,010, 0,025, 0,050, 0,075, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75, 1,00, 1,25, 1,50, 2,00, 2,50, 5,00	0,05
19-S (referencia)		0,00, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75	0,75
19-R (referencia)		0,00, 0,025, 0,075, 0,10, 0,15	0,15
Comp C (referencia)		0,0, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 4,0	3,0
Comp D (referencia)		0,00, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75	0,5
32 (referencia)		0,00, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75	0,5
35 (referencia)		0,00, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75	0,25
39-S (referencia)		0,00, 0,01, 0,025, 0,05, 0,075, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75, 1,00, 1,25, 1,50, 2,00, 2,50, 5,00	1,25
47-R		0,00, 0,01, 0,025, 0,05, 0,075, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75, 1,00, 1,25, 1,50, 2,00, 2,50, 5,00	0,1
ET-736 (referencia)		0,00, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75	0,5
PM01183 (referencia)		0,00, 0,14, 0,18	0,18
i.v., por vía intravenosa C7dx3, tres dosis acumuladas administradas semanalmente.			

Ejemplos 29-40. Xenoinjertos *in vivo*

En todos los experimentos se utilizaron ratones hembra nu/nu atímicos (Harlan Laboratories Models, S.L. Barcelona, España o Envigo, España). Los animales se instalaron en jaulas ventiladas individualmente Sealsafe® Plus, Techniplast S.P.A.), hasta diez por jaula en un ciclo de luz y oscuridad de 12 horas a 21-23 °C y humedad al 40-60 %. Los ratones tuvieron libre acceso a una dieta irradiada estándar para roedores (Tecklad 2914C) y a agua esterilizada. Los animales se aclimataron durante al menos 5 días antes de la implantación del tumor con una suspensión de células tumorales.

ESTIRPES CELULARES

Nombre	N° ATCC	N° ECCC*	Especie	Tejido	Características
HT1080	CCL-121	-	ser humano	conjuntivo	Fibrosarcoma
MDA-MB-231	HTB-26	-	ser humano	mama	Adenocarcinoma de mama
H460	HTB-177	-	ser humano	pulmón, derrame pleural	CPNM
A2780	-	93112519	ser humano	ovario	Carcinoma de ovario
HGC27	-	94042256	ser humano	gástrico	Carcinoma gástrico
H526	CRL-5811	-	ser humano	pulmón	CPM
H82	HTB-175	-	ser humano	pulmón	CPM
PC3	CLR-1435	-	ser humano	próstata; procedente del lugar metastásico: hueso	Adenocarcinoma de próstata
DU145	HTB-81		ser humano	próstata; procedente del lugar metastásico: cerebro	Carcinoma de próstata
22Rv1	CRL-2505		ser humano	próstata	Carcinoma de próstata
* European Collection of Cell Cultures					

Las células HT1080 se mantuvieron *in vitro* a 37 °C con CO₂ al 5 % en Mínimo Esencial Mínimo de Eagle (MEME) (Sigma-Aldrich, Co). A las 4-6 semanas de vida, utilizando una aguja de 26G y una jeringa de 1 cm³, a cada animal se le implantó ortotópicamente en el músculo gastrocnemio una inyección intramuscular, con 10x10⁶ células HT1080, suspendidas en medio asérico, sin antibióticos.

Las células MDA-MB-231 se mantuvieron *in vitro* a 37 °C con CO₂ al 5 % en medio de Eagle modificado por Dulbecco (Sigma-Aldrich, Co). Cada 3 a 5 días se efectuaron pases de las células de cultivo al alcanzar la confluencia. A las 4-6 semanas de vida, a cada animal se le implantó por vía subcutánea (en el costado derecho utilizando una aguja de 26G y una jeringa de 1 cm³) 7,5x10⁶ células MDA-MB-231 suspendidas en 0,05 ml de una solución compuesta por Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) al 50 % y medio sin suero ni antibióticos al 50 %.

Las células H460 se mantuvieron *in vitro* a 37 °C con CO₂ al 5 % en medio de Eagle modificado por Dulbecco (Sigma-Aldrich, Co). Cada 3 a 5 días se efectuaron pases de las células de cultivo al alcanzar la confluencia. A las 4-6 semanas de vida, a cada animal se le implantó por vía subcutánea (en el costado derecho utilizando una aguja de 26G y una jeringa de 1 cm³) 5x10⁶ células H460 suspendidas en 0,05 ml de una solución compuesta por Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) al 50 % y medio sin suero ni antibióticos al 50 %.

Las células A2780 se mantuvieron *in vitro* a 37 °C con CO₂ al 5 % en RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, Co). Cada 3 a 5 días se efectuaron pases de las células de cultivo al alcanzar la confluencia. A las 4-6 semanas de vida, a cada animal se le implantó por vía subcutánea (en el costado derecho utilizando una aguja de 26G y una jeringa de 1 cm³) 10x10⁶ células A2780 suspendidas en 0,05 ml de una solución compuesta por Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) al 50 % y medio sin suero ni antibióticos al 50 %.

Las células HGC27 se mantuvieron *in vitro* a 37 °C con CO₂ al 5 % en medio de Dulbecco modificado por Iscove (Sigma Aldrich, Co). Cada 3 a 5 días se efectuaron pases de las células de cultivo al alcanzar la confluencia. A las 4-6 semanas de vida, a cada animal se le implantó por vía subcutánea (en el costado derecho utilizando una aguja de 26G y una jeringa de 1 cm³) 5x10⁶ células HGC-27 suspendidas en 0,05 ml de una solución compuesta por Matrigel®

(Corning Incorporated Life Sciences) al 50 % y medio sin suero ni antibióticos al 50 %.

Las células H526 se mantuvieron *in vitro* a 37 °C con CO₂ al 5 % en medio RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, Co). Las células H526 se cultivaron como una suspensión y se mantuvieron mediante la adición de medio reciente, a medida que aumentaba la densidad celular, cada 2 a 3 días. Cada semana, el cultivo se restableció centrifugando la suspensión con posterior resuspensión en medio reciente a una concentración de 1x10⁵ células/ml. A las 4-6 semanas de vida, a cada animal se le implantó por vía subcutánea (en el costado derecho utilizando una aguja de 26G y una jeringa de 1 cm³) 5x10⁶ células H526 suspendidas en 0,05 ml de una solución compuesta por Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) al 50 % y medio sin suero ni antibióticos al 50 %.

Las células H82 se mantuvieron *in vitro* a 37 °C con CO₂ al 5 % en medio RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, Co). Las células H82 se cultivaron como una suspensión y se mantuvieron mediante la adición de medio reciente, a medida que aumentaba la densidad celular, cada 2 a 3 días. Cada semana, el cultivo se restableció centrifugando la suspensión con posterior resuspensión en medio reciente a una concentración de 1x10⁵ células/ml. A las 4-6 semanas de vida, a los animales se les implantó por vía subcutánea (en el costado derecho utilizando una aguja de 26G y una jeringa de 1 cm³) 5x 10⁶ células H82 suspendidas en 0,05 ml de una solución compuesta por Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) al 50 % y medio sin suero ni antibióticos al 50 %.

Las células PC3 se mantuvieron *in vitro* a 37 °C con CO₂ al 5 % en medio RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, Co). Cada 3 a 5 días se efectuaron pases de las células de cultivo al alcanzar la confluencia. A las 4-6 semanas de vida, a cada ratón atímico hembra se le implantó por vía subcutánea (en el costado derecho utilizando una aguja de 26G y una jeringa de 1 cm³) 3x10⁶ células PC3 suspendidas en 0,05 ml de una solución compuesta por Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) al 50 % y medio sin suero ni antibióticos al 50 %. En este modelo, en lugar de hembras se utilizaron machos porque el crecimiento de PC-3 no depende de hormonas.

Las células DU-145 se mantuvieron *in vitro* a 37 °C con CO₂ al 5 % en medio RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, Co). Cada 3 a 5 días se efectuaron pases de las células de cultivo al alcanzar la confluencia. A las 4-6 semanas de vida, a cada ratón atímico macho se le implantó por vía subcutánea (en el costado derecho utilizando una aguja de 26G y una jeringa de 1 cm³) 5x10⁶ células DU-145 suspendidas en 0,05 ml de una solución compuesta por Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) al 50 % y medio sin suero ni antibióticos al 50 %.

Las células 22Rv1 se mantuvieron *in vitro* a 37 °C con CO₂ al 5 % en medio RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, Co). Cada 3 a 5 días se efectuaron pases de las células de cultivo al alcanzar la confluencia. A las 4-6 semanas de vida, a cada ratón atímico macho se le implantó por vía subcutánea (en el costado derecho utilizando una aguja de 26G y una jeringa de 1 cm³) 5x10⁶ células 22Rv1 suspendidas en 0,05 ml de una solución compuesta por Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) al 50 % y medio sin suero ni antibióticos al 50 %.

La tolerabilidad del tratamiento se evaluó supervisando la evolución del peso corporal, los signos clínicos de toxicidad sistémica, así como pruebas de daño local en el lugar de la inyección.

En estudios de xenoinjertos con la estirpe celular HT1080:

- Las medidas del diámetro total (tumor + pata) se determinaron utilizando un calibrador digital (Fowler Sylvac, S235PAT). Este diámetro total y los pesos corporales de los animales, se midieron 2-3 veces por semana a partir del primer día de tratamiento (día 0).
- Cuando el diámetro total alcanzó una longitud de aproximadamente 7,0-8,0 mm, los ratones se distribuyeron de manera aleatoria en los grupos de tratamiento y de control (N = 8-10/grupo) en función del peso corporal y de las medidas del tumor utilizando el programa informático NewLab Oncology (versión 2.25.06.00).
- Para evaluar la eficacia antitumoral se utilizó la comparación del diámetro total medio (tumor + pata) de los grupos de tratamiento con el diámetro total medio (tumor + pata) del grupo de control.
- Los animales se sacrificaron cuando el diámetro total de sus patas alcanzó aprox. 18 mm.

En estudios de xenoinjerto con otras estirpes celulares:

- El volumen tumoral se calculó utilizando la ecuación $(ab^2)/2$, donde a: la longitud (diámetro más largo) y b: la anchura (diámetro más corto), se midieron en mm utilizando un calibrador digital (Fowler Sylvac, S235PAT). El tamaño de los tumores y los pesos corporales, se registraron 2-3 veces por semana a partir del primer día de tratamiento.
- Cuando los tumores alcanzaron aprox. 150-250 mm³, los animales portadores de tumor (N = 8-10/grupo) se distribuyeron de manera aleatoria en los grupos de tratamiento, en función del peso corporal y de las medidas del tumor utilizando el programa informático NewLab Oncology (versión 2.25.06.00).

- Para evaluar la eficacia antitumoral se utilizó la comparación entre el volumen tumoral medio de los grupos tratados y del grupo de control.
- Los animales se sacrificaron cuando sus tumores alcanzaron aprox. 2.000 mm³ y/o cuando se observó una fuerte necrosis.

Se consideró que los tratamientos que producían una letalidad > del 20 % y/o una pérdida neta de peso corporal del 20 %, eran tóxicos.

En las tablas y figuras se resumen los datos obtenidos de los grupos experimentales completos, es decir, de aquellos grupos que conservan el número inicial de animales, n = 8-10. Sin embargo, una vez sacrificado el primer animal debido a una longitud tumoral > 18 mm o a un tamaño tumoral > 2.000 mm³, el grupo experimental se considerará que es incompleto. Por lo tanto, los datos generados posteriormente al día del sacrificio y en adelante, no se presentarán (es decir, ni en las tablas ni en las figuras).

Ejemplo 29. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **4-S** (referencia) y **12-S** en varios modelos de xenoinjerto

4-S (referencia), **12-S** y el compuesto **C** (referencia), se proporcionaron en forma de viales liofilizados de producto liofilizado. Cada vial se reconstituyó con agua para infusión a una concentración de 0,5 mg/ml. Se realizaron diluciones adicionales con solución de dextrosa al 5 % para inyección hasta alcanzar la concentración de la formulación de dosificación. Las dosis administradas de **4-S** (referencia), **12-S** y compuesto **C** (referencia), fueron 1,25 mg/kg, 0,25 mg/kg y 3,0 mg/kg, respectivamente.

El placebo, que se reconstituyó con agua para infusión, se proporcionó en forma de torta liofilizada que contenía 100 mg de sacarosa + 6,8 mg de dihidrogenofosfato de potasio + ácido fosfórico en c.s. para un de pH 3,8-4,5.

En estos experimentos, **4-S** (referencia), **12-S** y el compuesto **C** (referencia), así como el placebo, se administraron por vía intravenosa una vez a la semana durante 3 semanas consecutivas, los días 0, 7 y 14, siempre que fue posible.

Ejemplo 29a. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **4-S** (referencia) y **12-S** en xenoinjertos de fibrosarcoma humano.

El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **4-S** (referencia) y **12-S** con la actividad antitumoral del compuesto **C** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de sarcoma humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue la estirpe celular HT1080.

En la **Tabla 12** se informa sobre la evaluación del diámetro total (tumor + pata) de tumores HT1080 en ratones tratados con placebo, compuesto **C** (referencia), **4-S** (referencia) y **12-S**. Estos resultados también se muestran en la Figura 1.

Tabla 12

Días	Diámetro total (tumor + pata) (mm)			
	Control	Compuesto C	4-S	12-S
0,0	7,5	7,5	7,5	7,5
2,0	9,4	8,8	7,7	8,2
5,0	11,4	9,0	8,3	8,6
7,0	12,1	9,6	8,8	9,5
9,0	13,2	10,2	8,4	10,0
12,0	14,5	10,2	8,4	11,2
14,0	15,2	11,2	9,6	11,7
16,0	15,9	12,4	10,0	12,7
19,0	18,0	13,3	10,4	13,5
21,0		15,2	12,1	14,4
23,0		18,0	12,7	16,5
27,0			13,5	15,2
30,0			15,6	16,4
33,0			18,0	

Ejemplo 29b. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **4-S** (referencia) y **12-S** en xenoinjertos de mama humana.

El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **4-S** (referencia) y **12-S** con la actividad antitumoral

del compuesto **C** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue la estirpe celular MDA-MB-231.

- 5 En la **Tabla 13** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores MDA-MB-231 en ratones tratados con placebo, compuesto **C** (referencia), **4-S** (referencia) y **12-S**. Estos resultados también se muestran en la Figura 2.

Tabla 13

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)			
	Control	Compuesto C	4-S	12-S
0,0	149,4	149,4	150,6	150,2
2,0	240,0	217,1	197,3	229,9
5,0	325,1	281,3	250,9	290,5
7,0	407,8	338,6	265,0	398,2
9,0	514,8	385,1	272,5	508,9
12,0	648,1	400,4	270,6	602,5
14,0	799,0	436,9	281,3	751,0
16,0	1002,5	585,7	293,6	977,7
19,0	1233,9	774,7	322,1	1252,6
21,0	1539,1	965,9	324,4	1560,7
23,0	2006,5	1215,2	326,6	2005,9
26,0	2027,7	1503,2	398,8	2066,2
28,0		1785,3	501,8	
30,0		2037,1	654,8	
33,0			856,7	
35,0			1147,1	
37,0			1635,9	

- 10 **Ejemplo 29c.** Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **4-S** (referencia) y **12-S** en xenoinjertos de tumor de pulmón humano.

El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **4-S** (referencia) y **12-S** con la actividad antitumoral del compuesto **C** (referencia) utilizando tres modelos diferentes de xenoinjerto de cáncer de pulmón humano. Estos modelos corresponden a cáncer de pulmón no microcítico (estirpe celular H-460) y a cáncer de pulmón microcítico (estirpes celulares H526 y H82).

En la **Tabla 14** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores H460 en ratones tratados con placebo, compuesto **C** (referencia), **4-S** (referencia), y **12-S**. Estos resultados también se muestran en la Figura 3.

Tabla 14

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)			
	Control	Compuesto C	4-S	12-S
0,0	187,4	186,1	185,9	186,0
2,0	577,5	395,4	310,9	460,5
5,0	1352,0	665,9	634,6	922,4
7,0	1642,9	929,5	959,1	1252,1
9,0	2025,0	1063,7	1064,9	1409,4
12,0		1436,5	1421,0	1531,7
14,0		2025,0	1845,5	2025,0
16,0		2025,0	2025,0	

En la **Tabla 15** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores H526 en ratones tratados con placebo, compuesto **C** (referencia), **4-S** (referencia) y **12-S**. Estos resultados también se muestran en la Figura 4.

Tabla 15

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)			
	Control	Compuesto C	4-S	12-S
0,0	217,2	217,9	211,8	212,7
2,0	410,7	262,4	279,0	412,7
4,0	778,5	108,3	98,8	637,9
7,0	1083,2	129,8	56,7	968,5
9,0	1371,0	85,9	62,5	1250,3
11,0	1782,0	52,3	32,0	1568,0
14,0	2025,0	54,1	18,0	2025,0
16,0		47,3	32,0	
21,0		4,0	4,0	
28,0		4,0	4,0	
35,0		4,0	4,0	
42,0		62,5	4,0	
49,0		53,5	4,0	

En la **Tabla 16** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores H82 en ratones tratados con placebo, compuesto **C** (referencia), **4-S** (referencia) y **12-S**. Estos resultados también se muestran en la Figura 5.

5

Tabla 16

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)			
	Control	Compuesto C	4-S	12-S
0,0	171,6	170,5	168,3	174,0
2,0	439,4	265,3	215,2	360,1
5,0	1024,7	488,7	253,6	899,7
7,0	1422,0	760,0	341,4	1398,6
9,0	1923,8	899,5	349,4	1847,6
12,0	2025,0	1038,5	436,4	2089,7
14,0		1213,4	516,0	
16,0		1256,4	521,8	
19,0		1741,5	560,9	
21,0		1878,8	627,7	
23,0		2057,0	690,9	
26,0			953,4	
28,0			847,1	
30,0			1067,5	
33,0			1200,6	
35,0			1257,7	
37,0			1497,7	
41,0			2014,2	

Ejemplo 29d. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **4-S** (referencia) y **12-S** en xenoinjertos de tumor de ovario humano.

10

El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **4-S** (referencia) y **12-S** con la actividad antitumoral del compuesto **C** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de ovario humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue A2780.

15

En la **Tabla 17** se informa sobre la evaluación del volumen de tumores A2780 en ratones tratados con placebo, compuesto **C** (referencia), **4-S** (referencia) y **12-S**. Estos resultados también se muestran en la Figura 6.

Tabla 17

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)			
	Control	Compuesto C	4-S	12-S
0,0	169,5	169,6	168,3	168,5
2,0	317,5	206,3	150,6	262,1
5,0	758,9	372,7	175,9	628,6
7,0	1351,9	607,6	317,7	976,3
9,0	1675,8	696,2	281,9	1387,5
12,0	2025,0	855,6	372,1	1666,0
14,0		1293,9	709,2	2025,0
16,0		1683,5	870,9	
19,0		2137,5	1235,4	
21,0			1453,3	
23,0			1666,0	
26,0			2025,0	

Ejemplo 29e. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **4-S** (referencia) y **12-S** en xenoinjertos de tumor gástrico humano.

El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **4-S** (referencia) y **12-S** con la actividad antitumoral del Compuesto **C** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer gástrico humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue HGC27.

En la **Tabla 18** se informa sobre el crecimiento del volumen tumoral de tumores HGC27 en ratones tratados con placebo, compuesto **C** (referencia), **4-S** (referencia) y **12-S**. Estos resultados también se muestran en la Figura 7.

Tabla 18

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)			
	Control	Compuesto C	4-S	12-S
0,0	200,7	195,0	194,8	196,6
2,0	429,0	391,0	358,6	411,9
5,0	835,5	578,6	515,3	834,1
7,0	1256,5	708,2	589,2	1176,6
9,0	1602,2	937,7	779,4	1531,6
12,0	2040,7	1169,5	980,8	2030,2
14,0		1496,8	1153,3	
16,0		1690,6	1346,2	
19,0		2004,0	1643,4	
21,0			2004,7	

Ejemplo de referencia 30. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **4-R** (referencia) en varios modelos de xenoinjerto

4-R (referencia) se proporcionó en forma de viales liofilizados. La torta de **4-R** (referencia) se reconstituyó con agua para infusión a una concentración de 0,5 mg/ml. La solución madre de **4-R** (referencia) se diluyó adicionalmente en una solución de dextrosa al 5 % para inyección hasta alcanzar la concentración de la formulación de dosificación. La dosis administrada de **4-R** (referencia) fue de 0,30 mg/kg.

El compuesto **D** (referencia) se proporcionó en forma de viales de fármaco. Cada vial se reconstituyó primero mediante disolución total en DMSO y después añadiendo Kolliphor ELP (BASF)/etanol absoluto (1:1, v/v) a una concentración de 0,8 mg/ml. Se realizaron diluciones adicionales con una solución tampón de lactato (pH = 4,0) hasta alcanzar la concentración de la formulación de dosificación. La dosis administrada del compuesto **D** (referencia) fue de 0,5 mg/kg.

PM01183 (referencia) se proporcionó en forma de viales de producto liofilizado. Cada vial se reconstituyó con agua para infusión a una concentración de 0,2 mg/ml. Se realizaron diluciones adicionales con solución de glucosa al 5 % o de cloruro de sodio al 0,9 % para inyección hasta alcanzar las concentraciones de la formulación de dosificación. La

dosis administrada fue de 0,18 mg/kg.

El placebo, que se reconstituyó con agua para infusión, se proporcionó en forma de torta liofilizada que contenía 100 mg de sacarosa + 6,8 mg de dihidrogenofosfato de potasio + ácido fosfórico en c.s. para un de pH 3,8-4,5.

En estos experimentos, **4-R** (referencia), compuesto **D** (referencia) y **PM01183** (referencia), así como el placebo, se administraron por vía intravenosa una vez a la semana durante 3 semanas consecutivas, los días 0, 7 y 14, siempre que fue posible.

Ejemplo de referencia 30a. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **4-R** (referencia) en xenoinjertos de fibrosarcoma humano.

El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **4-R** (referencia) y del compuesto **D** (referencia) con la actividad antitumoral de **PM01183** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de sarcoma humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue la estirpe celular HT1080.

En la **Tabla 19** se informa sobre la evaluación del diámetro total (tumor + pata) de tumores HT1080 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y **4-R** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 8.

Tabla 19

Días	Diámetro total (tumor + pata) (mm)		
	Control	PM01183	4-R
0	8,1	8,1	8,1
2	11,2	9,7	8,6
7	13,6	11,2	8,7
9	15,2	12,3	9,0
14	16,9	14,6	9,3
18	18,1	15,6	10,3
21		15,1	11,5
23		16,3	13,3
25		18,0	15,8
28			18,0

En la **Tabla 20** se informa sobre la evaluación del diámetro total (tumor + pata) de tumores HT1080 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y compuesto **D** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 9.

Tabla 20

Días	Diámetro total (tumor + pata) (mm)		
	Control	PM01183	Compuesto D
0	7,8	7,7	7,7
2	11,0	9,2	9,5
5	14,0	9,8	8,8
7	15,0	12,2	8,7
9	18,0	12,6	9,4
12		13,1	9,4
14		14,6	10,1
16		14,5	10,9
19		15,0	11,2
21		18,0	12,1
23			13,0
26			15,0
28			18,0

Ejemplo de referencia 30b. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **4-R** (referencia) en xenoinjertos de mama humana.

El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **4-R** (referencia) y del compuesto **D** (referencia) con la actividad antitumoral de **PM01183** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue la estirpe celular MDA-MB-231.

5

En la **Tabla 21** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores MDA-MB-231 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y **4-R** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 10.

Tabla 21

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	PM01183	4-R
0	130,6	129,3	129,3
7	230,7	189,0	151,9
14	422,2	230,1	164,1
21	687,7	305,9	136,8
28	1114,9	535,8	195,9
35	1555,3	819,7	294,2
42	2138,5	962,7	494,4
49		1301,3	843,8
52		2199,4	1042,5

10

En la **Tabla 22** se informa sobre la evaluación del volumen de tumores MDA-MB-231 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y compuesto **D** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 11.

Tabla 22

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	PM01183	Compuesto D
0	129,2	129,6	129,5
7	284,0	185,9	147,9
14	564,3	290,8	186,4
21	686,0	337,9	136,5
28	1068,6	507,4	290,7
35	1359,4	796,1	431,7
42	1533,7	1062,5	770,1
49	1653,1	1416,3	970,0
56	2029,3	1673,3	1461,9
63	2060,8	1811,9	1526,4

15

Ejemplo de referencia 30c. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **4-R** (referencia) en xenoinjertos de tumor de pulmón humano.

El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **4-R** (referencia) y del Compuesto **D** (referencia) con la actividad antitumoral de **PM01183** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de pulmón humano.

20

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue la estirpe celular H-460.

En la **Tabla 23** se informa sobre la evaluación del volumen de tumores H460 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y **4-R** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 12.

25

Tabla 23

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	PM01183	4-R
0	156,2	156,7	155,5
2	290,9	227,3	223,3

(continuación)

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	PM01183	4-R
7	1323,8	940,4	737,8
9	1816,9	1210,3	861,0
11	2120,9	1433,8	1102,9
14		1529,5	1638,0
16			2028,6

En la **Tabla 24** se informa sobre la evaluación del volumen de tumores H460 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y compuesto **D** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 13.

5

Tabla 24

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	PM01183	Compuesto D
0	205,2	204,5	203,4
2	508,0	418,1	367,3
7	1355,8	1004,0	792,0
9	1682,1	1211,3	854,6
12	1938,6	1515,4	1026,7
14	2275,9	1633,3	1175,8
16		1723,9	1322,1
19		2112,3	1581,1
21		2409,4	1789,3
23			1966,5
26			2080,7

Ejemplo de referencia 30d. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **4-R** (referencia) en xenoinjertos de tumor de ovario humano.

10

El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **4-R** (referencia) y del compuesto **D** (referencia) con la actividad antitumoral de **PM01183** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de ovario humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue A2780.

15

En la **Tabla 25** se informa sobre la evaluación del volumen de tumores A2780 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y **4-R** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 14.

Tabla 25

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	PM01183	4-R
0	172,8	175,5	175,2
5	896,6	671,2	611,4
7	1415,3	1048,9	1036,5
12	2205,3	2020,3	1992,0
14			2165,3

20

En la **Tabla 26** se informa sobre la evaluación del volumen de tumores A2780 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y compuesto **D** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 15.

Tabla 26

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	PM01183	Compuesto D
0	189,4	191,2	190,1

(continuación)

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	PM01183	Compuesto D
3	588,5	454,5	319,6
5	1086,0	772,1	514,4
7	1428,6	1161,5	897,4
10	2077,1	1615,6	1239,8
12	2163,1	1703,0	1656,2
14		2029,3	1951,7
17			2121,7
19			2068,6

Ejemplo de referencia 30e. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **4-R** (referencia) en xenoinjertos de tumor gástrico humano.

5 El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **4-R** (referencia) y del Compuesto **D** (referencia) con la actividad antitumoral de **PM01183** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer gástrico humano.

10 El modelo tumoral utilizado en este estudio fue HGC27.

En la **Tabla 27** se informa sobre el crecimiento del volumen tumoral de tumores HGC27 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y **4-R** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 16.

Tabla 27

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	PM01183	4-R
0	174,6	171,6	173,0
2	319,1	317,5	266,8
5	632,5	404,0	370,7
7	1046,0	485,7	418,5
9	1359,1	604,6	627,8
12	1863,8	760,8	713,5
14	2115,0	789,6	837,0
16		719,5	867,1
19		895,9	1040,2
21		1051,3	1229,8
26		1901,2	1784,5
28		2028,9	2073,6

15 En la **Tabla 28** se informa sobre el crecimiento del volumen tumoral de tumores HGC27 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y compuesto **D** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 17.

Tabla 28

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	PM01183	Compuesto D
0	142,3	169,5	157,4
2	286,5	372,4	327,6
5	527,7	474,1	439,6
7	821,4	571,8	418,7
9	1130,9	787,9	567,9
12	1547,8	951,1	537,0
14	1868,5	1064,4	654,6
16	1887,0	1346,1	672,4

(continuación)

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	PM01183	Compuesto D
19	2162,3	1691,8	843,0
21		1920,0	842,7
23		2011,4	963,7
26		2102,2	1203,3
28			1589,7
30			1777,6
33			2146,2

Ejemplo 31. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **12-R** en varios modelos de xenoinjerto.

- 5 **12-R** se proporcionó en forma de viales liofilizados. La torta de **12-R** se reconstituyó con agua para infusión a una concentración de 0,5 mg/ml. La solución madre de **12-R** se diluyó adicionalmente en una solución de dextrosa al 5 % para inyección hasta alcanzar concentración de la formulación de dosificación. La dosis administrada de **12-R** fue de 0,05 mg/kg.
- 10 El compuesto **D** (referencia) se proporcionó en forma de viales de fármaco. Cada vial se reconstituyó primero mediante disolución total en DMSO y después añadiendo Kolliphor ELP (BASF)/etanol absoluto (1:1, v/v) a una concentración de 0,8 mg/ml. Se realizaron diluciones adicionales con una solución tampón de lactato (pH = 4,0) hasta alcanzar la concentración de la formulación de dosificación. La dosis administrada del compuesto **D** (referencia) fue de 0,5 mg/kg.
- 15 El placebo, que se reconstituyó con agua para infusión, se proporcionó en forma de torta liofilizada que contenía 100 mg de sacarosa + 6,8 mg de dihidrogenofosfato de potasio + ácido fosfórico en c.s. para un de pH 3,8-4,5.

En estos experimentos, **12-R**, compuesto **D** (referencia), así como el placebo, se administraron por vía intravenosa una vez a la semana durante 3 semanas consecutivas, los días 0, 7 y 14, siempre que fue posible.

Ejemplo 31a. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **12-R** en xenoinjertos de fibrosarcoma humano.

El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **12-R** con la actividad antitumoral del Compuesto **D** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de sarcoma humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue la estirpe celular HT1080.

En la **Tabla 29** se informa sobre la evaluación del diámetro total (tumor + pata) de tumores HT1080 en ratones tratados con placebo, Compuesto **D** (referencia) y **12-R**. Estos resultados también se muestran en la Figura 18.

Tabla 29

Días	Diámetro total (tumor + pata) (mm)		
	Control	Compuesto D	12-R
0,0	7,5	7,5	7,5
2,0	9,4	8,2	8,9
5,0	11,4	7,5	8,8
7,0	12,1	7,4	9,5
9,0	13,2	8,1	9,5
12,0	14,5	7,9	11,0
14,0	15,2	7,7	11,7
16,0	15,9	8,8	12,9
19,0	18,0	10,2	13,5
21,0		11,2	15,5
23,0		12,2	18,0
27,0		13,2	
30,0		14,6	
33,0		16,3	
35,0		18,0	

Ejemplo 31b. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **12-R** en xenoinjertos de mama humana.

El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **12-R** con la actividad antitumoral del Compuesto **D** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue la estirpe celular MDA-MB-231.

En la **Tabla 30** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores MDA-MB-231 en ratones tratados con placebo, Compuesto **D** (referencia) y **12-R**. Estos resultados también se muestran en la Figura 19.

Tabla 30

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	Compuesto D	12-R
0,0	149,4	149,6	149,8
2,0	240,0	217,2	223,0
5,0	325,1	284,5	296,1
7,0	407,8	310,0	378,3
9,0	514,8	325,5	472,7
12,0	648,1	268,4	609,9
14,0	799,0	237,7	782,5
16,0	1002,5	261,2	972,4
19,0	1233,9	251,3	1211,0
21,0	1539,1	219,9	1463,4
23,0	2006,5	221,8	1756,5
26,0	2027,7	245,5	2028,6
28,0		320,3	
30,0		401,6	
33,0		545,8	
35,0		629,2	
37,0		670,7	
40,0		669,9	
42,0		696,3	
44,0		798,1	
47,0		857,7	

Ejemplo 31c. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **12-R** en xenoinjertos de tumor de pulmón humano.

El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **12-R** con la actividad antitumoral del Compuesto **D** (referencia) utilizando tres modelos diferentes de xenoinjerto de cáncer de pulmón humano. Estos modelos corresponden a cáncer de pulmón no microcítico (estirpe celular H460) y a cáncer de pulmón microcítico (estirpes celulares H526 y H82).

En la **Tabla 31** se informa sobre la evaluación del volumen de tumores H460 en ratones tratados con placebo, compuesto **D** (referencia) y **12-R**. Estos resultados también se muestran en la Figura 20.

Tabla 31

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	Compuesto D	12-R
0,0	187,4	187,2	187,0
2,0	577,5	329,7	410,7
5,0	1352,0	559,4	796,7
7,0	1642,9	756,5	1167,9
9,0	2025,0	971,9	1360,3

(continuación)

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	Compuesto D	12-R
12,0		1370,9	1666,0
14,0		1626,8	2025,0
16,0		2025,0	

En la **Tabla 32** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores H526 en ratones tratados con placebo, compuesto **D** (referencia) y **12-R**. Los resultados también se muestran en la Figura 21.

5

Tabla 32

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	Compuesto D	12-R
0,0	217,20	216,1	214,20
2,0	410,70	240,9	404,50
4,0	778,50	99,3	680,50
7,0	1083,20	56,7	995,20
9,0	1371,00	62,5	1290,50
11,0	1782,00	62,5	1568,00
14,0	2025,00	32,0	2025,00
16,0		4,0	
21,0		4,0	
28,0		4,0	
35,0		4,0	
42,0		4,0	
49,0		4,0	

En la **Tabla 33** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores H82 en ratones tratados con placebo, compuesto **D** (referencia) y **12-R**. Los resultados también se muestran en la Figura 22.

10

Tabla 33

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	Compuesto D	12-R
0,0	171,60	169,4	170,50
2,0	439,40	340,6	381,40
5,0	1024,70	443,3	793,20
7,0	1422,00	496,2	1187,20
9,0	1923,80	614,1	1699,30
12,0	2025,00	665,5	2125,60
14,0		1041,6	
16,0		1151,2	
19,0		1516,7	
21,0		1748,0	

Ejemplo 31d. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **12-R** en xenoinjertos de tumor de ovario humano.

- 15 El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **12-R** con la actividad antitumoral del Compuesto **D** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de ovario humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue A2780.

- 20 En la **Tabla 34** se informa sobre la evaluación del volumen de tumores A2780 en ratones tratados con placebo, compuesto **D** (referencia) y **12-R**. Estos resultados también se muestran en la Figura 23.

Tabla 34

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	Compuesto D	12-R
0,0	169,5	168,8	169,6
2,0	317,5	225,7	302,8
5,0	758,9	256,6	786,5
7,0	1351,9	473,8	1113,3
9,0	1675,8	633,6	1490,6
12,0	2025,0	822,8	2025,00
14,0		1129,3	2025,00
16,0		1198,6	
19,0		1649,6	
21,0		2025,0	

Ejemplo 31e. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **12-R** en xenoinjertos de tumor gástrico humano.

- 5 El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **12-R** con la actividad antitumoral del Compuesto **D** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer gástrico humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue HGC27.

- 10 En la **Tabla 35** se informa sobre el crecimiento del volumen tumoral de tumores HGC27 en ratones tratados con placebo, compuesto **D** (referencia) y **12-R**. Estos resultados también se muestran en la Figura 24.

Tabla 35

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	Compuesto D	12-R
0,0	200,7	194,0	193,3
2,0	429,0	324,2	413,3
5,0	835,5	561,6	809,1
7,0	1256,5	504,2	1261,5
9,0	1602,2	584,2	1589,5
12,0	2040,7	767,7	2017,9
14,0		1056,8	2034,9
16,0		1440,2	
19,0		1717,9	
21,0		2043,4	

- 15 **Ejemplo de referencia 32.** Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **19-S** (referencia) en varios modelos de xenoinjerto

- 20 **19-S** (referencia) se proporcionó en forma de viales liofilizados. La torta de **19-S** (referencia) se reconstituyó con agua para infusión a una concentración de 0,5 mg/ml. La solución madre de **19-S** (referencia) se diluyó adicionalmente en una solución de dextrosa al 5 % para inyección hasta alcanzar la concentración de la formulación de dosificación. La dosis administrada de **19-S** (referencia) fue de 0,75 mg/kg.

- 25 **PM01183** (referencia) se proporcionó en forma de viales de producto liofilizado. Cada vial se reconstituyó con agua para infusión a una concentración de 0,2 mg/ml. La solución madre de **PM01183** (referencia) se diluyó adicionalmente en una solución de glucosa al 5 % para inyección hasta alcanzar las concentraciones de la formulación de dosificación. La dosis administrada fue de 0,18 mg/kg.

- 30 El placebo, que se reconstituyó con agua para infusión, se proporcionó en forma de torta liofilizada que contenía 100 mg de sacarosa + 6,8 mg de dihidrogenofosfato de potasio + ácido fosfórico en c.s. para un de pH 3,8-4,5.

En estos experimentos, **19-S** (referencia) y **PM01183** (referencia), así como el placebo, se administraron por vía intravenosa una vez a la semana durante 3 semanas consecutivas, los días 0, 7 y 14, siempre que fue posible.

Ejemplo de referencia 32a. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **19-S** (referencia) en xenoinjertos de

fibrosarcoma humano.

El objetivo de este estudio era comparar las actividades antitumorales de **19-S** (referencia) y **PM01183** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de sarcoma humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue la estirpe celular HT1080.

En la **Tabla 36** se informa sobre la evaluación del diámetro total (tumor + pata) de tumores HT1080 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y **19-S** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 25.

Tabla 36

Días	Diámetro total (tumor + pata) (mm)		
	Control	PM01183	19-S
0	8,4	8,4	8,2
2	10,9	9,8	8,4
5	14,8	9,7	7,8
7	15,9	11,4	9,5
9	18,0	12,7	9,9
12		13,7	10,7
14		14,6	11,3
16		15,5	11,9
19		15,6	13,4
21		18,0	14,4
23			18,0

Ejemplo de referencia 32b. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **19-S** (referencia) en xenoinjertos de adenocarcinoma de mama humano.

El objetivo de este estudio era comparar las actividades antitumorales de **19-S** (referencia) y **PM01183** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue la estirpe celular MDA-MB-231.

En la **Tabla 37** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores MDA-MB-231 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y **19-S** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 26.

Tabla 37

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	PM01183	19-S
0	132,6	134,3	133,6
4	194,1	177,2	157,2
7	248,2	186,3	142,6
11	377,6	250,7	133,9
14	461,3	266,1	117,3
18	679,2	327,7	79,3
21	753,2	391,0	89,2
25	909,2	493,1	120,6
28	1090,7	627,3	144,4
32	1433,4	789,0	246,1
36	1887,5	1022,0	419,3
39	1785,2	1294,2	593,7
42	2081,5	1643,3	945,9
46	2137,5	1658,9	985,3
49		1938,0	1211,5

(continuación)

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	PM01183	19-S
53			1324,3
56			1703,9
60			1793,3
63			1603,0
70			2324,2

Ejemplo de referencia 32c. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **19-S** (referencia) en xenoinjertos de cáncer de pulmón humano.

El objetivo de este estudio era comparar las actividades antitumorales de **19-S** (referencia) y **PM01183** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de pulmón humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue la estirpe celular H-460.

En la **Tabla 38** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores H-460 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y **19-S** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 27.

Tabla 38

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	PM01183	19-S
0	197,0	196,3	196,9
2	529,5	457,0	364,0
4	1057,4	861,5	624,9
7	1582,5	1280,2	966,5
9	2094,8	1424,9	1078,2
11		1969,9	1449,0
14			1761,5

Ejemplo de referencia 32d. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **19-S** (referencia) en xenoinjertos de tumor de ovario humano.

El objetivo de este estudio era comparar las actividades antitumorales de **19-S** (referencia) y **PM01183** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de ovario humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue A2780.

En la **Tabla 39** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores A2780 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y **19-S** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 28.

Tabla 39

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	PM01183	19-S
0	163,4	163,6	164,4
2	287,1	235,5	187,9
4	568,7	463,2	205,4
7	1211,3	986,3	513,6
9	1633,7	1451,4	650,6
11	2047,8	2062	659,8
14			1236,2
18			1575,9
23			1895,7
25			2177,0

Ejemplo de referencia 32e. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **19-S** (referencia) en xenoinjertos de tumor

gástrico humano.

El objetivo de este estudio era comparar las actividades antitumorales de **19-S** (referencia) y **PM01183** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer gástrico humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue HGC27.

En la **Tabla 40** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores HGC27 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y **19-S** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 29.

Tabla 40

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	PM01183	19-S
0	178,3	177,6	181,5
2	409	395,6	404,6
5	907,4	572,4	600,3
7	1283,6	766,6	660,3
9	1664	950,7	787,5
14	2102,8	1199,4	864,4
16		1353,1	882,4
19		1294,3	925,2
21		1335,1	893,6
23		1320,3	874,4
26		1364,5	932,1
30		1671,9	1547,8
33		2009,2	2020,4

Ejemplo de referencia 33. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **19-R** (referencia) en varios modelos de xenoinjerto

19-R (referencia) se proporcionó en forma de viales liofilizados. La torta de **19-R** (referencia) se reconstituyó con agua para infusión a una concentración de 0,5 mg/ml. La solución madre de **19-R** (referencia) se diluyó adicionalmente en una solución de dextrosa al 5 % para inyección hasta alcanzar la concentración de la formulación de dosificación. La dosis administrada de **19-R** (referencia) fue de 0,15 mg/kg.

PM01183 (referencia) se proporcionó en forma de viales de producto liofilizado. Cada vial se reconstituyó con agua para infusión a una concentración de 0,2 mg/ml. La solución madre de **PM01183** (referencia) se diluyó adicionalmente en una solución de glucosa al 5 % para inyección hasta alcanzar las concentraciones de la formulación de dosificación. La dosis administrada fue de 0,18 mg/kg.

El placebo, que se reconstituyó con agua para infusión, se proporcionó en forma de torta liofilizada que contenía 100 mg de sacarosa + 6,8 mg de dihidrogenofosfato de potasio + ácido fosfórico en c.s. para un de pH 3,8-4,5.

En estos experimentos, **19-R** (referencia) y **PM01183** (referencia), así como el placebo, se administraron por vía intravenosa una vez a la semana durante 3 semanas consecutivas, los días 0, 7 y 14, siempre que fue posible.

Ejemplo de referencia 33a. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **19-R** (referencia) en xenoinjertos de fibrosarcoma humano.

El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **19-R** (referencia) con la actividad antitumoral de **PM01183** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de sarcoma humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue la estirpe celular HT1080.

En la **Tabla 41** se informa sobre la evaluación del diámetro total (tumor + pata) de tumores HT-1080 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y **19-R** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 30.

Tabla 41

Días	Diámetro total (tumor + pata) (mm)		
	Control	PM01183	19-R
0	8,4	8,4	8,3
2	10,9	9,8	9,4
5	14,8	9,7	8,0
7	15,9	11,4	7,2
9	18,0	12,7	7,8
12		13,7	7,8
14		14,6	8,4
16		15,5	8,2
19		15,6	11,3
21		18,0	12,2
23			13,3
26			15,2
28			18,0

Ejemplo de referencia 33b. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **19-R** (referencia) en xenoinjertos de adenocarcinoma de mama humano.

5 El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **19-R** (referencia) con la actividad antitumoral de **PM01183** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue la estirpe celular MDA-MB-231.

10 En la **Tabla 42** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores MDA-MB-231 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y **19-R** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 31.

Tabla 42

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	PM01183	19-R
0	132,6	134,3	132,5
4	194,1	177,2	189,3
7	248,2	186,3	151,9
11	377,6	250,7	167,5
14	461,3	266,1	152,6
18	679,2	327,7	162,2
21	753,2	391,0	201,2
25	909,2	493,1	208,5
28	1090,7	627,3	274,8
32	1433,4	789,0	355,8
36	1887,5	1022,0	513,8
39	1785,2	1294,2	793,7
42	2081,5	1643,3	1012,2
46	2137,5	1658,9	1188,5
49		1938,0	1380,7
53			1568,0
56			1862,6
60			2129,4

15 **Ejemplo de referencia 33c.** Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **19-R** (referencia) en xenoinjertos de tumor de pulmón humano.

20 El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **19-R** (referencia) con la actividad antitumoral de **PM01183** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de pulmón humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue la estirpe celular H-460.

- 5 En la **Tabla 43** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores H460 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y **19-R** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 32.

Tabla 43

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	PM01183	19-R
0	197,0	196,3	196,8
2	529,5	457,0	418,7
4	1057,4	861,5	697,2
7	1582,5	1280,2	911,7
9	2094,8	1424,9	1111,5
11		1969,9	1281,3
14			1478,7
16			1594,0

- 10 **Ejemplo de referencia 33d.** Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **19-R** (referencia) en xenoinjertos de tumor de ovario humano.

El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **19-R** (referencia) con la actividad antitumoral de **PM01183** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de ovario humano.

- 15 El modelo tumoral utilizado en este estudio fue A2780.

En la **Tabla 44** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores A2780 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y **19-R** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 33.

20

Tabla 44

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	PM01183	19-R
0	163,4	163,6	162,8
2	287,1	236,5	212,9
4	568,7	463,2	368,5
7	1211,3	986,3	841,3
9	1633,7	1451,4	1138,9
11	2047,8	2062,0	1519,9
14			2056,0

Ejemplo de referencia 33e. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **19-R** (referencia) en xenoinjertos de tumor gástrico humano.

- 25 El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **19-R** (referencia) con la actividad antitumoral de **PM01183** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer gástrico humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue HGC27.

- 30 En la **Tabla 45** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores HGC-27 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y **19-R** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 34.

Tabla 45

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	PM01183	19-R
0	178,3	177,6	182,0
2	409,0	395,6	414,9
5	907,4	572,4	735,0

(continuación)

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	PM01183	19-R
7	1283,6	766,6	901,2
9	1664,0	950,7	1048,1
14	2102,8	1199,4	1293,9
16		1353,1	1488,8
19		1294,3	1668,3
21		1335,1	1845,0
23		1320,3	2025,0
26		1364,5	
30		1671,9	
33		2009,2	

Ejemplo de referencia 34. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **39-S** (referencia) en varios modelos de xenoinjerto.

Los compuestos **39-S** (referencia) y **C** (referencia) se proporcionaron en forma de viales liofilizados de producto liofilizado. Cada vial se reconstituyó con agua estéril para inyección a una concentración de 0,5 mg/ml. Se realizaron diluciones adicionales con solución de dextrosa al 5 % para inyección hasta alcanzar la concentración de la formulación de dosificación. Las dosis administradas de **39-S** (referencia) y **C** (referencia) fueron 1,25 y 3 mg/kg, respectivamente.

El placebo se proporcionó en forma de viales de producto liofilizado. Cada vial (200 mg de sacarosa + 13,6 mg de dihidrogenofosfato de potasio + ácido fosfórico en c.s. para un pH de 3,8-4,5) se reconstituyó con agua estéril para inyección (2 ml). Se realizaron diluciones adicionales con solución de dextrosa al 5 % para inyección.

En estos experimentos, **39-S** (referencia) y compuesto **C** (referencia), así como el placebo, se administraron por vía intravenosa siguiendo una pauta semanal a un volumen de 10 ml/kg.

Ejemplo de referencia 34a. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **39-S** (referencia) en xenoinjertos de fibrosarcoma humano.

El objetivo de este estudio era evaluar la actividad antitumoral del compuesto **39-S** (referencia) en comparación con la actividad antitumoral del compuesto **C** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de sarcoma humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue la estirpe celular HT1080.

En la **Tabla 46** se informa sobre la evaluación del diámetro total (tumor + pata) de tumores HT1080 en ratones tratados con placebo, compuesto **C** (referencia) y **39-S** (referencia). Estos resultados también se muestran en la **Figura 35**.

Tabla 46

Días	Diámetro total (tumor + pata) (mm)		
	Control	39-S	Compuesto C
0	7,5	7,5	7,5
2	9,4	7,9	8,8
5	11,4	6,4	9,0
7	12,1	6,8	9,6
9	13,2	6,9	10,2
12	14,5	6,6	10,2
14	15,2	6,4	11,2
16	15,9	6,8	12,4
19	18,0	7,0	13,3
21		7,0	15,2
23		8,5	18,0
27		10,8	
30		12,5	

(continuación)

Días	Diámetro total (tumor + pata) (mm)		
	Control	39-S	Compuesto C
33		14,3	
35		15,3	
37		18,0	

Ejemplo de referencia 34b. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **39-S** (referencia) en xenoinjertos de adenocarcinoma de mama humano.

5 El objetivo de este estudio era comparar las actividades antitumorales de **39-S** (referencia) y del compuesto **C** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue la estirpe celular MDA-MB-231.

10 En la **Tabla 47** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores MDA-MB-231 en ratones tratados con placebo, compuesto **C** (referencia) y **39-S** (referencia). Estos resultados también se muestran en la **Figura 36**.

Tabla 47.

Días	Volumen tumoral medio (mm³)		
	Control	39-S	Compuesto C
0	149,4	151,0	149,4
2	240,0	209,3	217,1
5	325,1	290,9	281,3
7	407,8	301,8	338,6
9	514,8	300,8	385,1
12	648,1	278,7	400,4
14	799,0	249,7	436,9
16	1002,5	243,6	585,7
19	1233,9	248,3	774,7
21	1539,1	250,0	965,9
23	2006,5	260,3	1215,2
26	2027,7	304,9	1503,2
28		337,1	1785,3
30		451,3	2037,1
33		584,1	
35		683,4	
37		784,7	
40		937,4	
42		1060,5	
44		1170,5	
47		1112,9	
49		1138,6	
51		1283,2	
54		1415,1	
56		1518,7	
58		1728,5	
61		2017,9	

15 **Ejemplo de referencia 34c.** Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **39-S** (referencia) en xenoinjertos de cáncer de pulmón humano.

20 El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **39-S** (referencia) con la actividad antitumoral del compuesto **C** (referencia) utilizando tres modelos diferentes de xenoinjerto de cáncer de pulmón humano. Estos modelos corresponden a cáncer de pulmón no microcítico (estirpe celular H-460) y a cáncer de pulmón microcítico

(estirpes celulares H526 y H82).

En la **Tabla 48** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores H460 en ratones tratados con placebo, compuesto **C** (referencia) y **39-S** (referencia). Estos resultados también se muestran en la **Figura 37**.

5

Tabla 48

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	39-S	Compuesto C
0	187,4	187,8	186,1
2	577,5	314,4	395,4
5	1352,0	584,1	665,9
7	1642,9	831,2	929,5
9	2025,0	841,0	1063,7
12		1008,0	1436,5
14		1309,8	2025,0
16		1470,0	2025,0
19		2025,0	

En la **Tabla 49** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores H526 en ratones tratados con placebo, compuesto **C** (referencia) y **39-S** (referencia). Estos resultados también se muestran en la **Figura 38**.

10

Tabla 49

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	39-S	Compuesto C
0	217,2	214,5	217,9
2	410,7	260,3	262,4
4	778,5	80,0	108,3
7	1083,2	46,2	129,8
9	1371,0	32,0	85,9
11	1782,0	32,0	52,3
14	2025,0	4,0	54,1
16		4,0	47,3
21		4,0	4,0
28		4,0	4,0
35		4,0	4,0
42		4,0	62,5
49		4,0	53,5
56		4,0	70,0
63		4,0	132,3
70		4,0	368,5
77		4,0	465,8
84		4,0	107,4
91		4,0	130,0
98		4,0	4,0
105		4,0	4,0
112		4,0	4,0
119		4,0	4,0
126		4,0	4,0
133		4,0	4,0
140		4,0	4,0

(continuación)

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	39-S	Compuesto C
147		4,0	4,0
165		4,0	4,0
175		4,0	4,0
191		4,0	4,0
205		4,0	4,0

En la **Tabla 50** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores H82 en ratones tratados con placebo, compuesto **C** (referencia) y **39-S** (referencia). Estos resultados también se muestran en la **Figura 39**.

5

Tabla 50.

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	39-S	Compuesto C
0	171,6	170,3	170,5
2	439,4	325,2	265,3
5	1024,7	430,8	488,7
7	1422,0	466,2	760,0
9	1923,8	544,3	899,5
12	2025,0	640,3	1038,5
14		711,2	1213,4
16		802,7	1256,4
19		916,0	1741,5
21		1047,2	1878,8
23		1189,1	2057,0
26		1497,2	
28		1741,8	
30		1731,7	
33		2029,4	

Ejemplo de referencia 34d. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **39-S** (referencia) en xenoinjertos de tumor de ovario humano.

10

El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **39-S** (referencia) con la actividad antitumoral del compuesto **C** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de ovario humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue A2780.

15

En la **Tabla 51** se informa sobre la evaluación del volumen de tumores A2780 en ratones tratados con placebo, compuesto **C** (referencia) y **39-S** (referencia). Estos resultados también se muestran en la **Figura 40**.

Tabla 51

Día	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	39-S	Compuesto C
0	169,5	170,5	169,6
2	317,5	206,5	206,3
5	758,9	163,4	372,7
7	1351,9	298,6	607,6
9	1675,8	317,4	696,2
12	2025,0	378,2	855,6
14		668,5	1293,9
16		853,5	1683,5

(continuación)

Día	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	39-S	Compuesto C
19		1415,5	2137,5
21		1519,2	
23		1666,0	
30		2025,0	

Ejemplo de referencia 34e. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **39-S** (referencia) en xenoinjertos de tumor gástrico humano.

El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **39-S** (referencia) con la actividad antitumoral del compuesto **C** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer gástrico humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue HGC27.

En la **Tabla 52** se informa sobre el crecimiento del volumen tumoral de tumores HGC27 en ratones tratados con placebo, compuesto **C** (referencia), y **39-S** (referencia). Estos resultados también se muestran en la **Figura 41**.

Tabla 52

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	39-S	Compuesto C
0	200,7	195,6	195,0
2	429,0	356,3	391,0
5	835,5	469,7	578,6
7	1256,5	467,8	708,2
9	1602,2	575,2	937,7
12	2040,7	611,1	1169,5
14		637,3	1496,8
16		690,4	1690,6
19		701,8	2004,0
21		697,4	1741,4
23		715,5	2056,4
26		898,1	
28		1163,4	
30		1409,3	
33		1450,5	
35		1708,5	
37		1804,4	
40		2075,2	

Ejemplo 35. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **47-R** en varios modelos de xenoinjerto.

El compuesto **47-R** se proporcionó en forma de viales liofilizados de producto liofilizado. Cada vial se reconstituyó con agua estéril para inyección a una concentración de 0,5 mg/ml. Se realizaron diluciones adicionales con solución de dextrosa al 5 % para inyección hasta alcanzar la concentración de la formulación de dosificación. La dosis administrada de **47-R** fue de 0,1 mg/kg.

El compuesto **D** (referencia) se proporcionó en forma de fármaco en polvo. Cada vial se reconstituyó primero mediante disolución total en DMSO (Fisher) y después añadiendo Kolliphor ELP (BASF)/etanol absoluto (Merk) (1:1, v/v) a una concentración de 0,8 mg/ml. Se realizaron diluciones adicionales con una solución tampón de lactato (pH = 4,0) hasta alcanzar la concentración de la formulación de dosificación. La dosis administrada del compuesto **D** (referencia) fue de 0,5 mg/kg.

El placebo se proporcionó en forma de viales de producto liofilizado. Cada vial (200 mg de sacarosa + 13,6 mg de dihidrogenofosfato de potasio + ácido fosfórico en c.s. para un pH de 3,8-4,5) se reconstituyó con agua estéril para inyección (2 ml). Se realizaron diluciones adicionales con solución de dextrosa al 5 % para inyección.

En estos experimentos, **47-R** y compuesto **D** (referencia), así como el placebo, se administraron por vía intravenosa siguiendo una pauta semanal a un volumen de 10 ml/kg.

- 5 **Ejemplo 35a.** Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **47-R** en xenoinjertos de fibrosarcoma humano.

El objetivo de este estudio era evaluar la actividad antitumoral del compuesto **47-R** en comparación con la actividad antitumoral del compuesto **D** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de sarcoma humano.

- 10 El modelo tumoral utilizado en este estudio fue la estirpe celular HT1080.

En la **Tabla 53** se informa sobre la evaluación del diámetro total (tumor + pata) de tumores HT1080 en ratones tratados con placebo, compuesto **D** (referencia) y **47-R**. Estos resultados también se muestran en **Figura 42**.

15

Tabla 53

Días	Diámetro total (tumor + pata) (mm)		
	Control	47-R	Compuesto D
0	7,5	7,5	7,5
2	9,4	8,9	8,2
5	11,4	10,1	7,5
7	12,1	10,5	7,4
9	13,2	11,5	8,1
12	14,5	13,5	7,9
14	15,2	13,9	7,7
16	15,9	14,6	8,8
19	18,0	18,0	10,2
21			11,2
23			12,2
27			13,2
30			14,6
33			16,3
35			18,0

Ejemplo 35b. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **47-R** en xenoinjertos de adenocarcinoma de mama humano.

- 20 El objetivo de este estudio era comparar las actividades antitumorales de **47-R** y del compuesto **D** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue la estirpe celular MDA-MB-231.

- 25 En la **Tabla 54** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores MDA-MB-231 en ratones tratados con placebo, compuesto **D** (referencia) y **47-R**. Estos resultados también se muestran en la Figura 43.

Tabla 54

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	47-R	Compuesto D
0	149,4	150,5	149,6
2	240,0	225,3	217,2
5	325,1	323,2	284,5
7	407,8	405,0	310,0
9	514,8	495,9	325,5
12	648,1	594,1	268,4
14	799,0	769,5	237,7
16	1002,5	1009,5	261,2

(continuación)

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	47-R	Compuesto D
19	1233,9	1298,0	251,3
21	1539,1	1580,7	219,9
23	2006,5	2006,5	221,8
26	2027,7	2032,1	245,5
28			320,3
30			401,6
33			545,8
35			629,2
37			670,7
40			669,9
42			696,3
44			798,1
47			857,7
49			870,7
51			925,8
54			1005,4
56			1064,2
58			1235,6
61			1367,8
63			1553,7
65			2017,9

Ejemplo 35c. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **47-R** en xenoinjertos de cáncer de pulmón humano.

- 5 El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **47-R** con la actividad antitumoral del compuesto **D** (referencia) utilizando tres modelos diferentes de xenoinjerto de cáncer de pulmón humano. Estos modelos corresponden a cáncer de pulmón no microcítico (estirpe celular H-460) y a cáncer de pulmón microcítico (estirpes celulares H526 y H82).
- 10 En la **Tabla 55** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores H460 en ratones tratados con placebo, compuesto **D** (referencia) y **47-R**. Estos resultados también se muestran en **Figura 44**.

Tabla 55

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	47-R	Compuesto D
0	187,4	185,8	187,2
2	577,5	508,1	329,7
5	1352,0	979,3	559,4
7	1642,9	1280,0	756,5
9	2025,0	1543,1	971,9
12		1764,0	1370,9
14		1845,5	1626,8
16			2025,0

- 15 En la **Tabla 56** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores H526 en ratones tratados con placebo, compuesto **D** (referencia) y **47-R**. Estos resultados también se muestran en **Figura 45**.

Tabla 56

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	47-R	Compuesto D
0	217,2	211,5	216,1
2	410,7	367,9	240,9
4	778,5	583,7	99,3
7	1083,2	941,7	56,7
9	1371,0	1305,2	62,5
11	1782,0	1484,7	62,5
14	2025,0	2025,0	32,0
16			4,0
21			4,0
28			4,0
35			4,0
42			4,0
49			4,0
56			4,0
63			4,0
70			4,0
77			4,0
84			4,0
91			4,0
98			4,0
105			4,0
112			4,0
119			4,0
126			4,0
133			4,0
140			4,0
147			4,0
165			4,0
175			4,0
191			4,0
205			4,0

En la **Tabla 57** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores H82 en ratones tratados con placebo, compuesto D (referencia) y 47-R. Estos resultados también se muestran en la Figura 46.

Tabla 57.

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	47-R	Compuesto D
0	171,6	169,0	169,4
2	439,4	371,6	340,6
5	1024,7	888,8	443,3
7	1422,0	1314,2	496,2
9	1923,8	1811,0	614,1
12	2025,0	2055,4	665,5
14			1041,6
16			1151,2
19			1516,7
21			1748,0

Ejemplo 35d. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **47-R** en xenoinjertos de tumor de ovario humano.

El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **47-R** con la actividad antitumoral del compuesto **D** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de ovario humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue A2780.

En la **Tabla 58** se informa sobre la evaluación del volumen de tumores A2780 en ratones tratados con placebo, compuesto **D** (referencia) y **47-R**. Estos resultados también se muestran en **Figura 47**.

Tabla 58

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	47-R	Compuesto D
0	169,5	170,6	168,8
2	317,5	280,6	225,7
5	758,9	653,9	256,6
7	1351,9	848,7	473,8
9	1675,8	1569,1	633,6
12	2025,0	1764,0	822,8
14		1666,0	1129,3
16		2025,0	1198,6
19			1649,6
21			2025,0

Ejemplo 35e. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **47-R** en xenoinjertos de tumor gástrico humano.

El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **47-R** con la actividad antitumoral del compuesto **D** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer gástrico humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue HGC27.

En la **Tabla 59** se informa sobre el crecimiento del volumen tumoral de tumores HGC27 en ratones tratados con placebo, compuesto **D** (referencia), y **47-R**. Estos resultados también se muestran en **Figura 48**.

Tabla 59

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	47-R	Compuesto D
0	200,7	194,0	194,0
2	429,0	359,4	324,2
5	835,5	774,8	561,6
7	1256,5	1155,4	504,2
9	1602,2	1474,7	584,2
12	2040,7	1870,2	767,7
14		2031,3	1056,8
16		2075,2	1440,2
19			1717,9
21			2043,4

Ejemplo de referencia 36. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **32** (referencia) en varios modelos de xenoinjerto.

Los compuestos **32** (referencia) y **ET-736** (referencia) se proporcionaron en forma de viales liofilizados de producto liofilizado. Cada vial se reconstituyó con agua estéril para inyección a una concentración de 0,5 mg/ml. Se realizaron diluciones adicionales con solución de dextrosa al 5 % para inyección hasta alcanzar la concentración de la formulación de dosificación. La dosis administrada de **32** (referencia) y **ET-736** (referencia) fue de 0,5 mg/kg.

El placebo se proporcionó en forma de producto liofilizado. Cada vial (200 mg de sacarosa + 13,6 mg de

dihidrogenofosfato de potasio + ácido fosfórico en c.s. para un pH de 3,8-4,5) se reconstituyó con agua estéril para inyección (2 ml). Se realizaron diluciones adicionales con solución de dextrosa al 5 % para inyección.

- En estos experimentos, **32** (referencia) y **ET-736** (referencia), así como el placebo, se administraron por vía intravenosa siguiendo una pauta semanal a un volumen de 10 ml/kg.

Ejemplo de referencia 36a. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **32** (referencia) en xenoinjertos de fibrosarcoma humano.

- El objetivo de este estudio era evaluar la actividad antitumoral del compuesto **32** (referencia) en comparación con la actividad antitumoral de **ET-736** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de sarcoma humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue la estirpe celular HT-1080.

- En la **Tabla 60** se informa sobre la evaluación del diámetro total (tumor + pata) de tumores HT1080 en ratones tratados con placebo, **ET-736** (referencia) y **32** (referencia). Estos resultados también se muestran en la **Figura 49**.

Tabla 60

Días	Diámetro total (tumor + pata) (mm)		
	Control	32	ET-736
0	7,5	7,5	7,4
2	9,4	8,9	8,3
5	11,4	8,2	7,1
7	12,1	8,8	7,6
9	13,2	10,0	7,4
12	14,5	8,8	7,0
14	15,2	10,8	7,1
16	15,9	11,8	7,4
19	18,0	12,0	8,4
21		14,0	8,6
23		13,8	10,0
27		13,6	10,9
30		15,5	13,2
33		18,0	14,3
35			15,2
37			15,8
40			16,6
42			18,0

- Ejemplo de referencia 36b.** Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **32** (referencia) en xenoinjertos de adenocarcinoma de mama humano.

El objetivo de este estudio era comparar las actividades antitumorales de **32** (referencia) y **ET-736** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue la estirpe celular MDA-MB-231.

En la **Tabla 61** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores MDA-MB-231 en ratones tratados con placebo, **ET-736** (referencia) y **32** (referencia). Estos resultados también se muestran en la **Figura 50**.

Tabla 61

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	32	ET-736
0	149,4	150,2	150,0
2	240,0	233,6	237,7
5	325,1	310,6	302,1

(continuación)

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	32	ET-736
7	407,8	386,1	364,9
9	514,8	437,5	404,6
12	648,1	493,4	395,4
14	799,0	560,3	398,3
16	1002,5	649,5	447,2
19	1233,9	853,0	485,0
21	1539,1	1017,5	536,3
23	2006,5	1263,2	669,8
26	2027,7	1487,7	778,9
28		1726,6	1046,1
30		1892,6	1315,9
33		2082,8	1664,9
35			2007,7

Ejemplo de referencia 36c. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **32** (referencia) en xenoinjertos de cáncer de pulmón humano.

- 5 El objetivo de este estudio era comparar las actividades antitumorales de **32** (referencia) y **ET-736** (referencia) utilizando tres modelos diferentes de xenoinjerto de cáncer de pulmón humano. Estos modelos corresponden a cáncer de pulmón no microcítico (estirpe celular H-460) y a cáncer de pulmón microcítico (estirpes celulares H526 y H82).
- 10 En la **Tabla 62** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores H460 en ratones tratados con placebo, **ET-736** (referencia) y **32** (referencia). Estos resultados también se muestran en la **Figura 51**.

Tabla 62

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	32	ET-736
0	187,4	183,9	185,8
2	577,5	455,2	457,8
5	1352,0	784,8	732,8
7	1642,9	837,4	930,1
9	2025,0	1044,3	1207,2
12	2025,0	1452,4	1568,0
14		1845,5	1845,5
16		2025,0	2025,0

- 15 En la **Tabla 63** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores H526 en ratones tratados con placebo, **ET-736** (referencia) y **32** (referencia). Estos resultados también se muestran en la **Figura 52**.

Tabla 63

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	32	ET-736
0	217,2	212,1	213,5
2	410,7	277,3	240,5
4	778,5	127,0	97,2
7	1083,2	95,0	48,8
9	1371,0	63,1	62,5
11	1782,0	62,5	62,5
14	2025,0	62,5	47,3
16		62,5	32,0

(continuación)

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	32	ET-736
21		4,0	4,0
28		4,0	4,0
35		55,3	4,0
42		85,3	4,0
49		185,6	4,0
56		169,1	4,0
63		62,5	4,0
70		88,9	4,0
77		280,6	4,0
84		694,2	199,8
91		1150,9	786,5

En la **Tabla 64** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores H82 en ratones tratados con placebo, **ET-736** (referencia) y **32** (referencia). Estos resultados también se muestran en la **Figura 53**.

5

Tabla 64

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	32	ET-736
0	171,6	171,6	170,0
2	439,4	309,4	334,4
5	1024,7	485,0	539,4
7	1422,0	708,4	836,4
9	1923,8	972,6	1013,1
12	2025,0	1101,6	1290,9
14		1339,6	1648,0
16		1430,3	
19		1885,7	

Ejemplo de referencia 36d. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **32** (referencia) en xenoinjertos de tumor de ovario humano.

10

El objetivo de este estudio era comparar las actividades antitumorales de **32** (referencia) y **ET-736** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de ovario humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue A2780.

15

En la **Tabla 65** se informa sobre la evaluación del volumen de tumores A2780 en ratones tratados con placebo, **ET-736** (referencia) y **32** (referencia). Estos resultados también se muestran en la **Figura 54**.

Tabla 65

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	32	ET-736
0	169,5	168,6	168,8
2	317,5	262,9	251,2
5	758,9	572,7	382,6
7	1351,9	997,5	676,1
9	1675,8	1359,9	959,4
12	2025,0	1715,0	1241,5
14		2025,0	1582,7
16		2025,0	1646,4

(continuación)

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	32	ET-736
19			1845,5
21			2025,0

Ejemplo de referencia 36e. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **32** (referencia) en xenoinjertos de tumor gástrico humano.

El objetivo de este estudio era comparar las actividades antitumorales de **32** (referencia) y **ET-736** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer gástrico humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue HGC27.

En la **Tabla 66** se informa sobre el crecimiento del volumen tumoral de tumores HGC27 en ratones tratados con placebo, **ET-736** (referencia) y **32** (referencia). Estos resultados también se muestran en la **Figura 55**.

Tabla 66

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	32	ET-736
0	200,7	194,8	195,9
2	429,0	386,3	359,2
5	835,5	551,3	537,6
7	1256,5	579,2	553,5
9	1602,2	665,8	604,7
12	2040,7	701,1	627,4
14		814,5	648,0
16		959,9	687,6
19		1312,4	760,0
21		1626,8	792,4
23		1737,3	818,9
26			1026,1
28			1354,9

Ejemplo de referencia 37. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **35** (referencia) en varios modelos de xenoinjerto.

El **Compuesto 35** (referencia) se proporcionó en forma de viales liofilizados de producto liofilizado. Cada vial se reconstituyó con agua estéril para inyección a una concentración de 0,5 mg/ml. Se realizaron diluciones adicionales con solución de dextrosa al 5 % para inyección hasta alcanzar la concentración de la formulación de dosificación. La dosis administrada de **35** (referencia) fue de 0,25 mg/kg.

PM01183 (referencia) se proporcionó en forma de viales de producto liofilizado. Cada vial se reconstituyó con agua estéril para inyección a una concentración de 0,5 mg/ml. Se realizaron diluciones adicionales con solución de glucosa al 5 % o de cloruro de sodio al 0,9 % para inyección hasta alcanzar la concentración de la formulación de dosificación. La dosis administrada de **PM01183** (referencia) fue de 0,18 mg/kg.

El placebo, que se reconstituyó con agua estéril para inyección (2 ml), se proporcionó en forma de viales de producto liofilizado en cada vial (200 mg de sacarosa + 13,6 mg de dihidrogenofosfato de potasio + ácido fosfórico en c.s. para un pH de 3,8-4,5). Se realizaron diluciones adicionales con solución de dextrosa al 5 % para inyección.

En este experimento, el compuesto **35** (referencia) y **PM01183** (referencia), así como el placebo, se administraron por vía intravenosa siguiendo una pauta semanal a un volumen de 10 ml/kg.

Ejemplo de referencia 37a. Estudios *in vivo* para determinar el efecto del compuesto **35** (referencia) en xenoinjertos de fibrosarcoma humano.

El objetivo de este estudio era evaluar las actividades antitumorales del compuesto **35** (referencia) y **PM01183** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de sarcoma humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue la estirpe celular HT-1080.

En la **Tabla 67** se informa sobre la evaluación del diámetro total (tumor + pata) de tumores HT1080 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y **35** (referencia). Estos resultados también se muestran en la **Figura 56**.

5

Tabla 67

Días	Diámetro total (tumor + pata) (mm)		
	Control	PM01183	35
0	8,4	8,4	8,3
2	10,9	9,8	9,4
5	14,8	9,7	8,7
7	15,9	11,4	8,0
9	18,0	12,7	9,9
12		13,7	11,4
14		14,6	12,5
16		15,5	13,2
19		15,6	14,6
21		18,0	15,7
23			18,0

Ejemplo de referencia 37b. Estudios *in vivo* para determinar el efecto del compuesto **35** (referencia) en xenoinjertos de adenocarcinoma de mama humano.

10

El objetivo de este estudio era comparar las actividades antitumorales del compuesto **35** (referencia) y **PM01183** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue la estirpe celular MDA-MB-231.

15

En la **Tabla 68** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores MDA-MB-231 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y **35** (referencia). Estos resultados también se muestran en la **Figura 57**.

Tabla 68

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	35	PM01183
0	132,6	132,7	134,3
4	194,1	193,6	177,2
7	248,2	179,1	186,3
11	377,6	276,7	250,7
14	461,3	286,0	266,1
18	679,2	384,5	327,7
21	753,2	436,8	391,0
25	909,2	554,3	493,1
28	1090,7	647,0	627,3
32	1433,4	817,5	789,0
36	1887,5	1156,7	1022,0
39	1785,2	1387,6	1294,2
42	2081,5	1595,3	1643,3
46	2137,5	1689,9	1658,9
49		2044,2	1938,0

20

Ejemplo de referencia 37c. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **35** (referencia) en xenoinjertos de cáncer de pulmón humano.

El objetivo de este estudio era comparar las actividades antitumorales de **35** (referencia) y **PM01183** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de pulmón humano.

25

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue la estirpe celular H460.

En la **Tabla 69** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores H460 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y **35** (referencia). Estos resultados también se muestran en la **Figura 58**.

5

Tabla 69

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	PM01183	35
0	197,0	196,3	197,2
2	529,5	457,0	415,3
4	1057,4	861,5	750,8
7	1582,5	1280,2	1242,3
9	2094,8	1424,9	1536,3
11		1969,9	1728,7
14			2080,9

Ejemplo de referencia 37d. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **35** (referencia) en xenoinjertos de tumor de ovario humano.

10

El objetivo de este estudio era comparar las actividades antitumorales de **35** (referencia) y **PM01183** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de ovario humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue A2780.

15

En la **Tabla 70** se informa sobre la evaluación del volumen de tumores A2780 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y **35** (referencia). Estos resultados también se muestran en la **Figura 59**.

Tabla 70

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	PM01183	35
0	163,4	163,6	163,6
2	287,1	236,5	189,9
4	568,7	463,2	284,3
7	1211,3	986,3	606,4
9	1633,7	1451,4	946,9
11	2047,8	2062,0	1394,2
14			2067,7

20

Ejemplo de referencia 37e. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **35** (referencia) en xenoinjertos de tumor gástrico humano.

El objetivo de este estudio era comparar las actividades antitumorales de **35** (referencia) y **PM01183** (referencia) utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer gástrico humano.

25

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue HGC27.

En la **Tabla 71** se informa sobre el crecimiento del volumen de tumores HGC27 en ratones tratados con placebo, **PM01183** (referencia) y **35** (referencia). Estos resultados también se muestran en la **Figura 60**.

30

Tabla 71

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	35	PM01183
0	178,3	182,3	177,6
2	409,0	382,2	395,6
5	907,4	610,8	572,4
7	1283,6	775,5	766,6

(continuación)

Días	Volumen tumoral medio (mm ³)		
	Control	35	PM01183
9	1664,0	988,0	950,7
12	1692,4	1005,6	972,0
14	2102,8	1531,7	1199,4
16		1866,3	1353,1

Ejemplo 38. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **12-S** y **12-R** en xenoinjertos de próstata humana.

5 **12-S** y **12-R** se proporcionaron en forma de viales liofilizados de producto liofilizado. Cada vial se reconstituyó con agua para infusión a una concentración de 0,5 mg/ml. Se realizaron diluciones adicionales con solución de dextrosa al 5 % para inyección hasta alcanzar la concentración de la formulación de dosificación. Las dosis administradas de **12-S** y **12-R** fueron 0,25 mg/kg y 0,05 mg/kg, respectivamente.

10 El placebo, que se reconstituyó con agua para infusión, se proporcionó en forma de torta liofilizada que contenía 100 mg de sacarosa + 6,8 mg de dihidrogenofosfato de potasio + ácido fosfórico en c.s. para un de pH 3,8-4,5.

En estos experimentos, **12-S** y **12-R**, así como el placebo, se administraron por vía intravenosa una vez a la semana durante 3 semanas consecutivas, los días 0, 7 y 14, siempre que fue posible.

15 El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **12-S** y **12-R** utilizando un modelo de xenoinjerto de cáncer de próstata humano.

El modelo tumoral utilizado en este estudio fue la estirpe celular PC-3.

20 En la **Tabla 72** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores PC-3 en ratones tratados con placebo, **12-S** y **12-R**. Estos resultados también se muestran en la Figura 61.

Tabla 72

Volumen tumoral medio (mm ³)			
Días	Control	12-R	12-S
0	128,0	129,0	128,0
2	149,6	136,2	141,5
4	197,0	144,2	143,7
7	250,9	172,2	183,9
11	291,6	183,6	208,1
14	326,5	205,2	270,7
16	361,9	256,0	286,3
18	397,0	325,7	336,1
21	476,9	322,2	357,1
23	506,1	407,8	400,8
25	526,7	419,9	443,6
29	593,6	459,1	523,4
32	769,5	512,1	652,6
35	875,3	579,2	689,7
37	900,0	613,8	692,2
39	977,8	764,1	726,9
42	1061,5	785,0	823,7
44	1463,4	845,5	864,2
46	1612,8	748,0	1182,8
49	1809,2	808,7	1219,2
51	2030,9	855,8	1331,9
56		1125,2	1335,2

Ejemplo de referencia 39. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **4-S** (referencia) en xenoinjertos de próstata

humana.

El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **4-S** (referencia) utilizando tres modelos diferentes de xenoinjerto de cáncer de próstata humano. Estos modelos corresponden a las estirpes celulares PC-3, DU-145 y 22Rv1.

El **compuesto 4-S** (referencia) se proporcionó en forma de viales liofilizados de producto liofilizado. Cada vial se reconstituyó con agua estéril para inyección a una concentración de 0,5 mg/ml. Se realizaron diluciones adicionales con solución de dextrosa al 5 % para inyección hasta alcanzar la concentración de la formulación de dosificación. La dosis administrada de 4-S (referencia) varió según el estudio, siendo de 1,25 mg/kg cuando el modelo tumoral era PC-3, de 1,00 mg/kg cuando el modelo tumoral era DU-145 y de 0,75 mg/kg cuando el modelo tumoral era 22Rv1, respectivamente.

El placebo, que se reconstituyó con agua para infusión, se proporcionó en forma de torta liofilizada que contenía 100 mg de sacarosa + 6,8 mg de dihidrogenofosfato de potasio + ácido fosfórico en c.s. para un pH 3,8-4,5.

En estos experimentos, **4-S** (referencia), así como el placebo, se administraron por vía intravenosa una vez a la semana durante 3 semanas consecutivas, los días 0, 7 y 14, siempre que fue posible.

En la **Tabla 73** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores PC-3 en ratones tratados con placebo y **4-S** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 62.

Tabla 73

Volumen tumoral medio (mm ³)		
Días	Control	4-S
0	140,5	141,3
2	178,6	130,7
4	233,1	147,6
7	284,6	157,7
9	331,7	200,9
11	433,7	192,8
14	500,4	210,8
16	570,8	255,5
18	680,3	261,1
21	850,1	282,4
23	928,5	382,2
25	915,7	451,6
28	1187,5	611,1
30	1270,1	762,3
32	1327,1	821,6
35	1373,6	1045,6

En la **Tabla 74** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores DU-145 en ratones tratados con placebo y **4S** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 63.

Tabla 74

Volumen tumoral medio (mm ³)		
Días	Control	4-S
0	127,4	126,2
3	180,9	102,4
5	248,8	119,5
7	320,4	149,5
10	384,6	216,8
12	441,0	181,4
14	519,6	237,7

(continuación)

Volumen tumoral medio (mm ³)		
Días	Control	4-S
17	601,0	204,4
19	660,8	210,9
24	740,7	300,0
26	798,6	378,4
28		587,0
31		650,3

En la **Tabla 75** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores 22Rv1 en ratones tratados con placebo y **4-S** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 64.

5

Tabla 75

Volumen tumoral medio (mm ³)		
Días	Control	4-S
0	174,6	173,6
3	307,2	70,3
5	511,5	63,1
7	739,1	76,7
10	955,2	49,1
12	1286,1	59,8
14	1385,8	74,9
17	1791,1	55,1
19	2025,0	64,9
24		138,4
26		186,9
28		242,0
31		392,5
33		561,8
35		799,3
38		1107,0
40		1426,4
42		1685,5
45		2025,0

Ejemplo de referencia 40. Estudios *in vivo* para determinar el efecto de **39-S** (referencia) en xenoinjertos de próstata humana.

10

El objetivo de este estudio era comparar la actividad antitumoral de **39-S** (referencia) utilizando tres modelos diferentes de xenoinjerto de cáncer de próstata humano. Estos modelos corresponden a las estirpes celulares PC-3, DU-145 y 22Rv1.

15 El **compuesto 39-S** (referencia) se proporcionó en forma de viales liofilizados de producto liofilizado. Cada vial se reconstituyó con agua estéril para inyección a una concentración de 0,5 mg/ml. Se realizaron diluciones adicionales con solución de dextrosa al 5 % para inyección hasta alcanzar la concentración de la formulación de dosificación. La dosis administrada de **39-S** (referencia) varió según el estudio, siendo de 1,25 mg/kg cuando el modelo tumoral era PC-3, de 1,00 mg/kg cuando el modelo tumoral era DU-145 y de 0,75 mg/kg cuando el modelo tumoral era 22Rv1, respectivamente.

20

El placebo, que se reconstituyó con agua para infusión, se proporcionó en forma de torta liofilizada que contenía 100 mg de sacarosa + 6,8 mg de dihidrogenofosfato de potasio + ácido fosfórico en c.s. para un pH 3,8-4,5.

25 En estos experimentos, **39-S** (referencia), así como el placebo, se administraron por vía intravenosa una vez a la semana durante 3 semanas consecutivas, los días 0, 7 y 14, siempre que fue posible.

En la **Tabla 76** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores PC-3 en ratones tratados con placebo y **39-S** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 65.

Tabla 76

Volumen tumoral medio (mm³)		
Días	Control	39-S
0	181,9	182,3
2	254,8	222,6
4	308,7	244,0
7	344,5	269,3
9	396,8	295,8
11	439,2	315,0
14	542,7	356,9
16	619,0	388,0
18	721,3	400,1
21	908,1	503,3
23	1039,1	556,0
25	1117,0	579,6
28	1232,3	694,9
30	1778,6	811,1
32	2018,1	1027,1
35		1194,3
37		1495,0
39		1710,7
42		2066,2

En la **Tabla 77** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores DU-145 en ratones tratados con placebo y **39S** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 66.

Tabla 77

Volumen tumoral medio (mm³)		
Días	Control	39-S
0	156,8	179,9
2	198,3	199,9
4	253,9	222,2
7	325,8	340,5
9	385,1	354,1
11	462,2	349,7
14	483,8	429,1
16	599,0	454,8
18	664,0	449,7
21	816,9	517,5
23	861,3	568,5
25	977,9	629,4
28	973,6	775,7

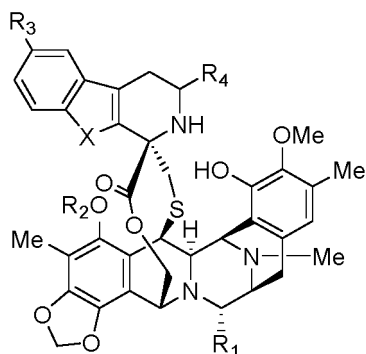
En la **Tabla 78** se informa sobre la evaluación del volumen tumoral medio de tumores 22Rv1 en ratones tratados con placebo y **39S** (referencia). Estos resultados también se muestran en la Figura 67.

Tabla 78

Volumen tumoral medio (mm ³)		
Días	Control	39-S
0	174,6	173,5
3	307,2	93,0
5	511,5	96,8
7	739,1	115,2
10	955,2	108,2
12	1286,1	128,4
14	1385,8	155,6
17	1791,1	173,4
19	2025,0	210,2
24		358,8
26		456,5
28		645,2
31		1049,5
33		1439,4
35		2025,0

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula **IE** o una sal o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables:

**IE**

en la que:

X es -NH- u -O-;

R₁ es -OH o -CN;

R₂ es un grupo -C(=O)R^a;

R₃ es hidrógeno o un grupo -OR^b;

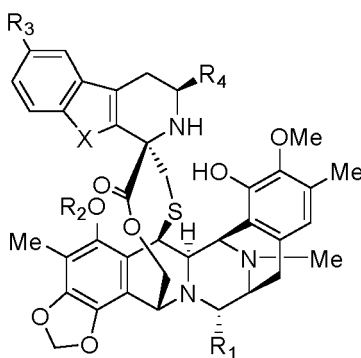
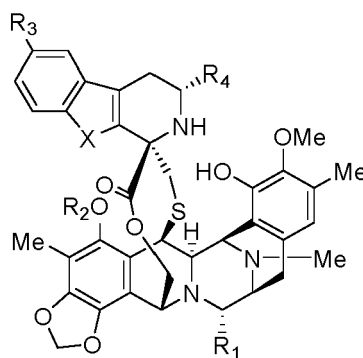
R₄ se selecciona de entre -CH₂NH₂ y -CH₂NHProt^{NH};

R^a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir y alquino C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir;

R^b se selecciona de entre alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir y alquino C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir; y

Prot^{NH} es un grupo protector para amino.

2. El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre las fórmulas **IEa** o **IEb** o una sal o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables:

**IEa****IEb**

en las que:

X es -NH- u -O-;

R₁ es -OH o -CN;

R₂ es un grupo -C(=O)R^a;

R₃ es hidrógeno o un grupo -OR^b;

R₄ se selecciona de entre -CH₂NH₂ y -CH₂NHProt^{NH};

R^a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir y alquino C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir;

R^b se selecciona de entre alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir y alquino C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir; y

Prot^{NH} es un grupo protector para amino.

3. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en donde X es -NH-.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en donde X es -O-.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R_4 es $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R_1 es $-\text{OH}$.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R_2 es un grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ donde R^a es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir; preferentemente en donde R^a se selecciona de entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, sec-butilo sustituido o sin sustituir y *tert*-butilo sustituido o sin sustituir.

8. El compuesto según la reivindicación 7 en donde R_2 es acetilo.

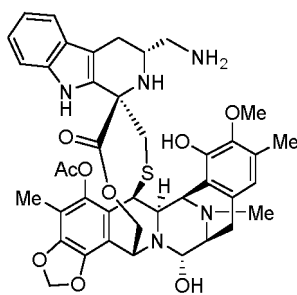
9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R_3 es hidrógeno u $-\text{OR}^b$ en donde R^b es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir; preferentemente en donde R^b se selecciona de entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, sec-butilo sustituido o sin sustituir y *tert*-butilo sustituido o sin sustituir.

10. El compuesto según la reivindicación 9 en donde R_3 es hidrógeno.

11. El compuesto según la reivindicación 9 en donde R_3 es $-\text{OR}^b$ en donde R^b es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir; preferentemente en donde R^b se selecciona de entre metilo sustituido o sin sustituir, etilo sustituido o sin sustituir, *n*-propilo sustituido o sin sustituir, isopropilo sustituido o sin sustituir, *n*-butilo sustituido o sin sustituir, isobutilo sustituido o sin sustituir, sec-butilo sustituido o sin sustituir y *tert*-butilo sustituido o sin sustituir.

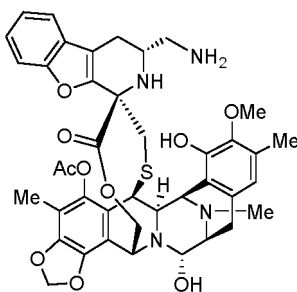
12. El compuesto según la reivindicación 11 en donde R_3 es metoxi.

13. El compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



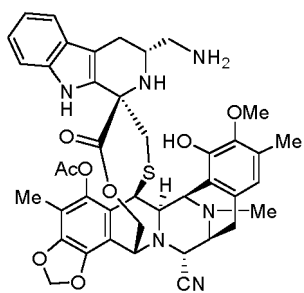
o una sal o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables

14. El compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



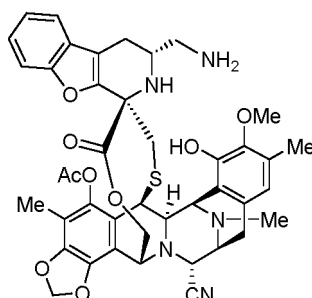
o una sal o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables.

15. El compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



o una sal o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables.

- 5 16. El compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



o una sal o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables.

- 10 17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde la sal se selecciona de entre clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, sodio, potasio, calcio, amonio, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina y aminoácidos básicos.

- 15 18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 20 19. Una forma farmacéutica que comprende una composición farmacéutica según la reivindicación 18.

- 20 20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables o una composición según la reivindicación 18 o una forma farmacéutica según la reivindicación 19, para su uso como medicamento.

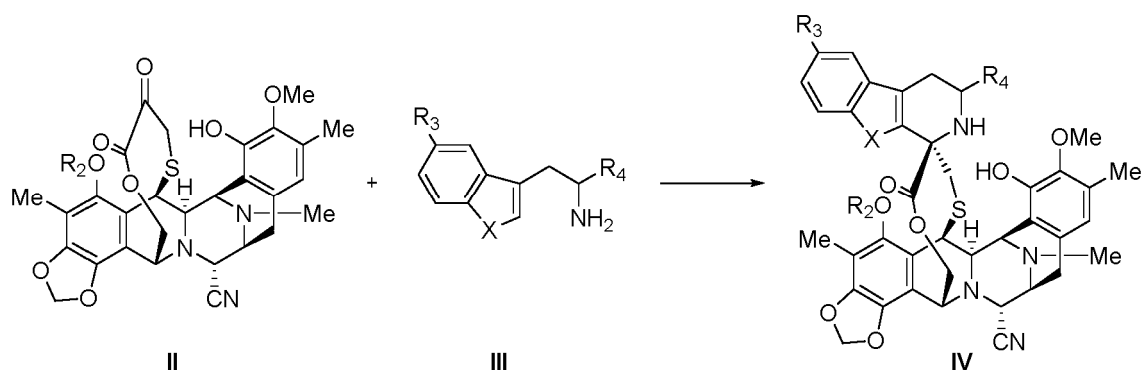
- 25 21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables o una composición según la reivindicación 18 o una forma farmacéutica según la reivindicación 19, para uso en el tratamiento de cáncer.

- 30 22. El compuesto, la composición o la forma farmacéutica según la reivindicación 21, en donde el cáncer se selecciona de entre cáncer de pulmón, que incluye cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de pulmón microcítico, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de páncreas, sarcoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata y cáncer gástrico; preferentemente en donde el cáncer se selecciona de entre cáncer de pulmón, que incluye cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de pulmón microcítico, cáncer de mama, cáncer de páncreas y cáncer colorrectal.

- 35 23. Un proceso para obtener un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables

que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III para dar un compuesto de fórmula IV:

40



en las que (donde lo permitan los grupos sustituyentes posibles):

- 5 X es -NH- u -O-;
 R_2 es un grupo $-C(=O)R^a$;
 R_3 es hidrógeno o un grupo $-OR^b$;
 R_4 es $-CH_2NHProt^{NH}$;
 R^a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o sin sustituir, alqueno C_2-C_{12} sustituido o sin
 10 sustituir, alquino C_2-C_{12} sustituido o sin sustituir;
 R^b se selecciona de entre alquilo C_1-C_{12} sustituido o sin sustituir, alqueno C_2-C_{12} sustituido o sin sustituir y
 alquino C_2-C_{12} sustituido o sin sustituir; y
 $Prot^{NH}$ es un grupo protector para amino;
- 15 y que opcionalmente comprende la etapa adicional de reemplazar el grupo ciano en el compuesto de fórmula IV
 con un grupo hidroxilo para dar un compuesto de fórmula **IE**, en donde R_1 es OH.

24. Un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las
 20 reivindicaciones 1 a 17 o una sal o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente
 aceptable; opcionalmente comprendiendo el kit además instrucciones para el uso del compuesto en el tratamiento
 contra el cáncer y, más preferentemente, un cáncer seleccionado de entre cáncer de pulmón, que incluye cáncer de
 pulmón no microcítico y cáncer de pulmón microcítico, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de páncreas,
 sarcoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer colorrectal y cáncer gástrico.

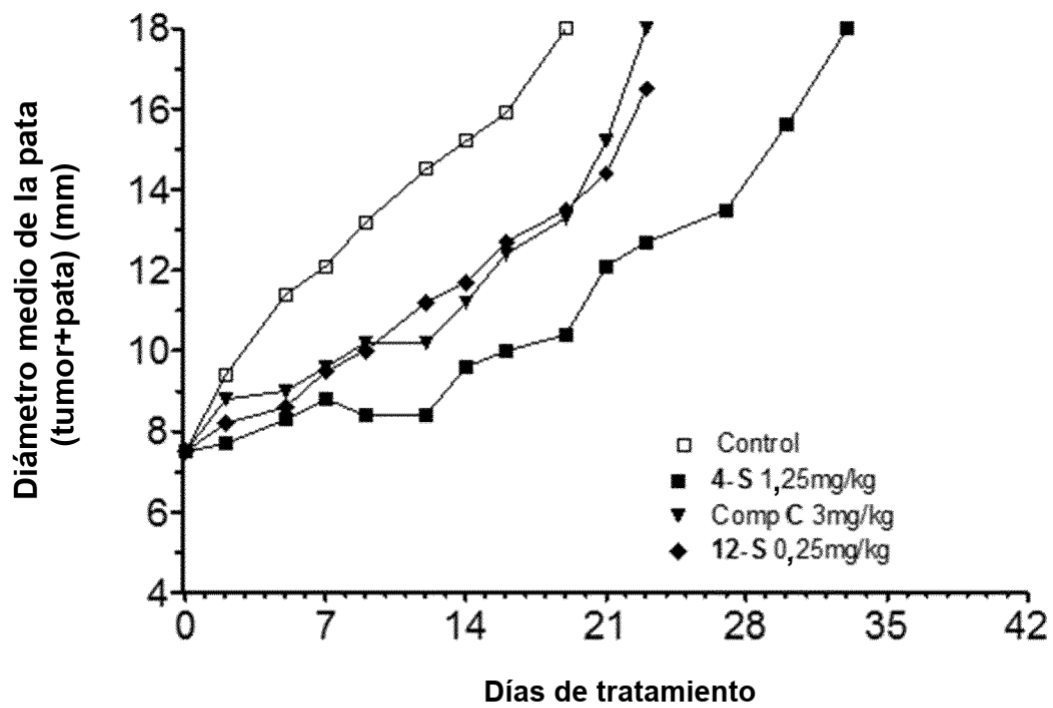


Figura 1

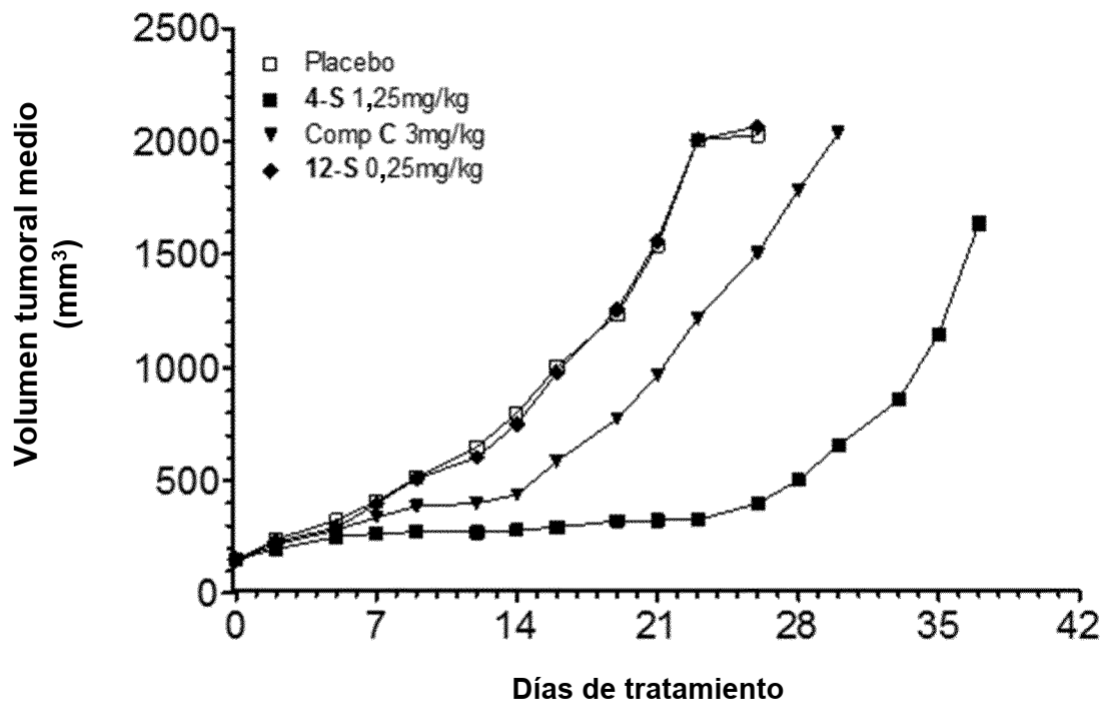


Figura 2

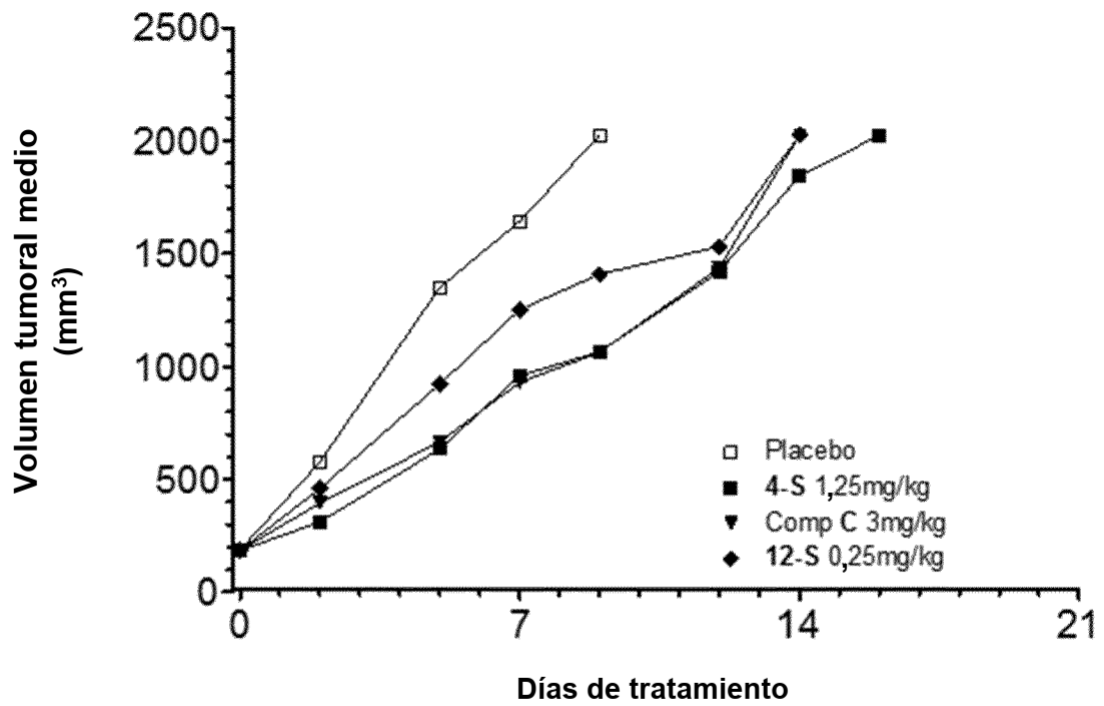


Figura 3

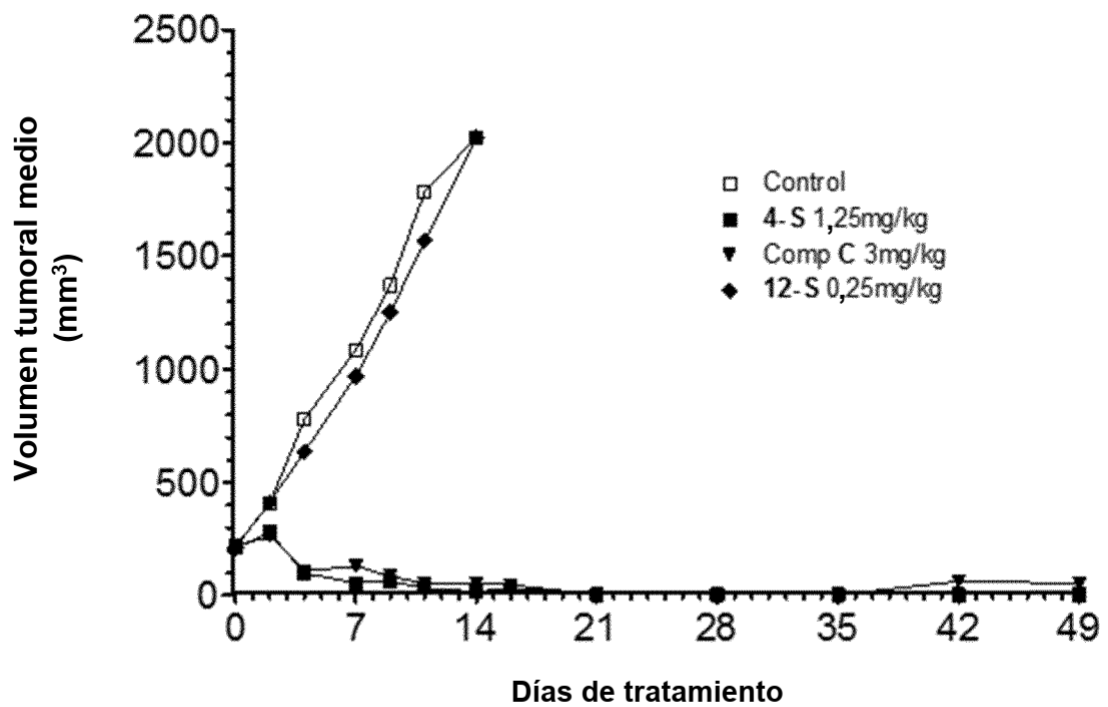


Figura 4

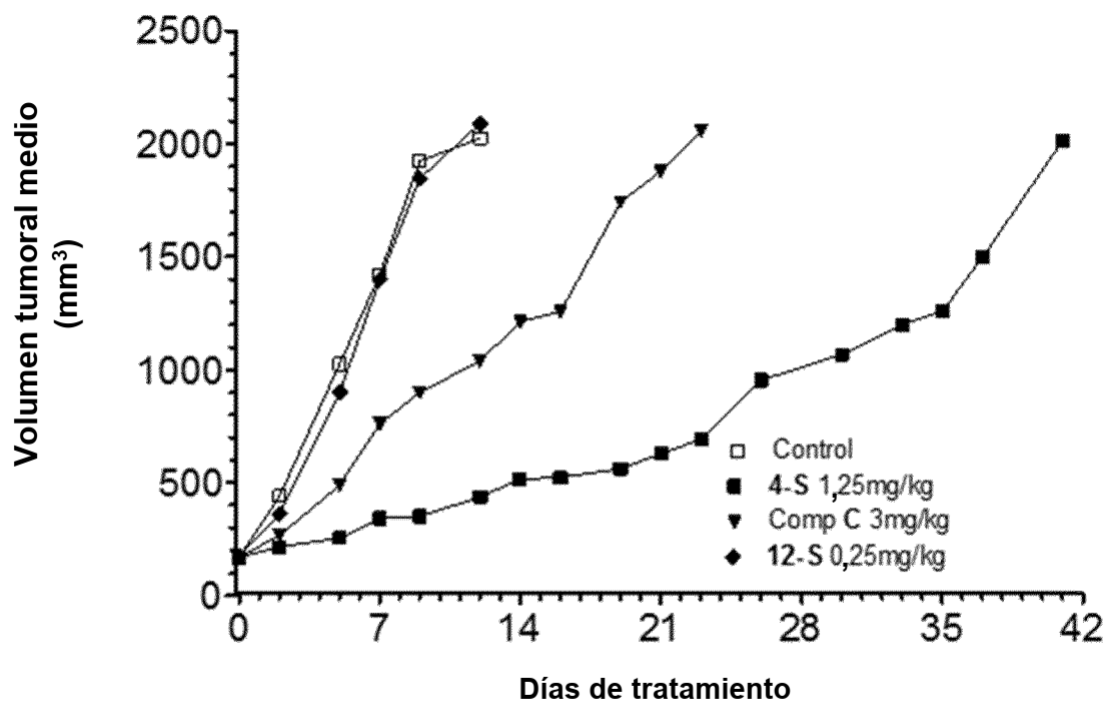


Figura 5

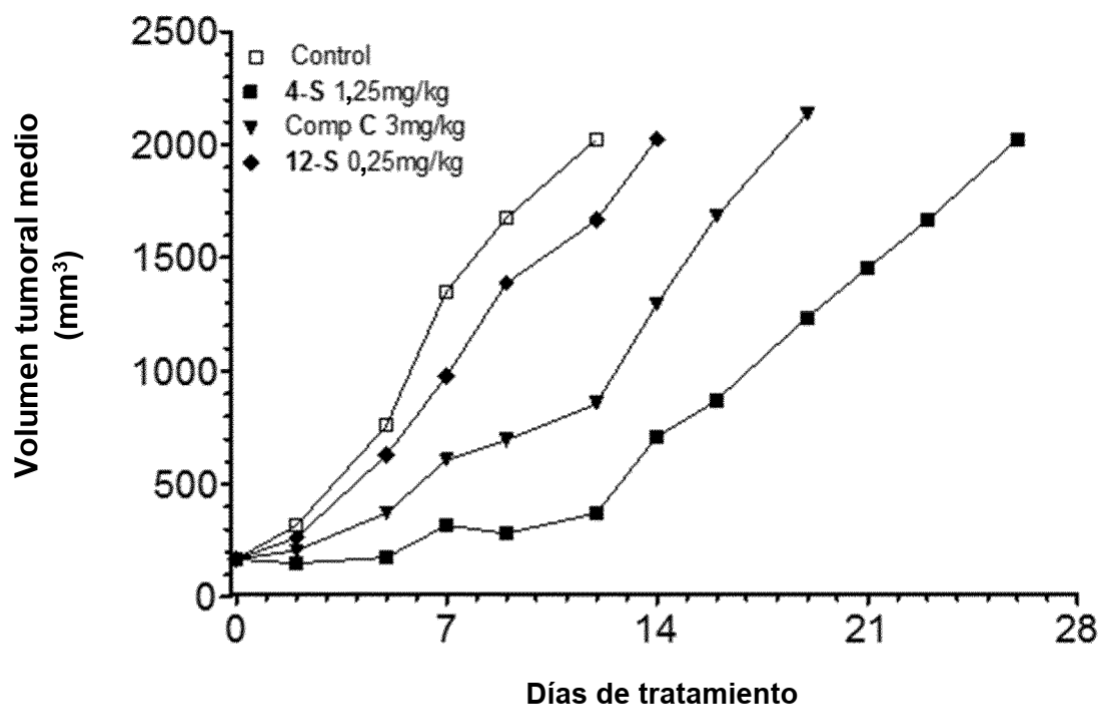


Figura 6

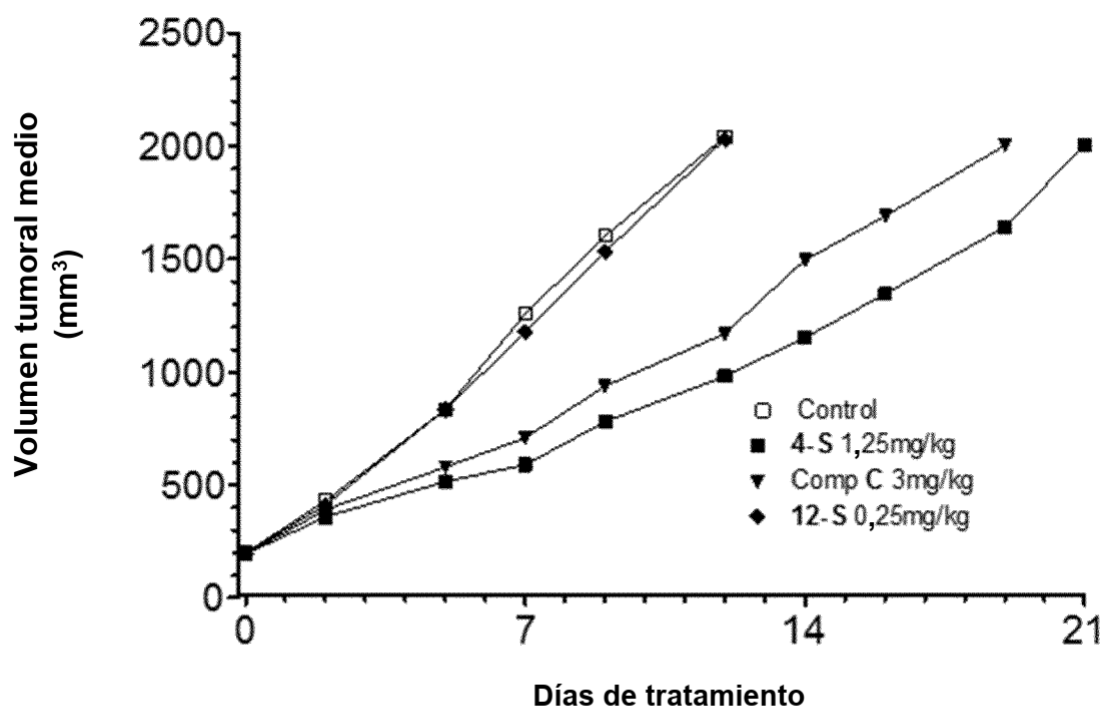


Figura 7

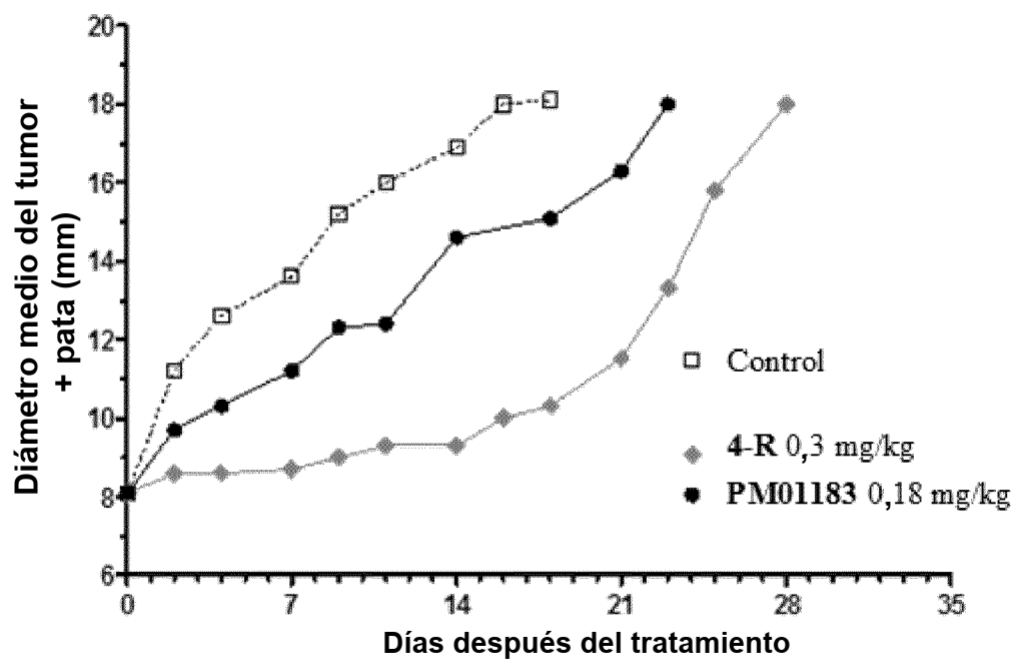


Figura 8

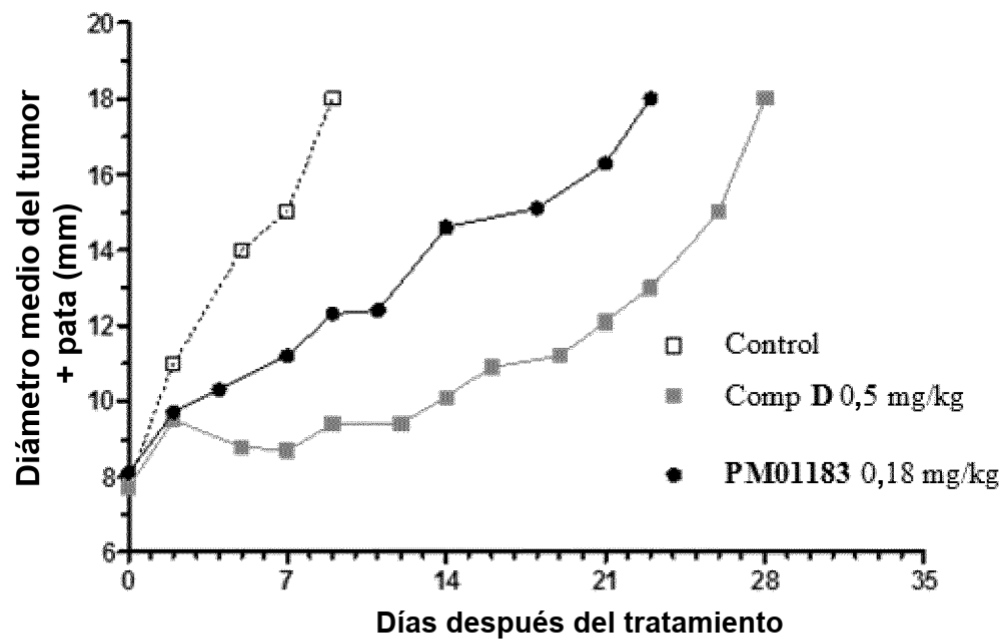


Figura 9

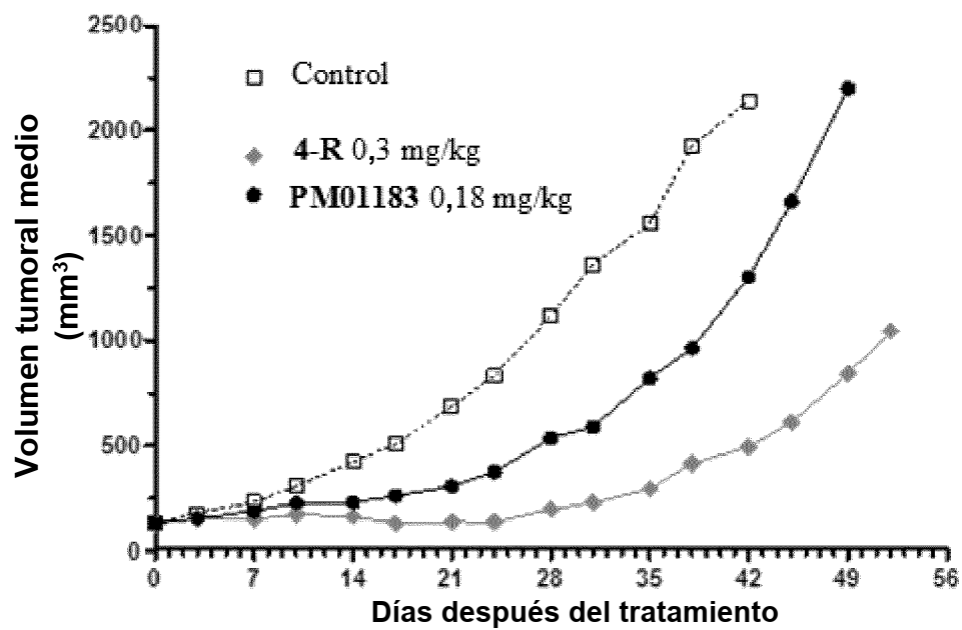


Figura 10

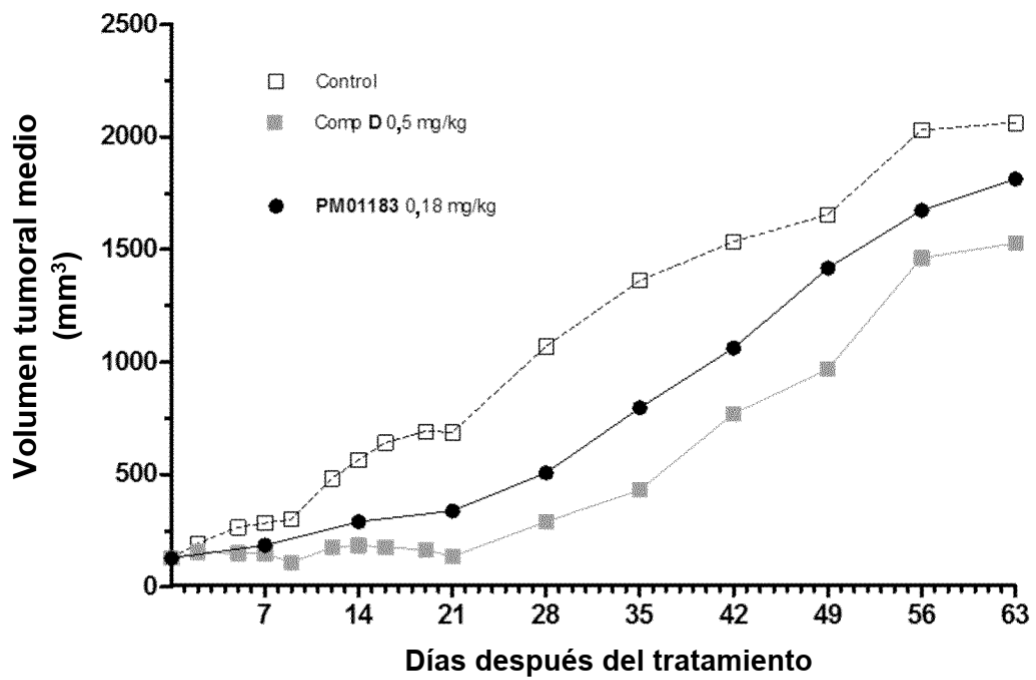


Figura 11

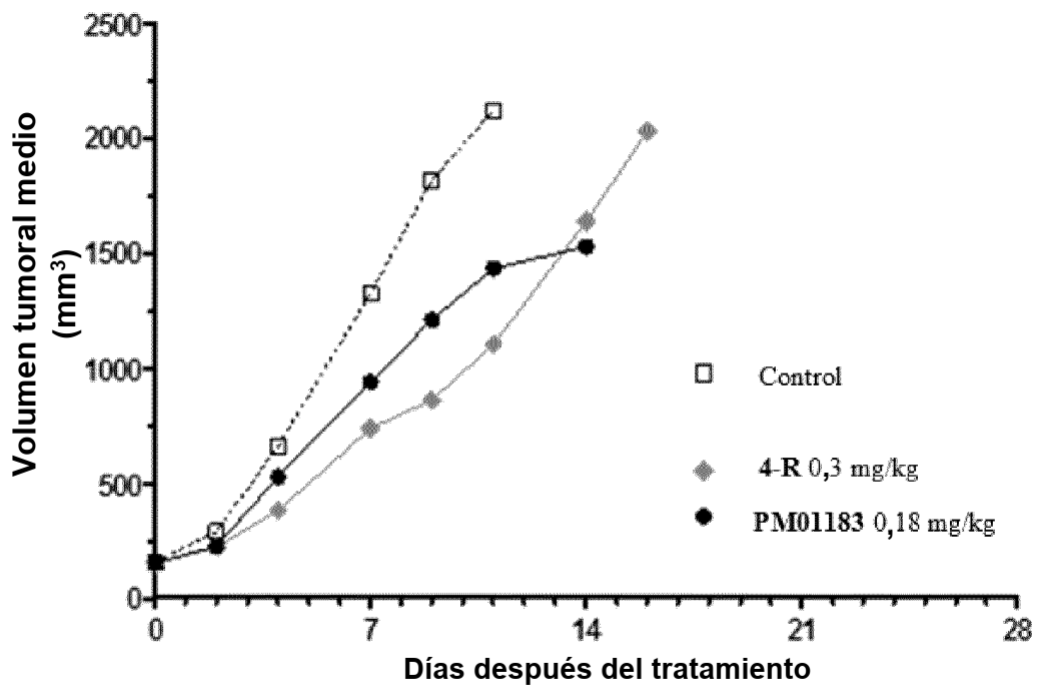


Figura 12

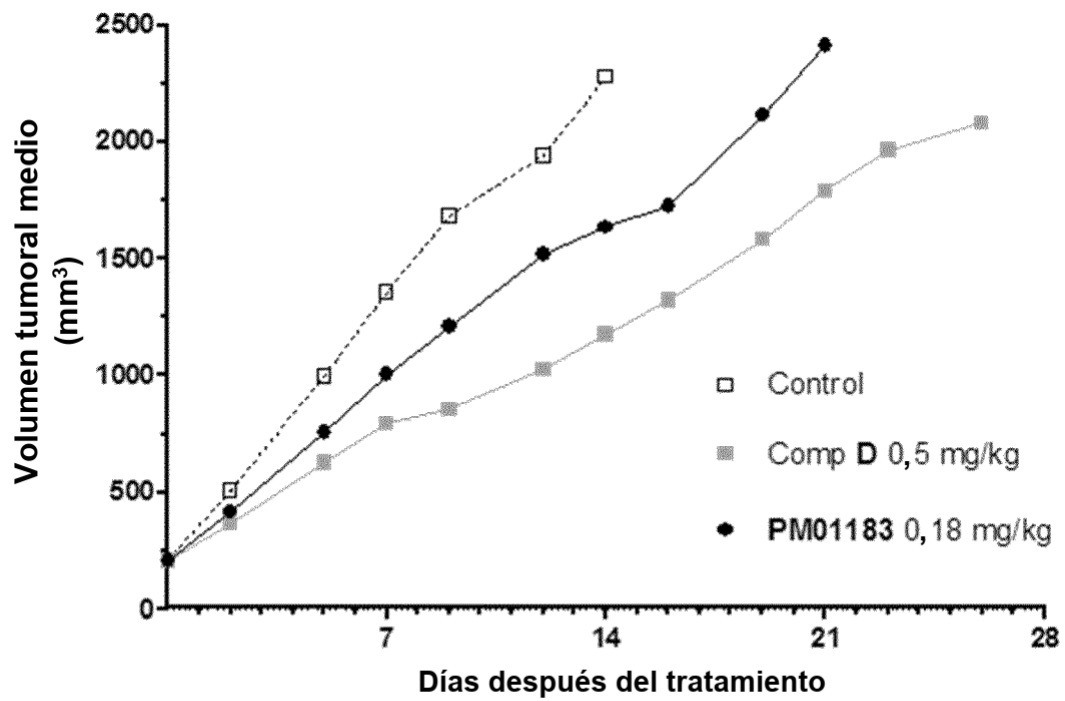


Figura 13

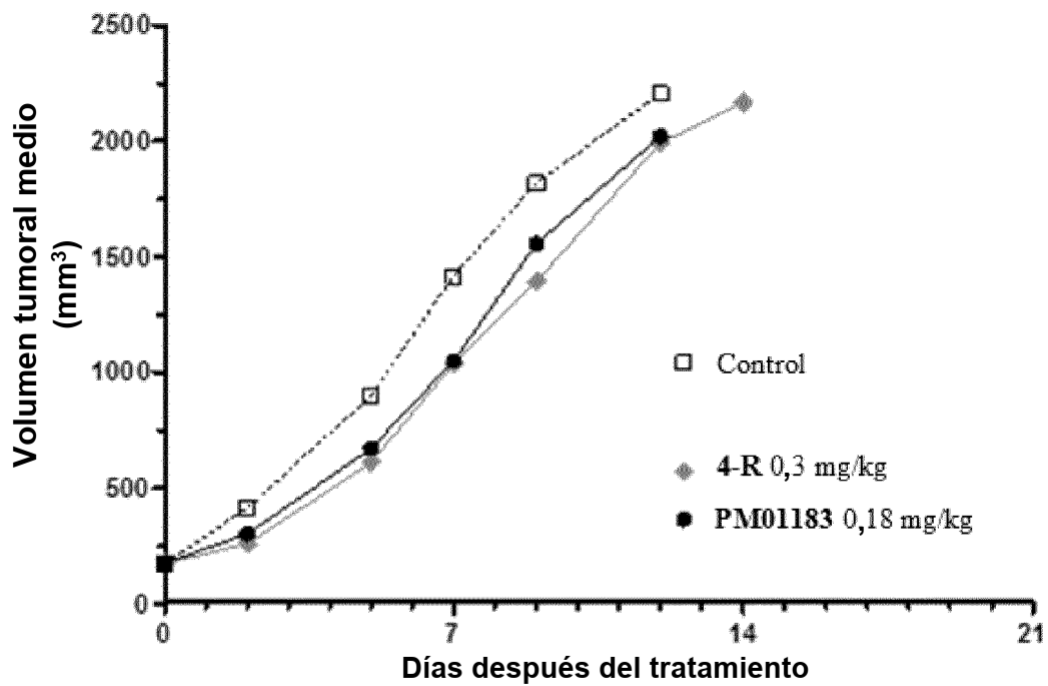


Figura 14

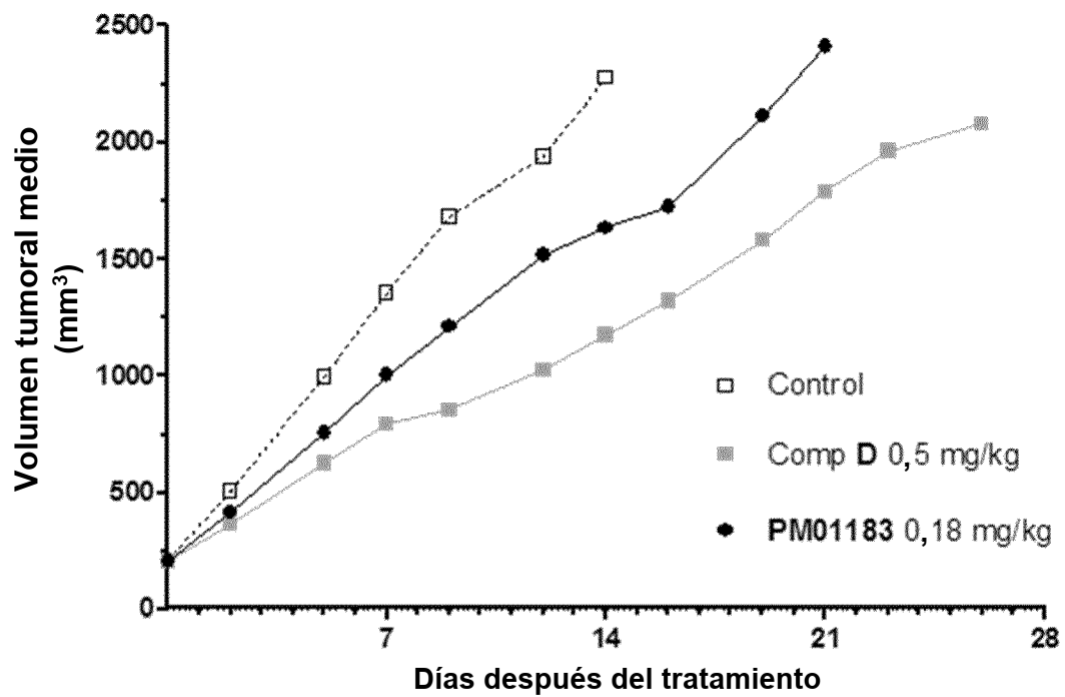


Figura 15

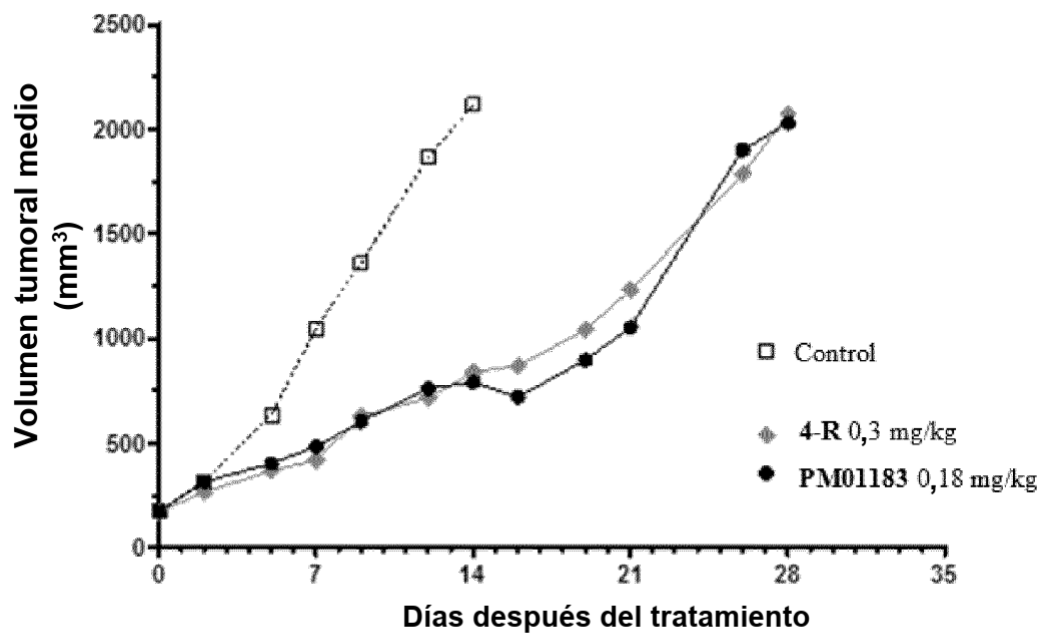


Figura 16

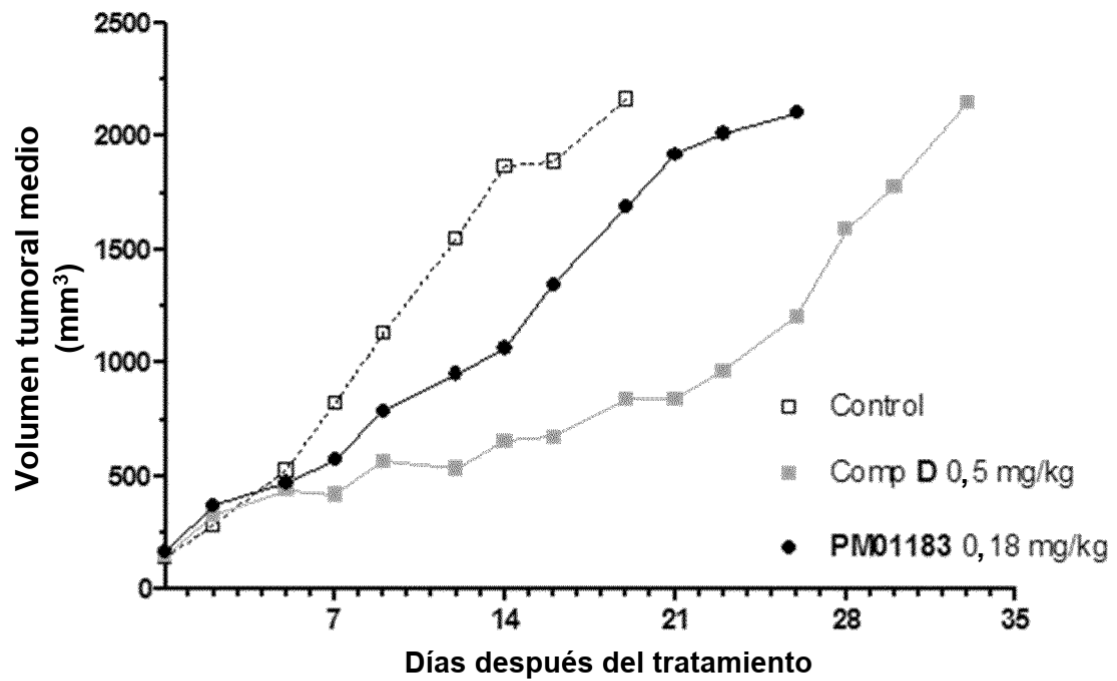


Figura 17

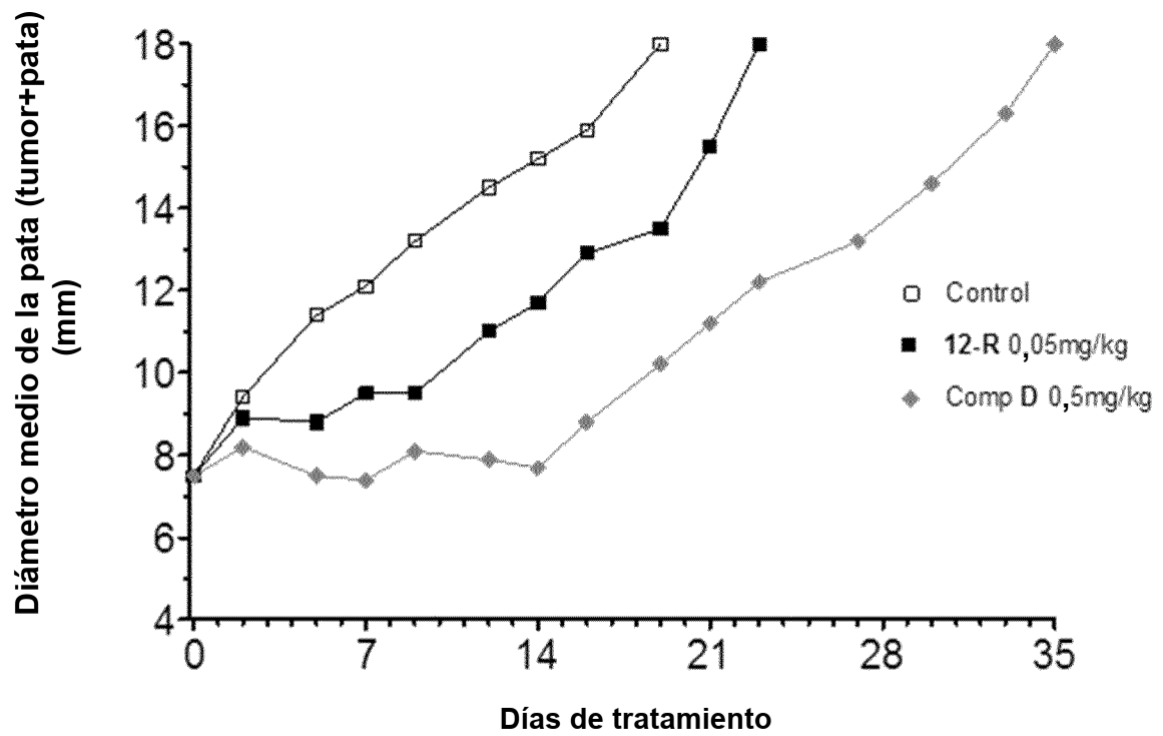


Figura 18

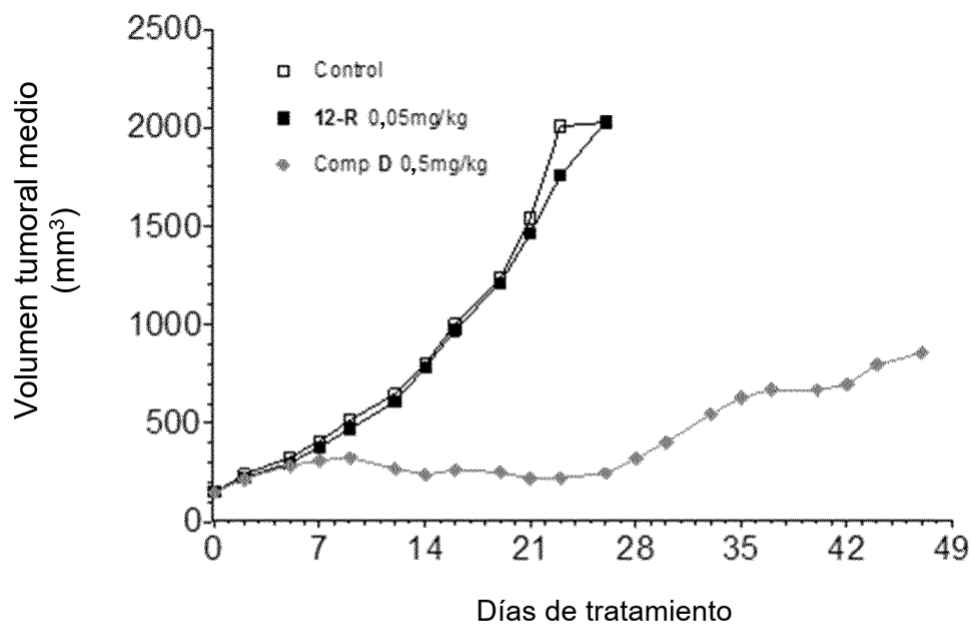


Figura 19

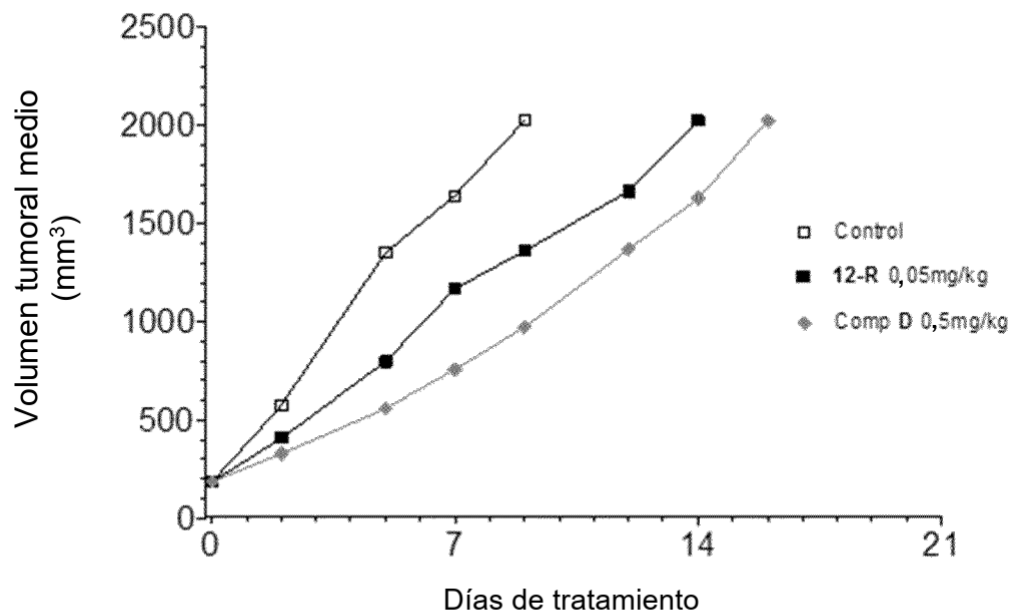


Figura 20

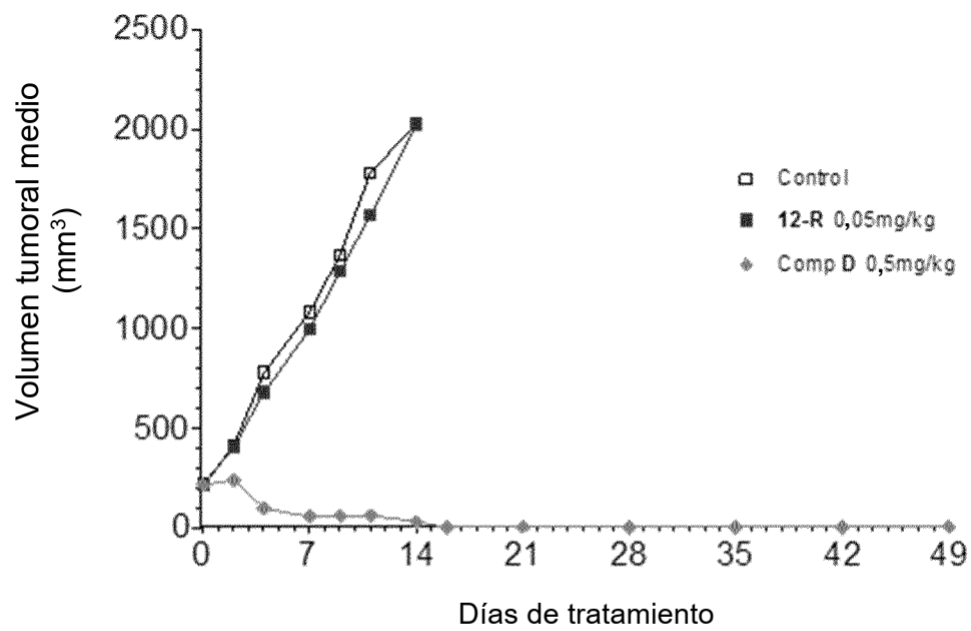


Figura 21

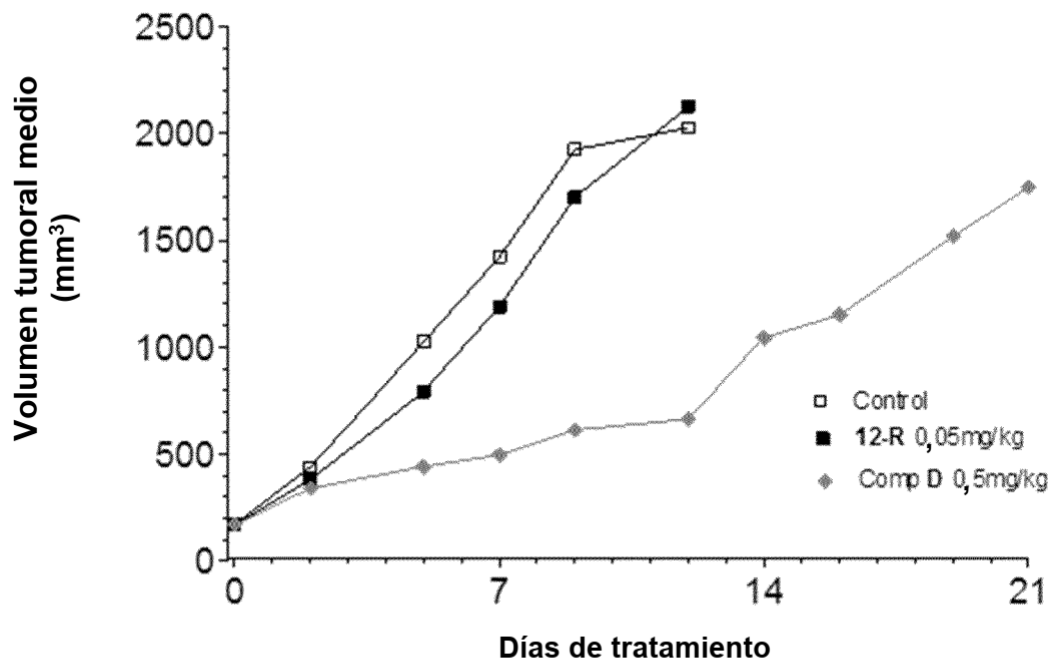


Figura 22

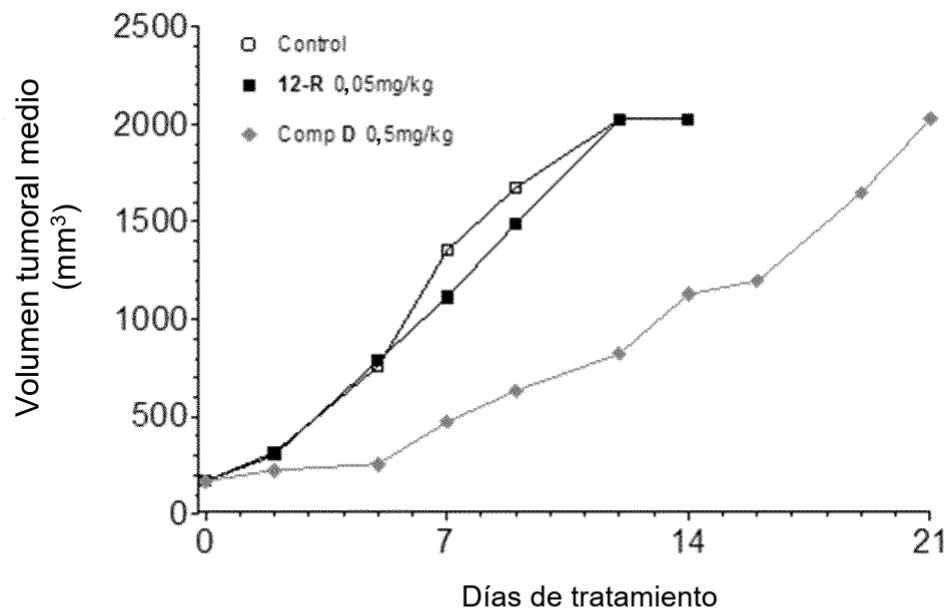


Figura 23

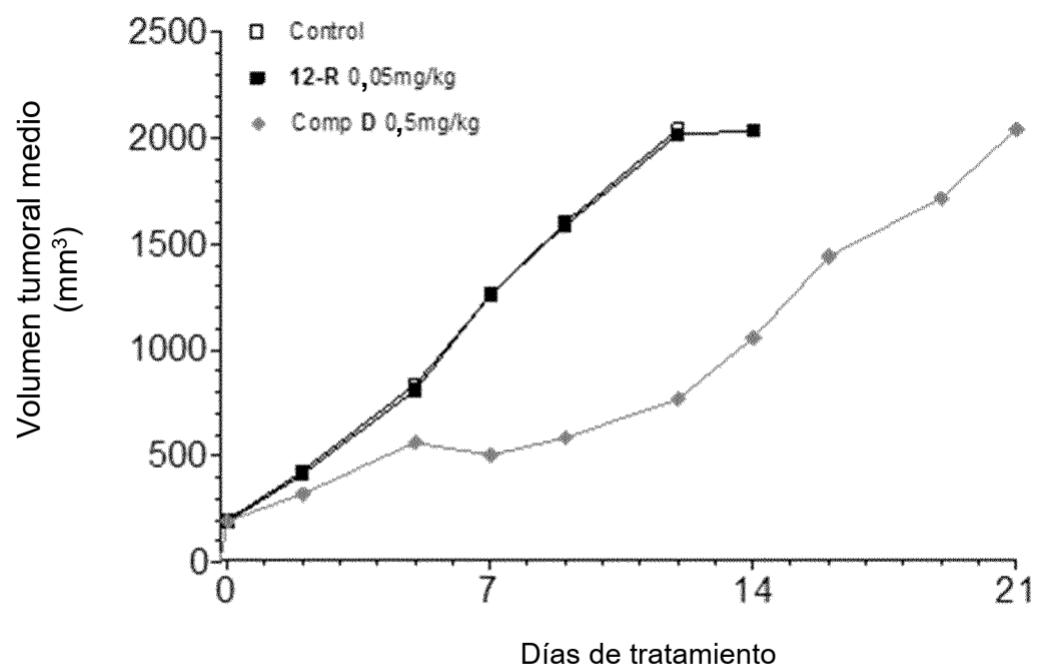


Figura 24

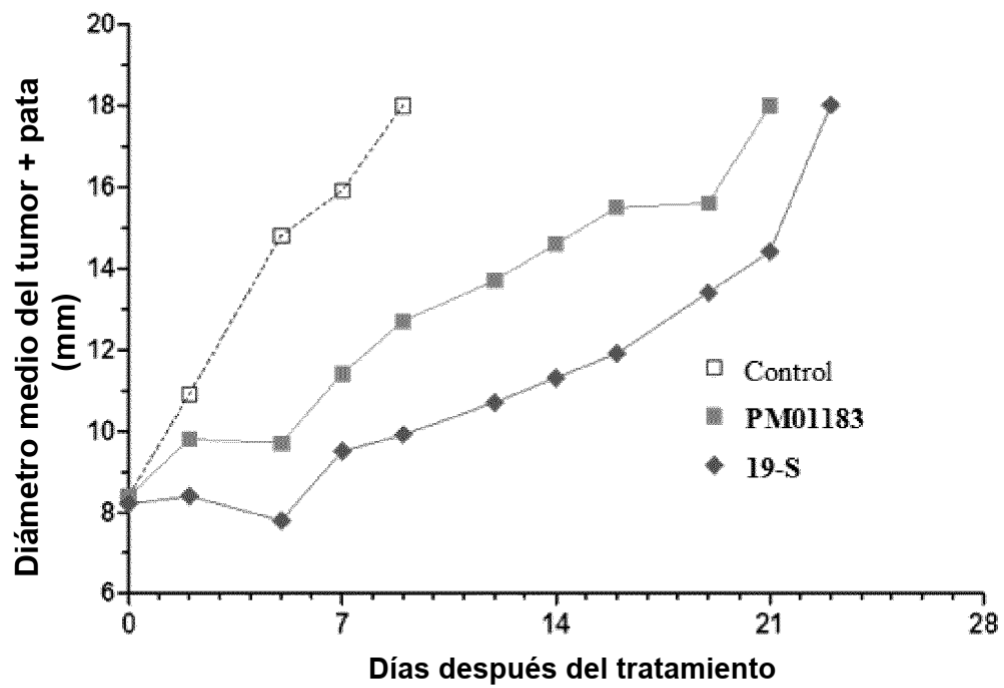


Figura 25

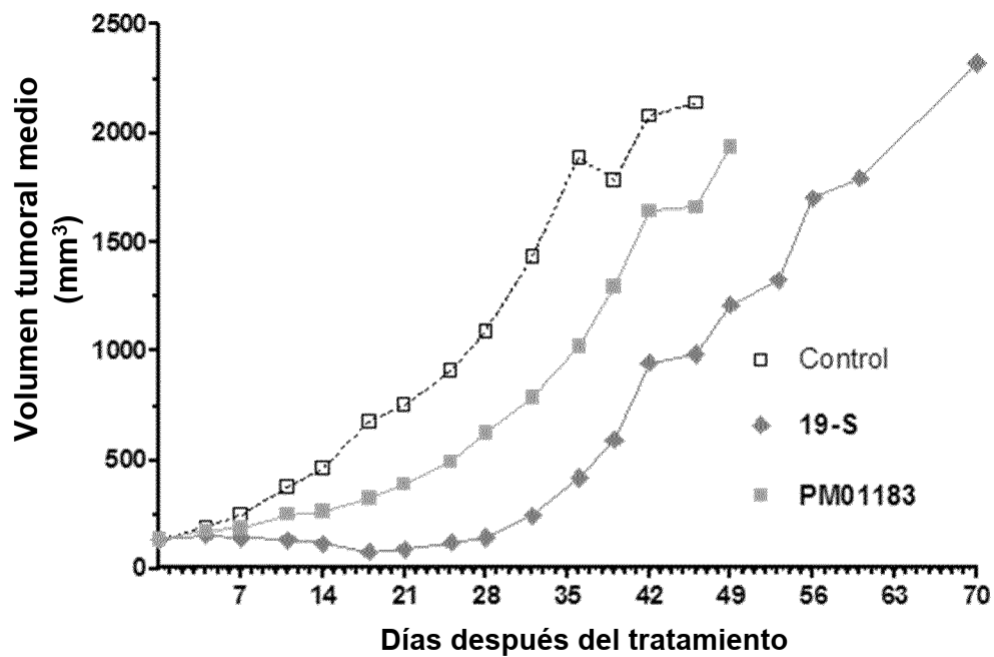


Figura 26

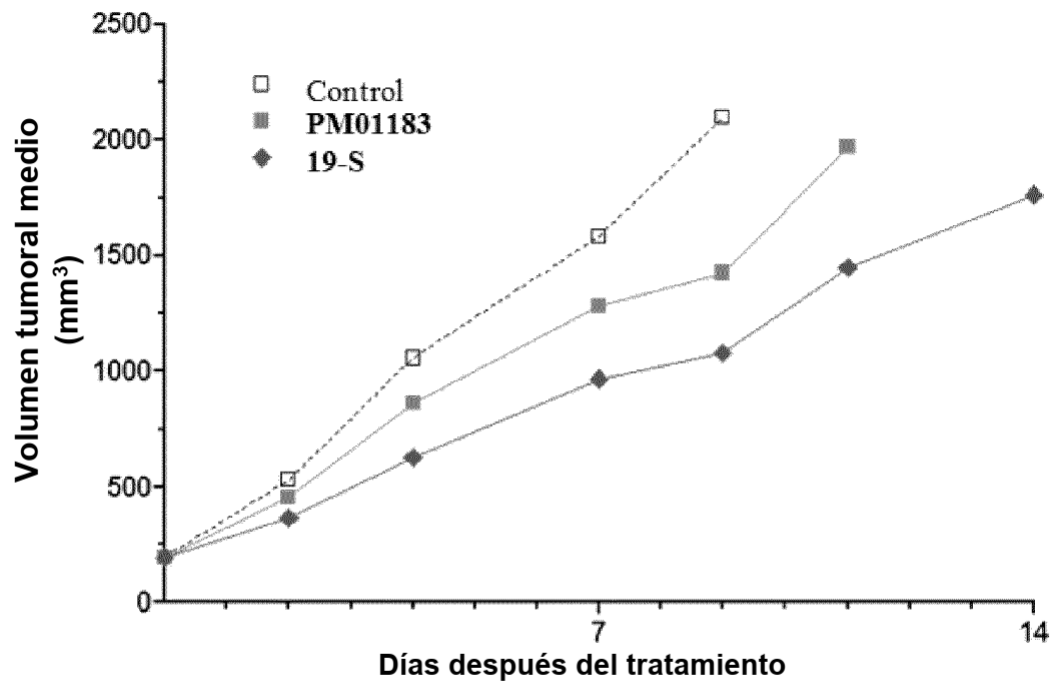


Figura 27

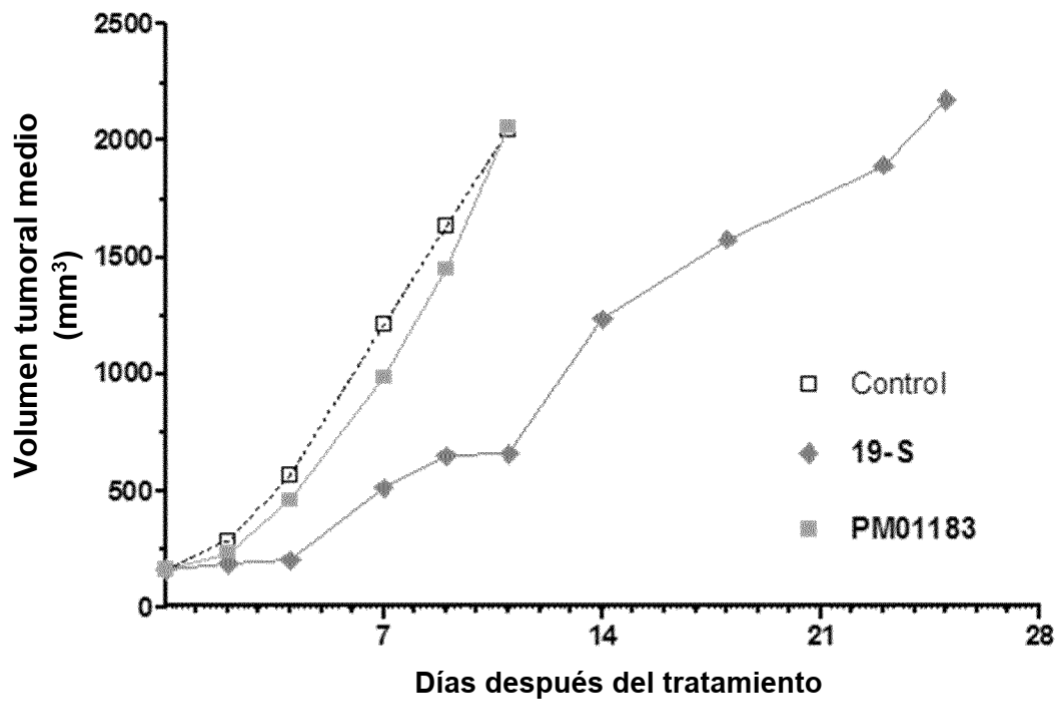


Figura 28

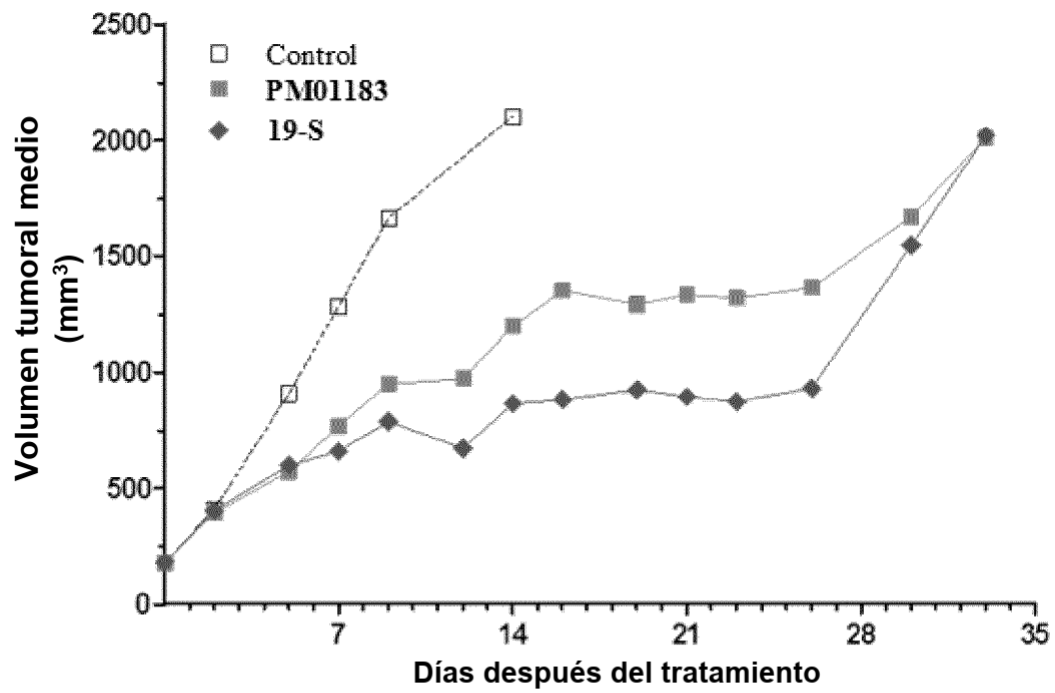


Figura 29

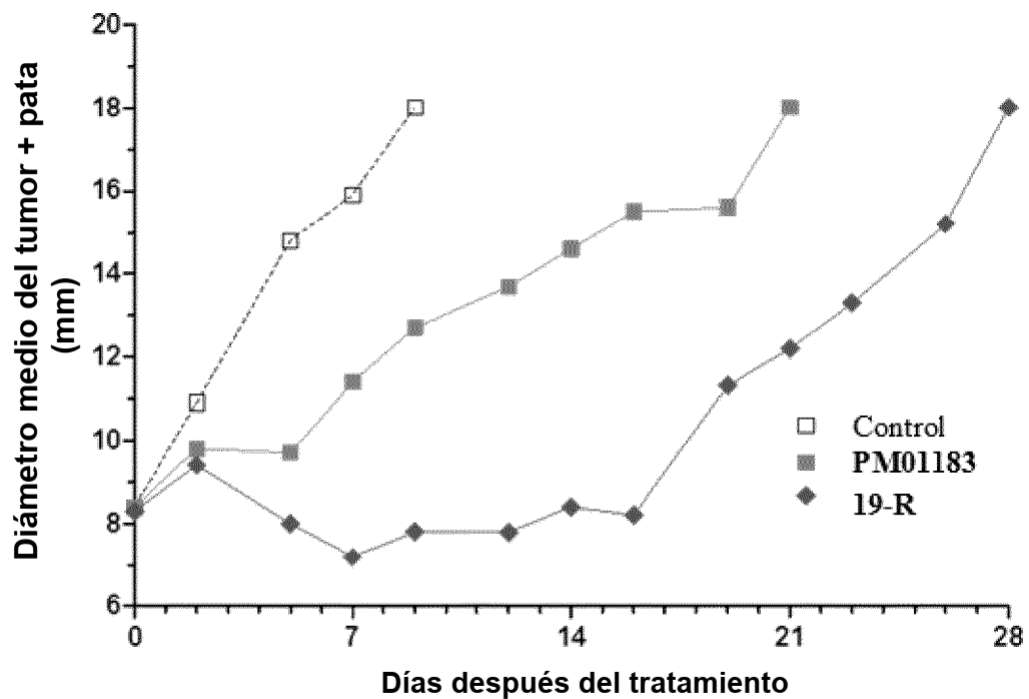


Figura 30

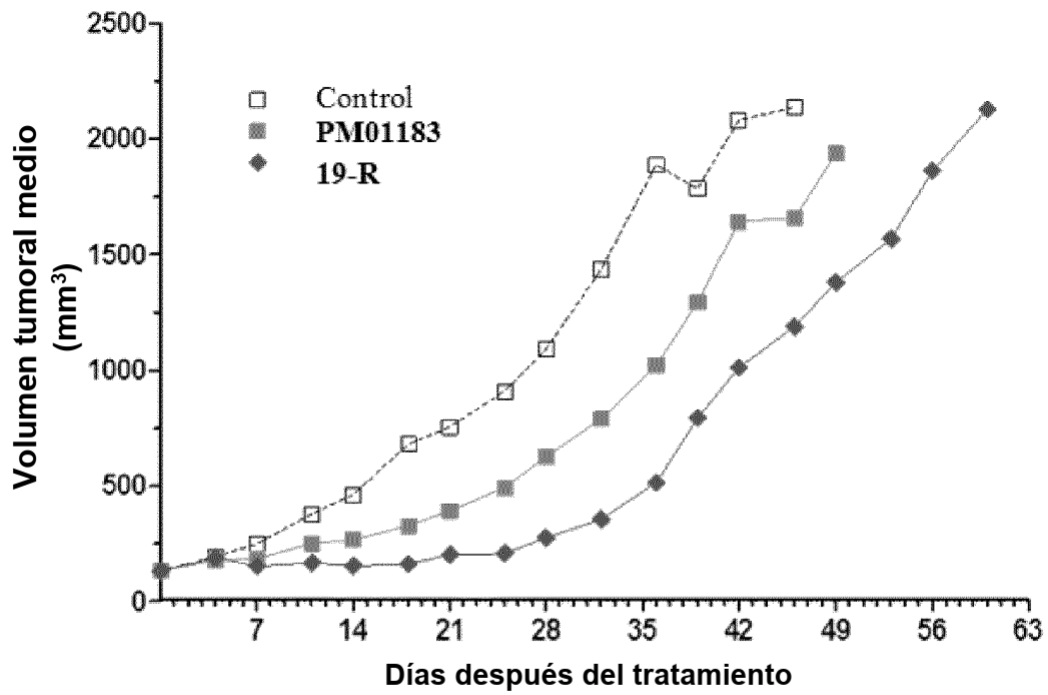


Figura 31

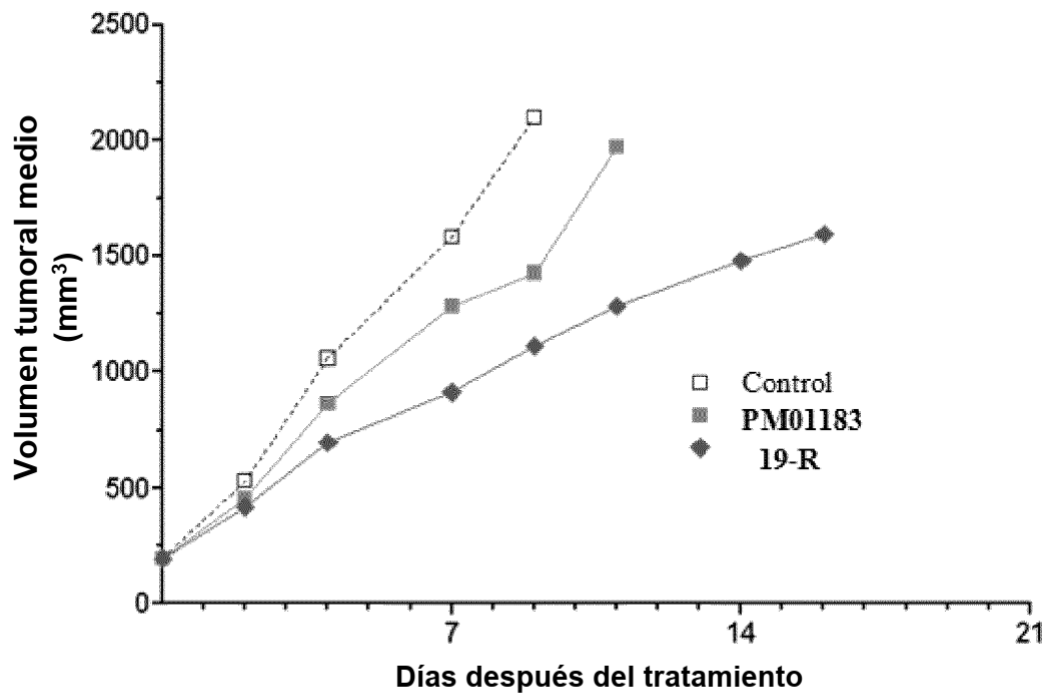


Figura 32

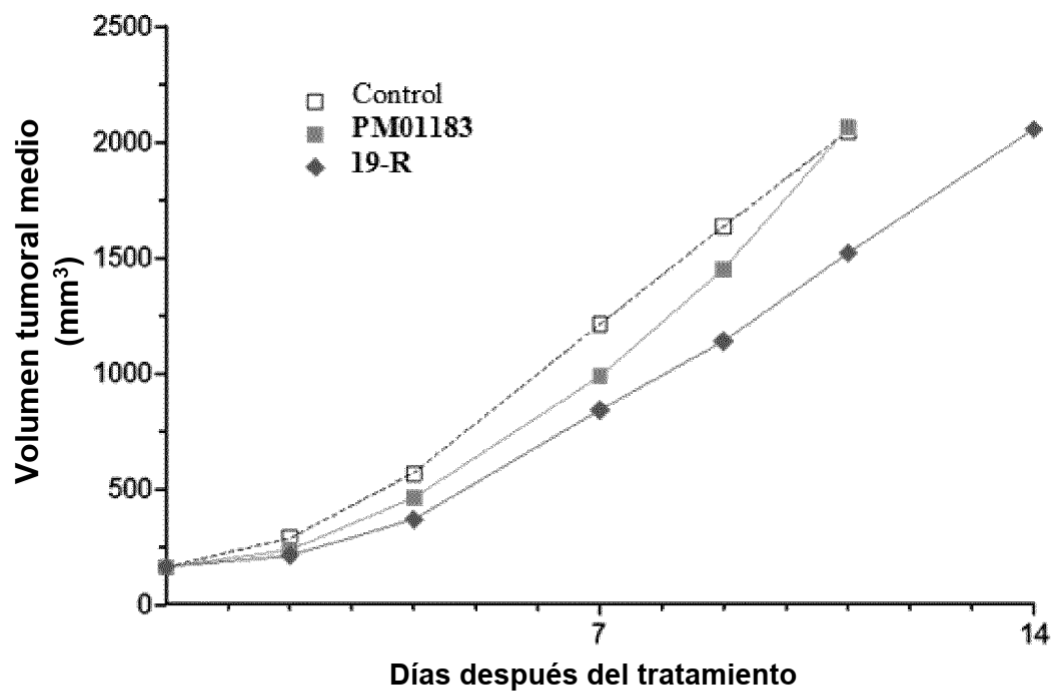


Figura 33

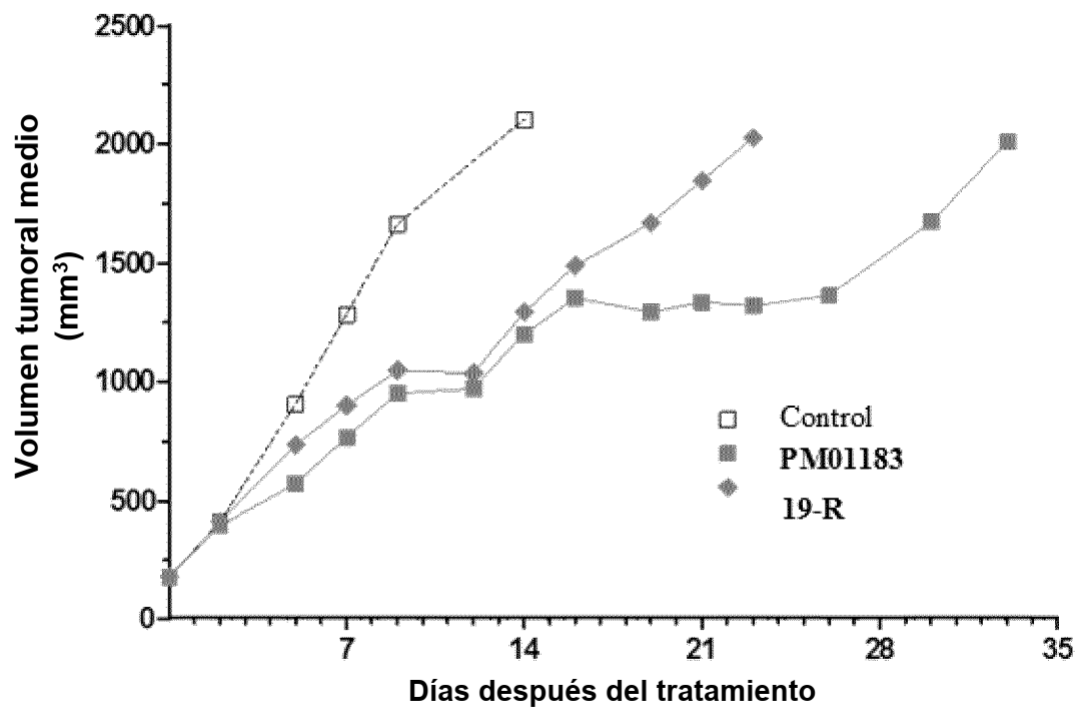


Figura 34

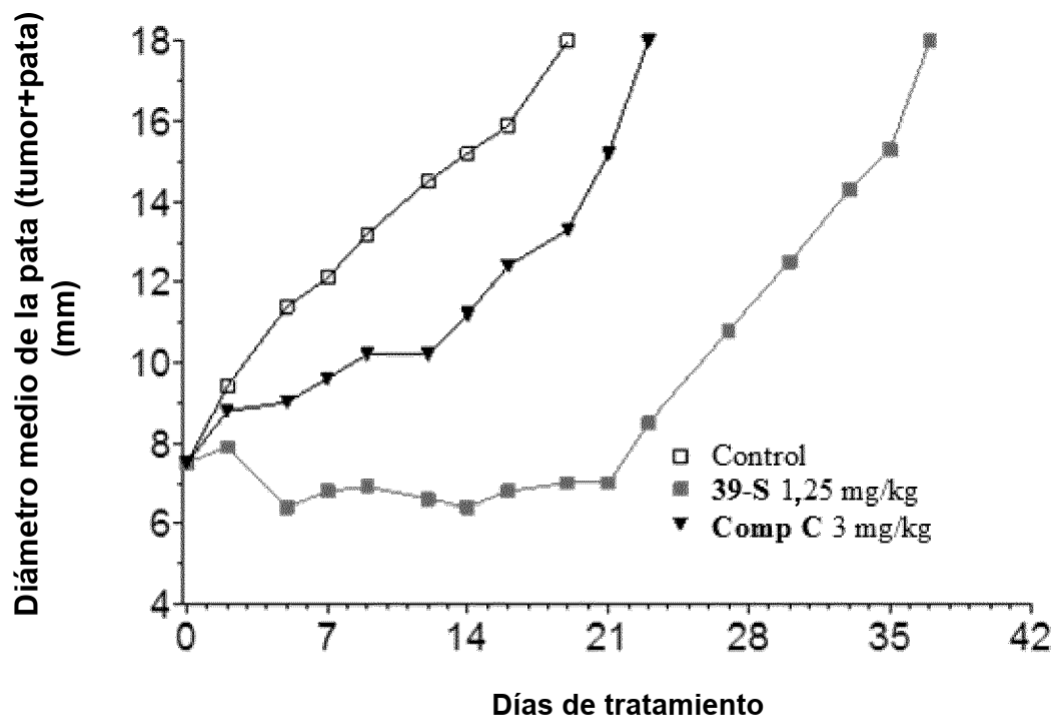


Figura 35

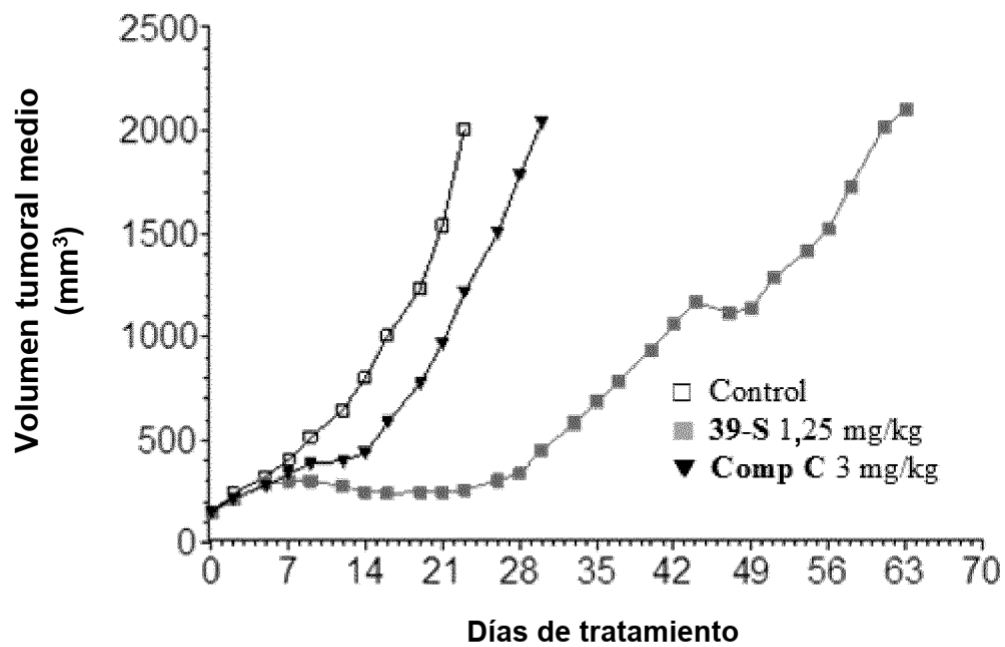


Figura 36

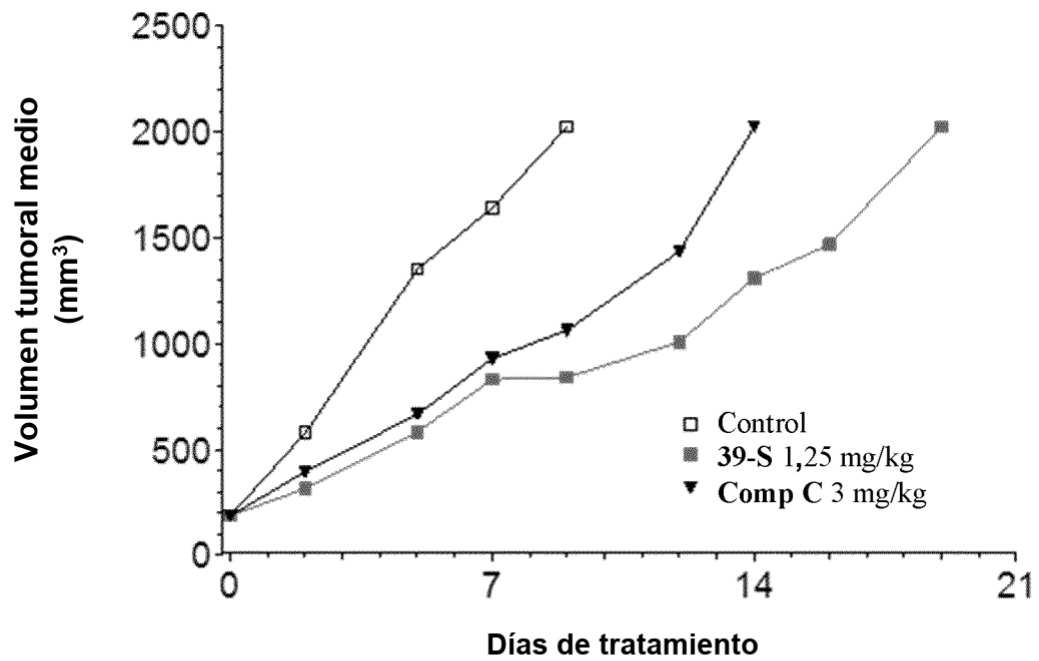


Figura 37

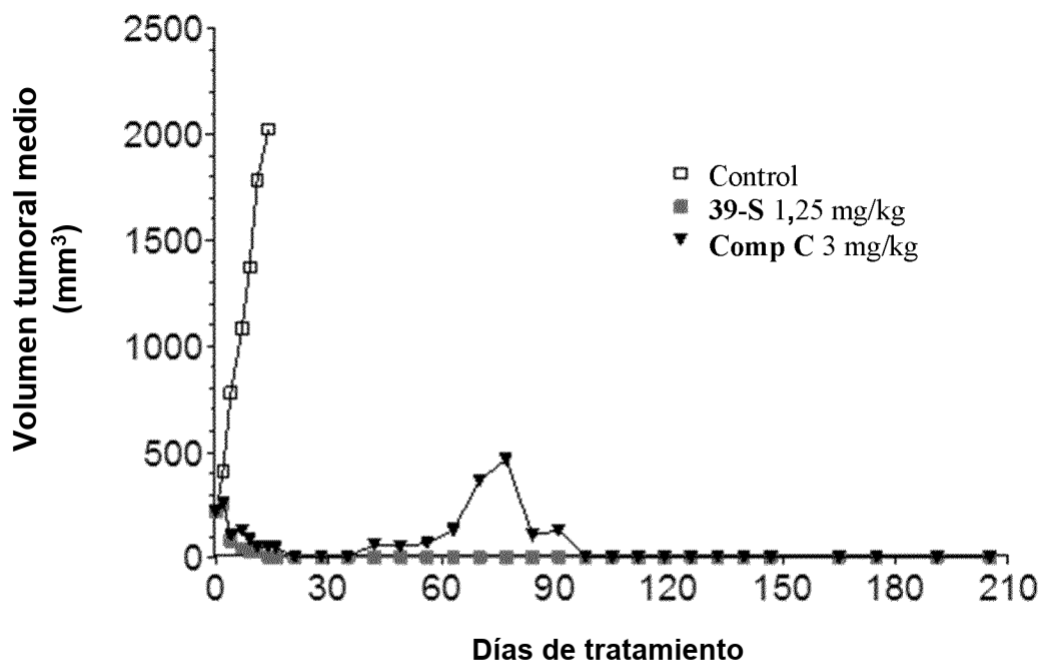


Figura 38

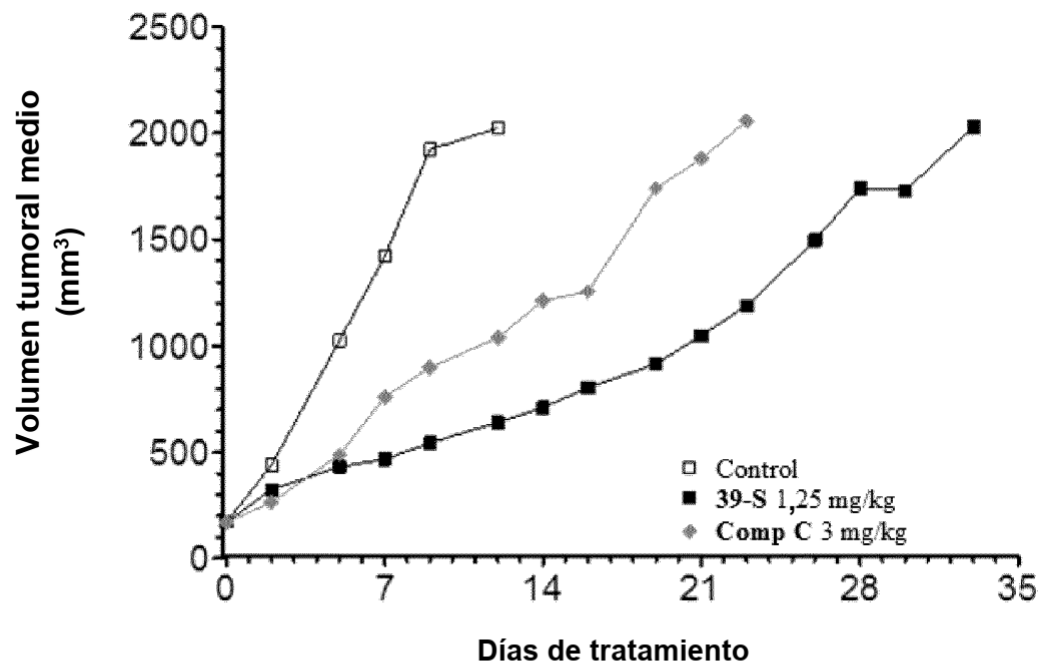


Figura 39

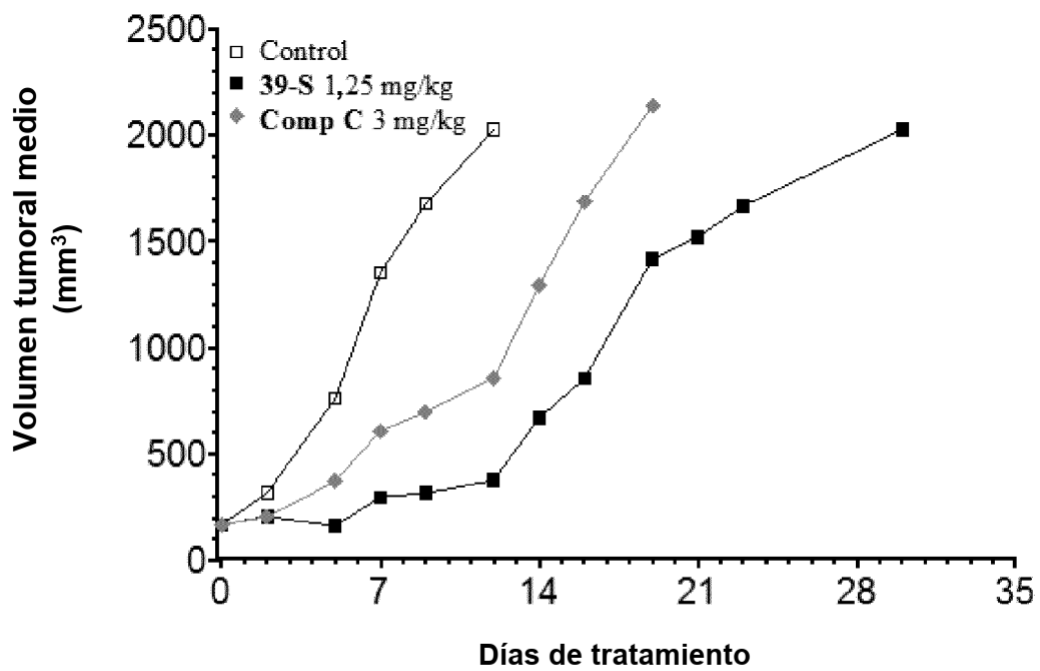


Figura 40

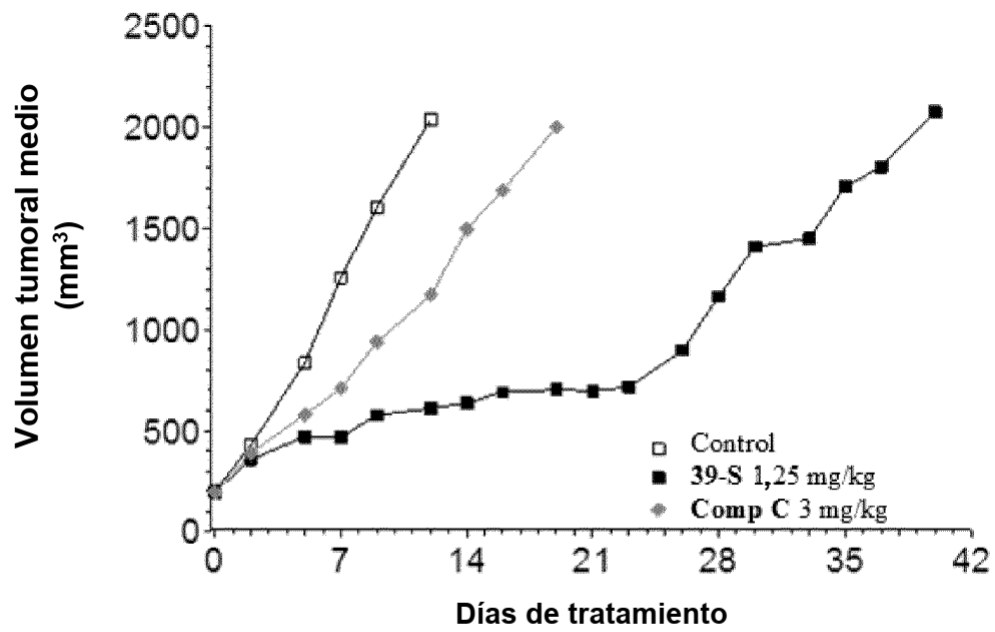


Figura 41

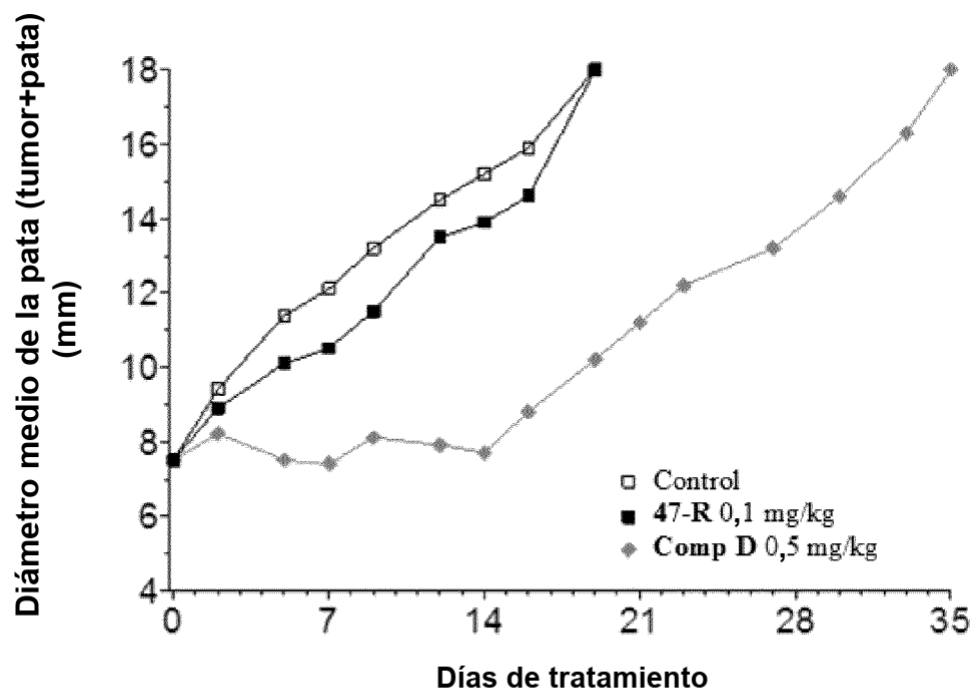


Figura 42

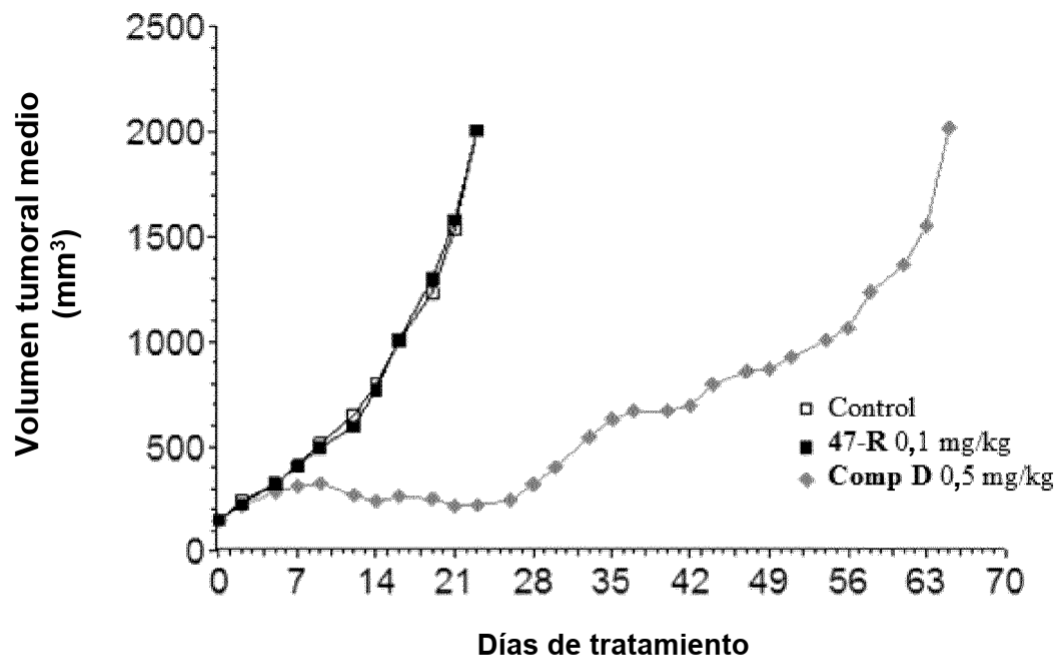


Figura 43

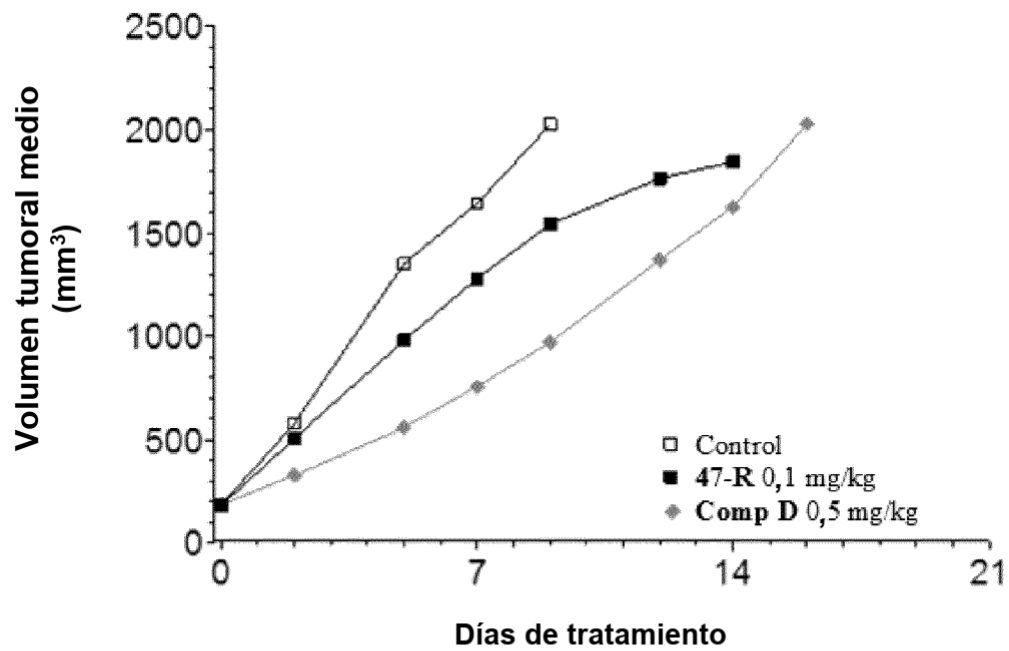


Figura 44

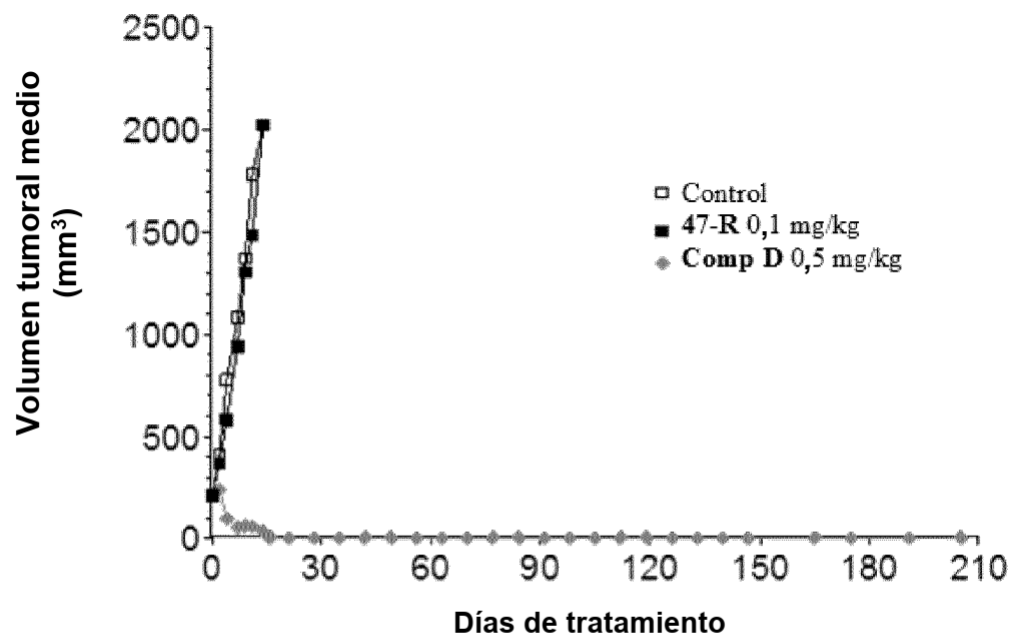


Figura 45

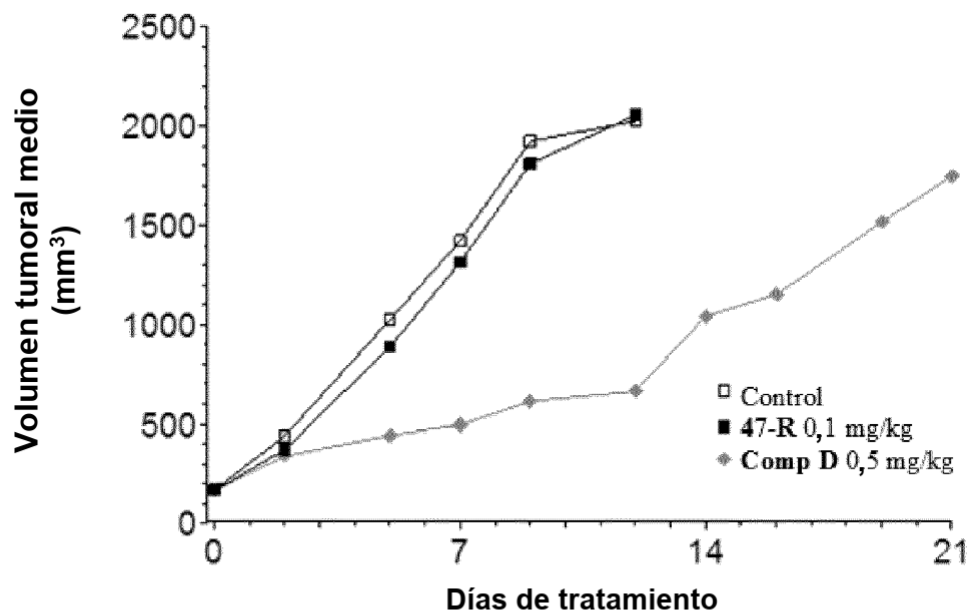


Figura 46

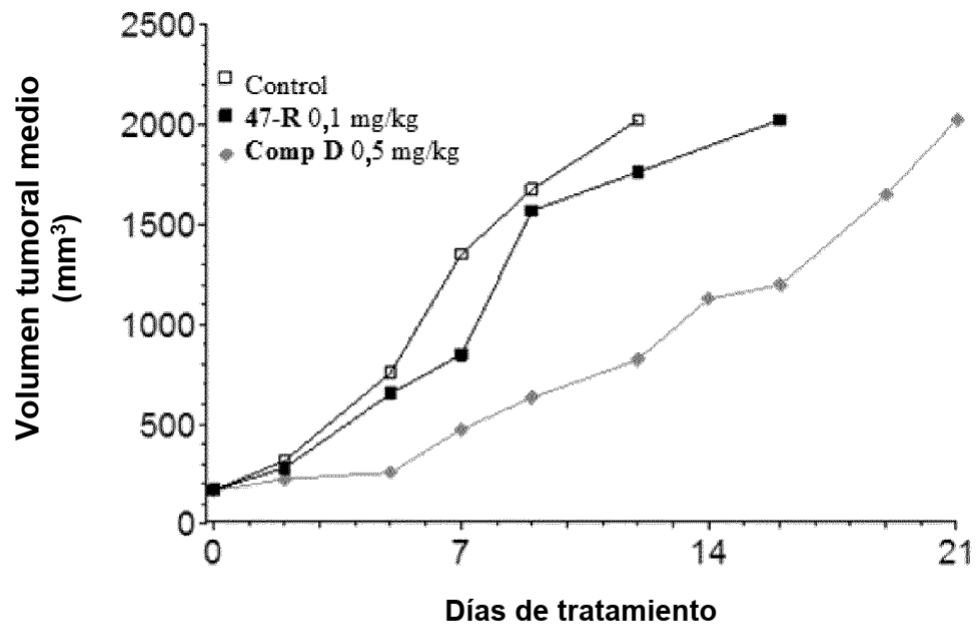


Figura 47

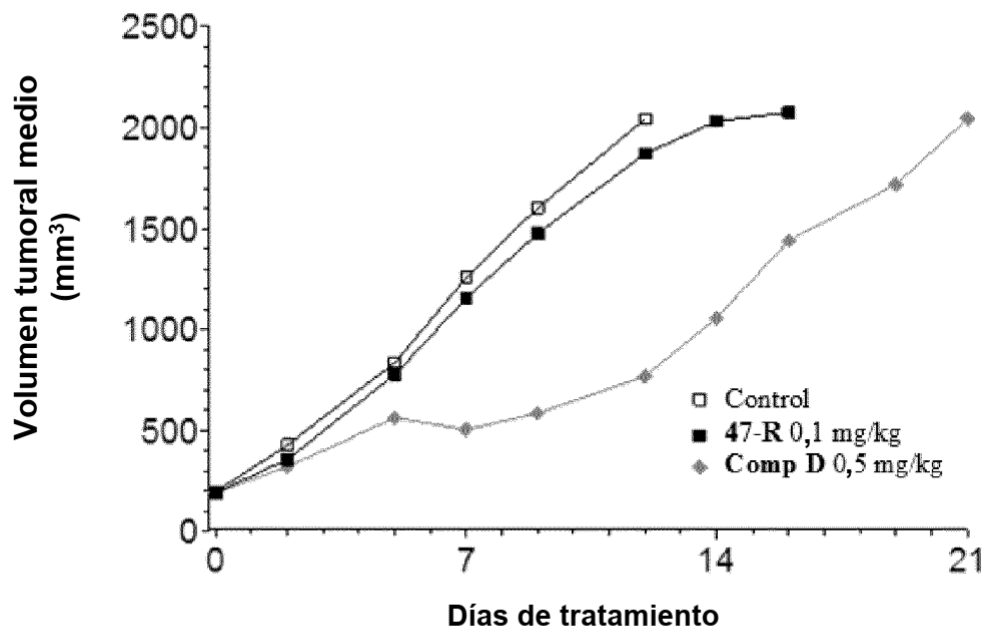


Figura 48

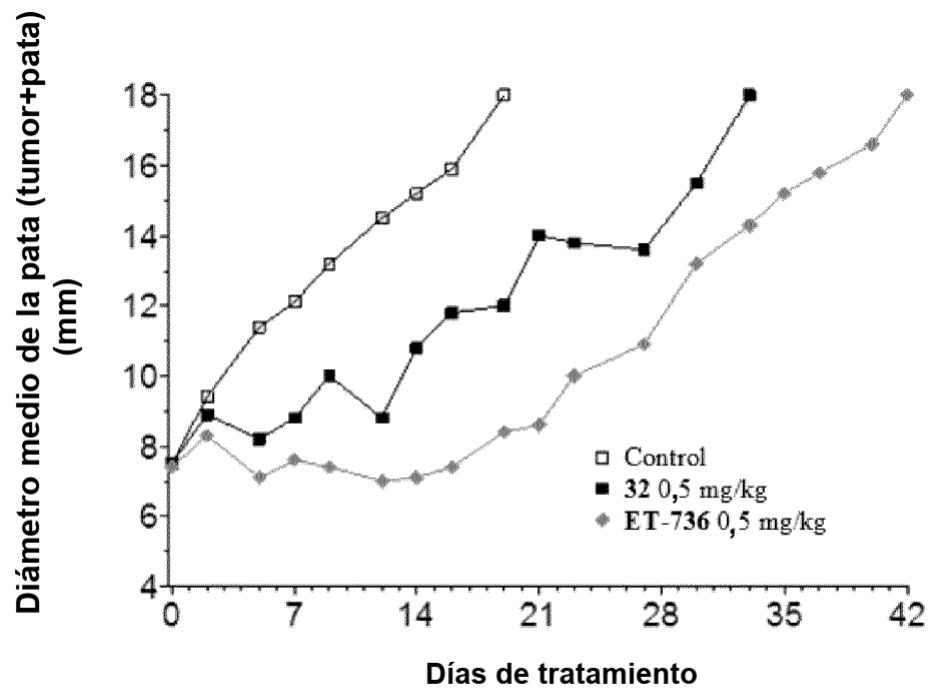


Figura 49

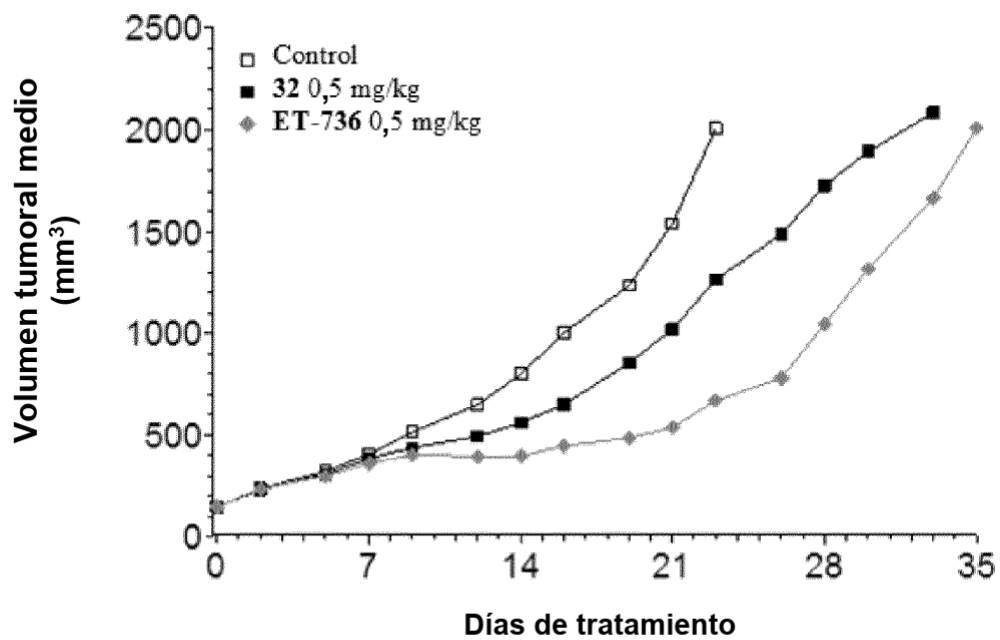


Figura 50

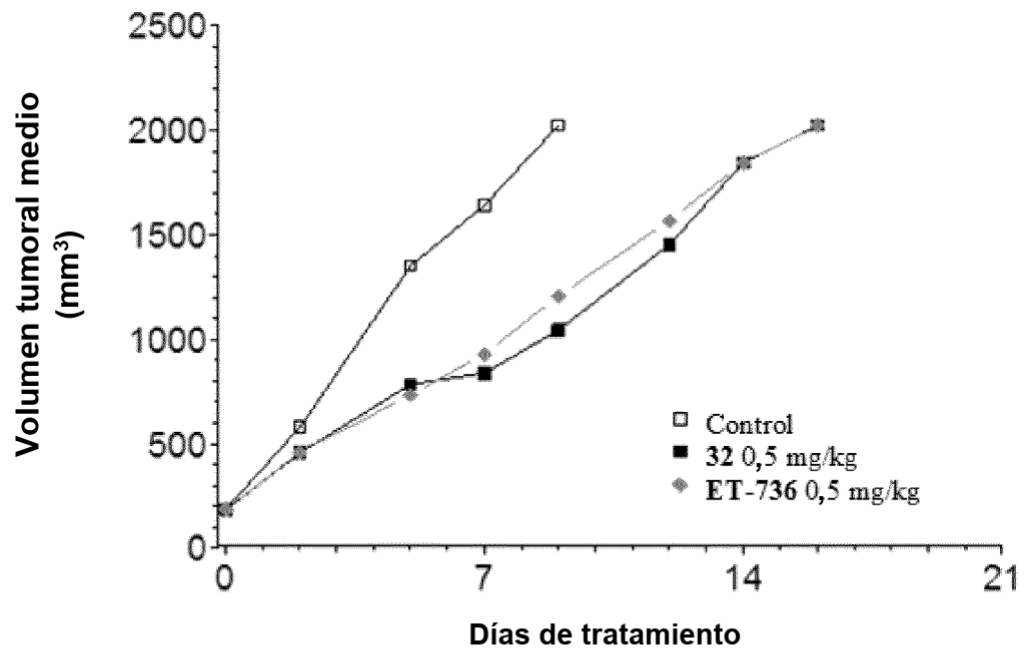


Figura 51

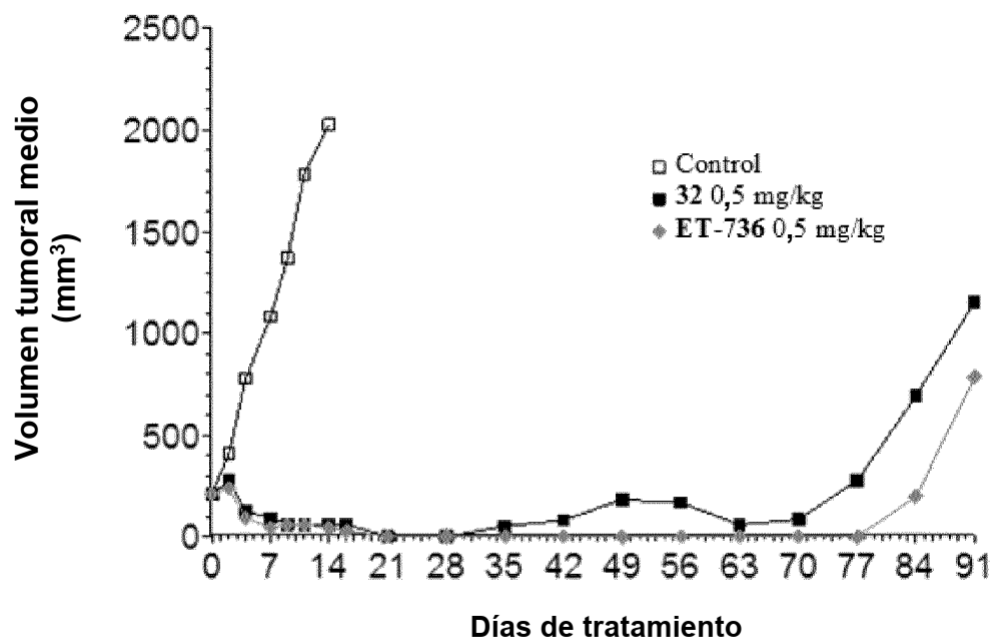


Figura 52

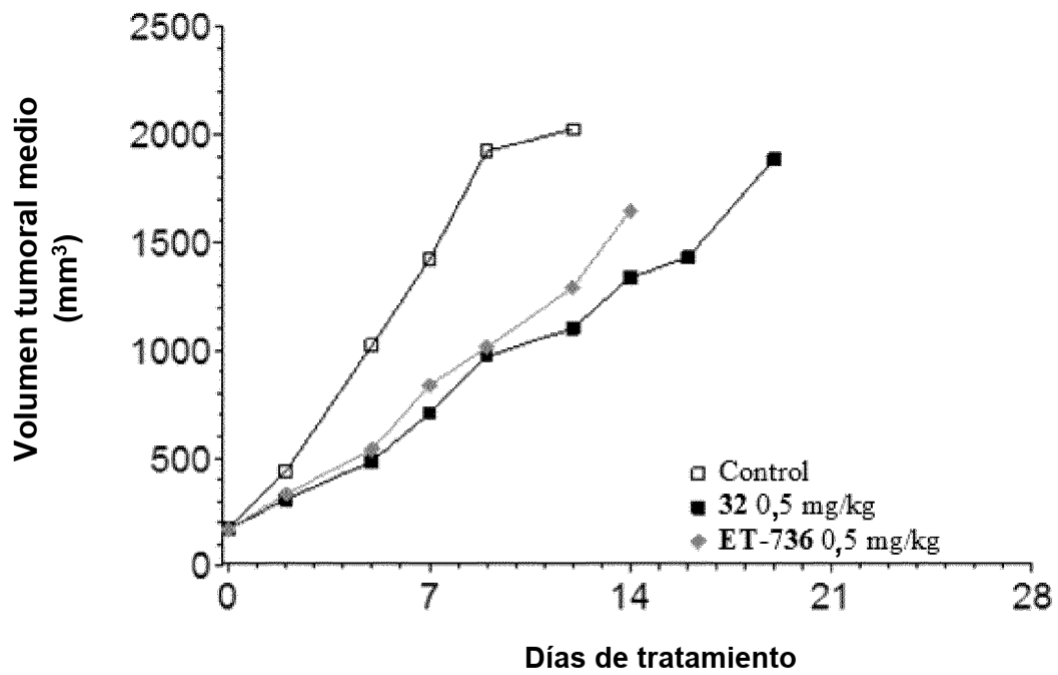


Figura 53

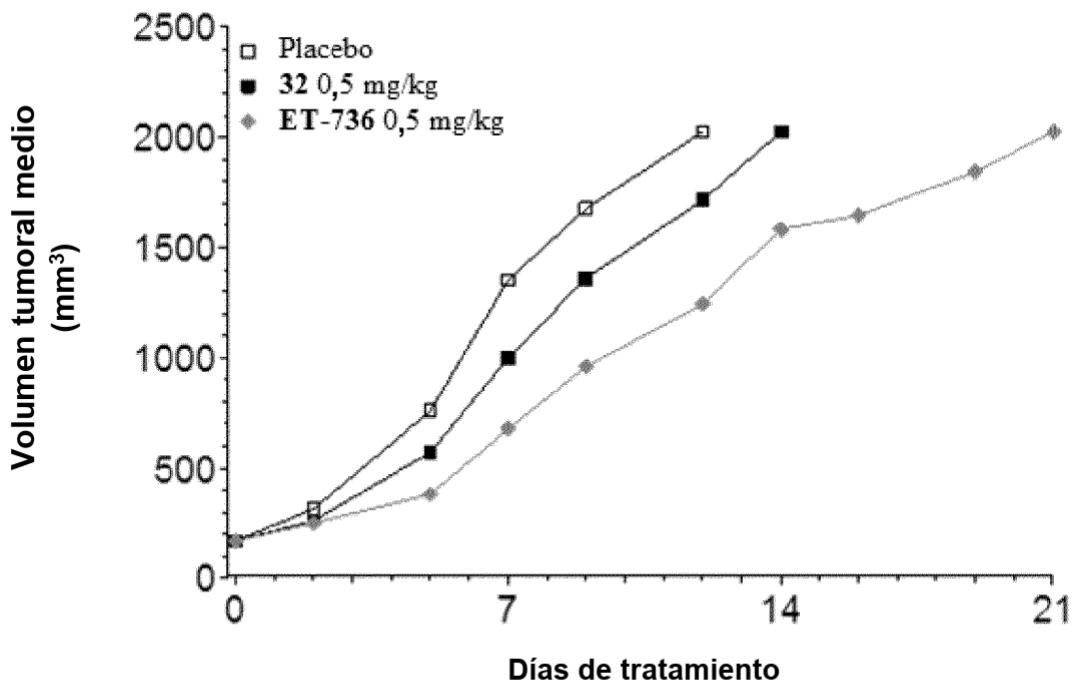


Figura 54

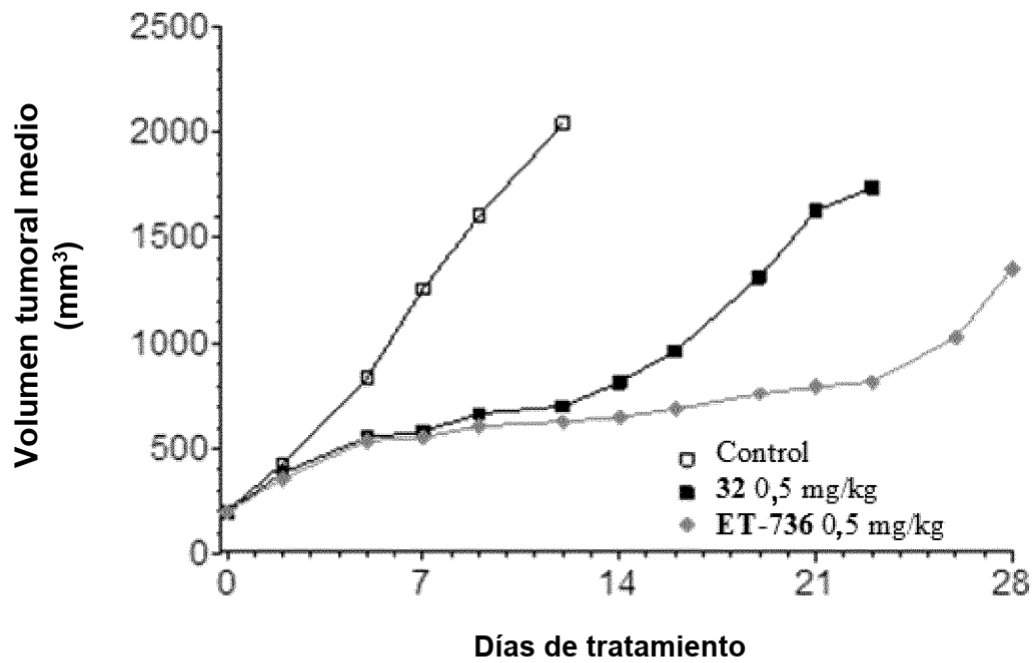


Figura 55

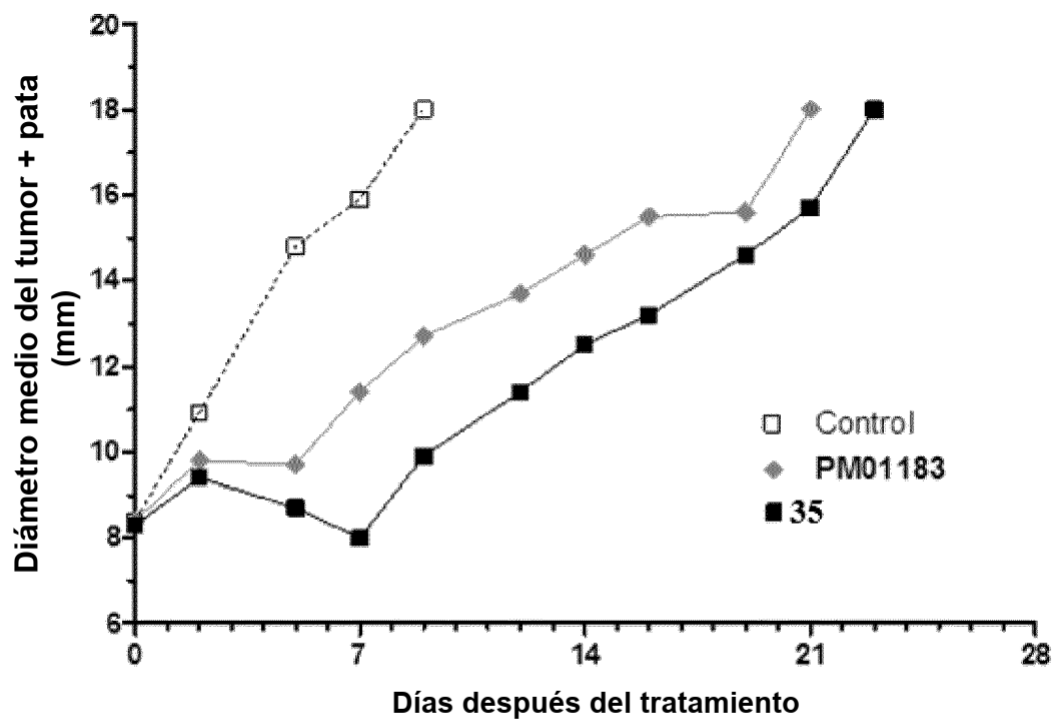


Figura 56

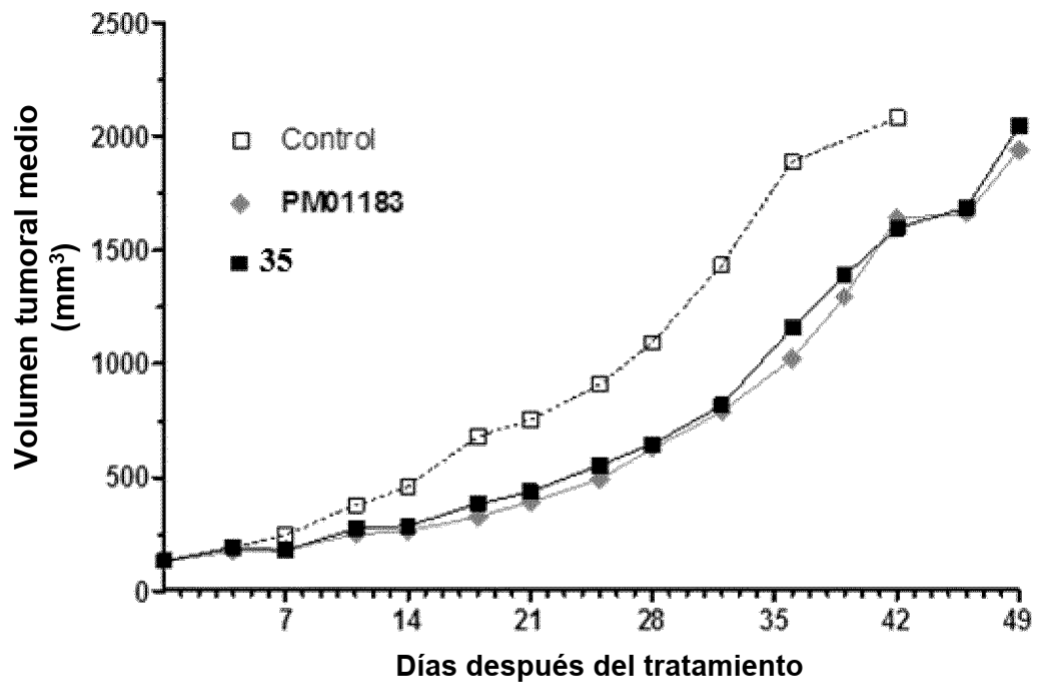


Figura 57

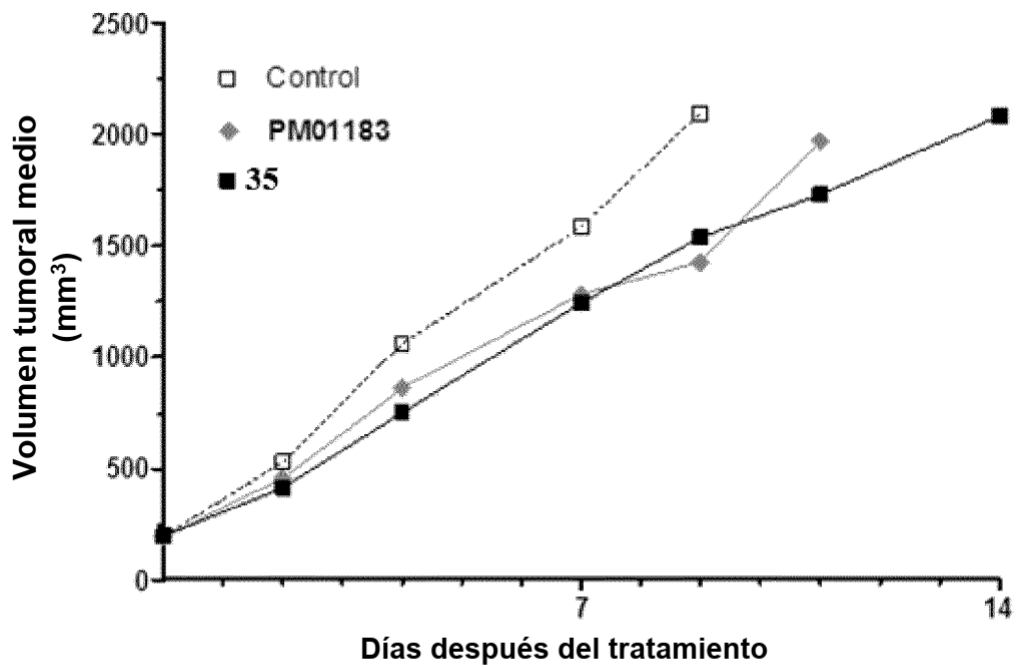


Figura 58

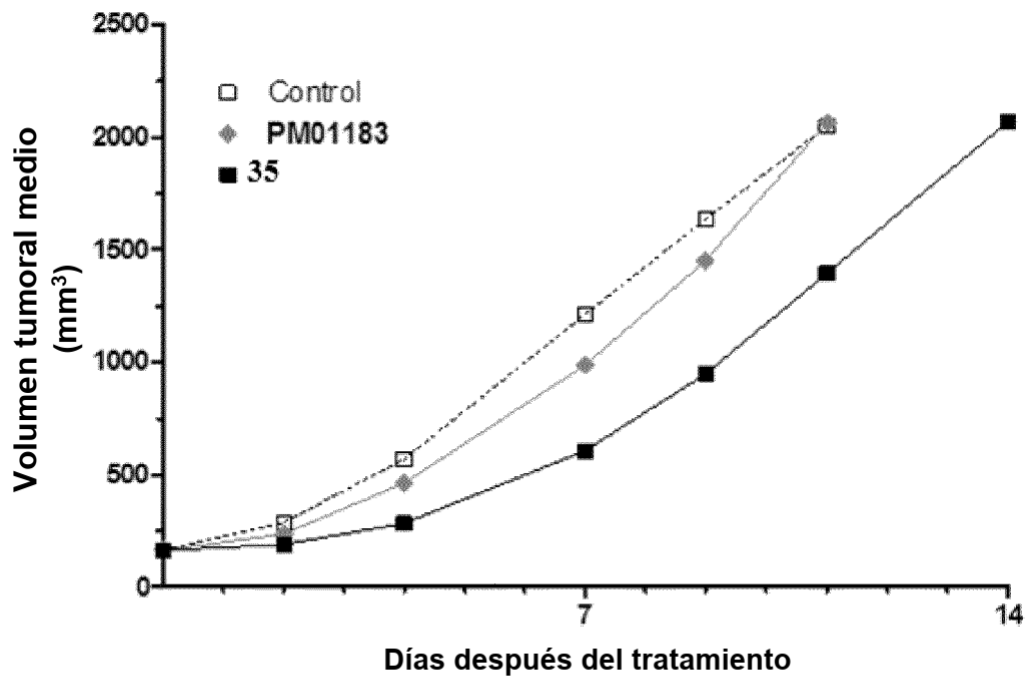


Figura 59

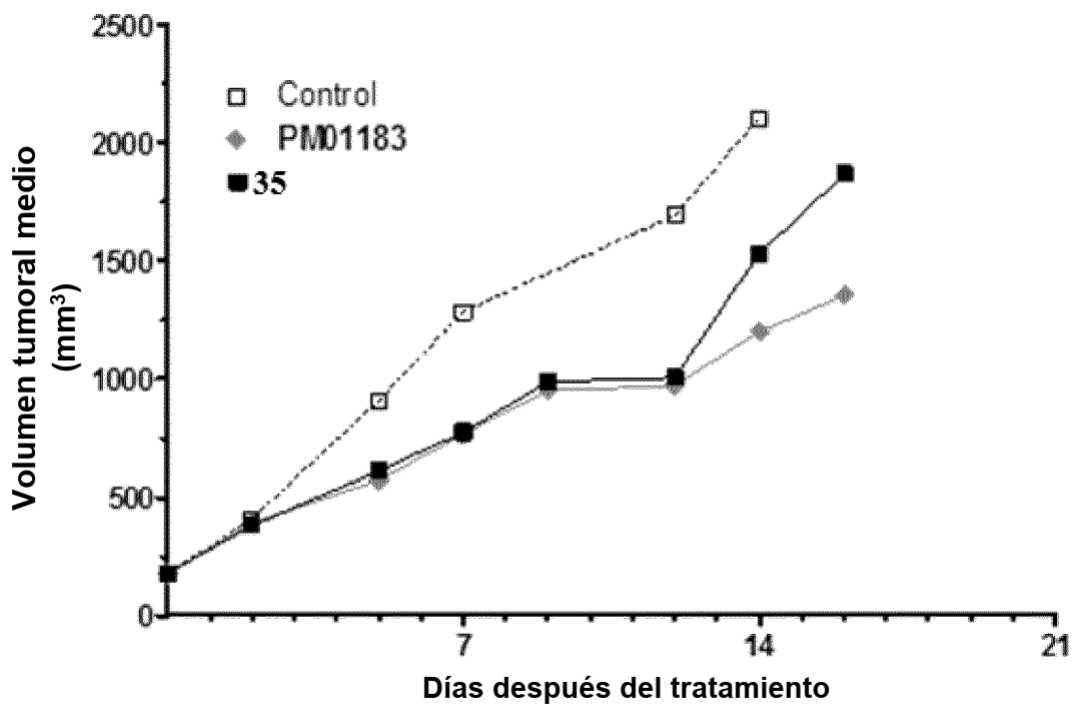


Figura 60

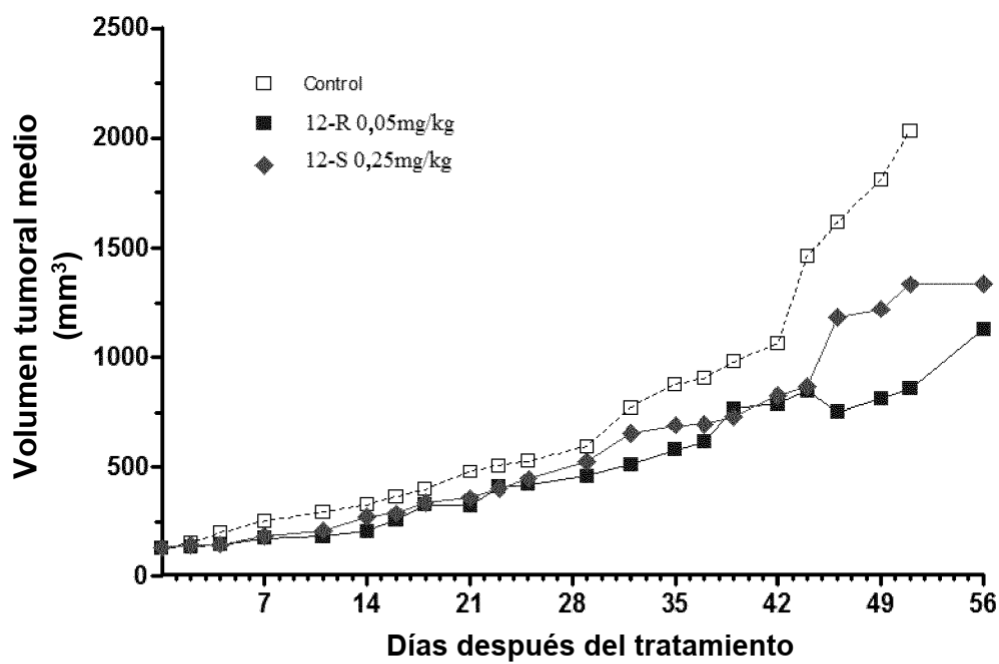


Figura 61

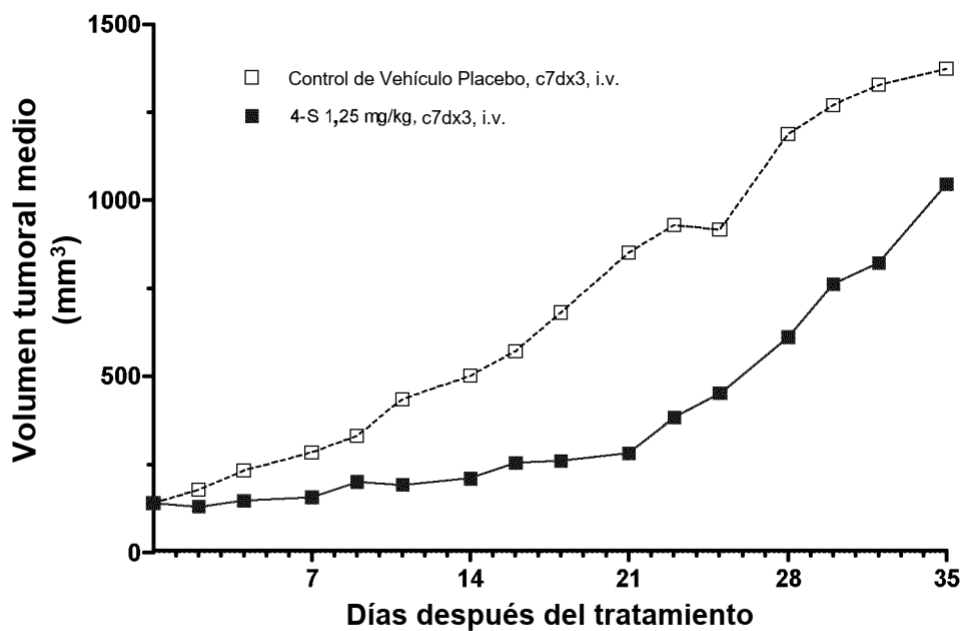


Figura 62

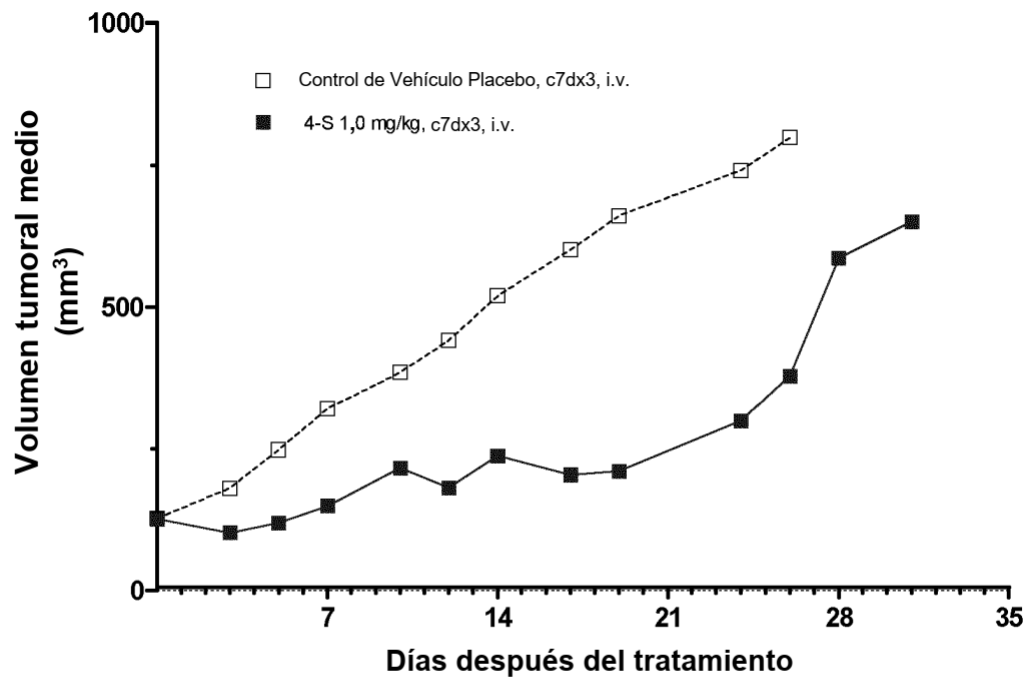


Figura 63

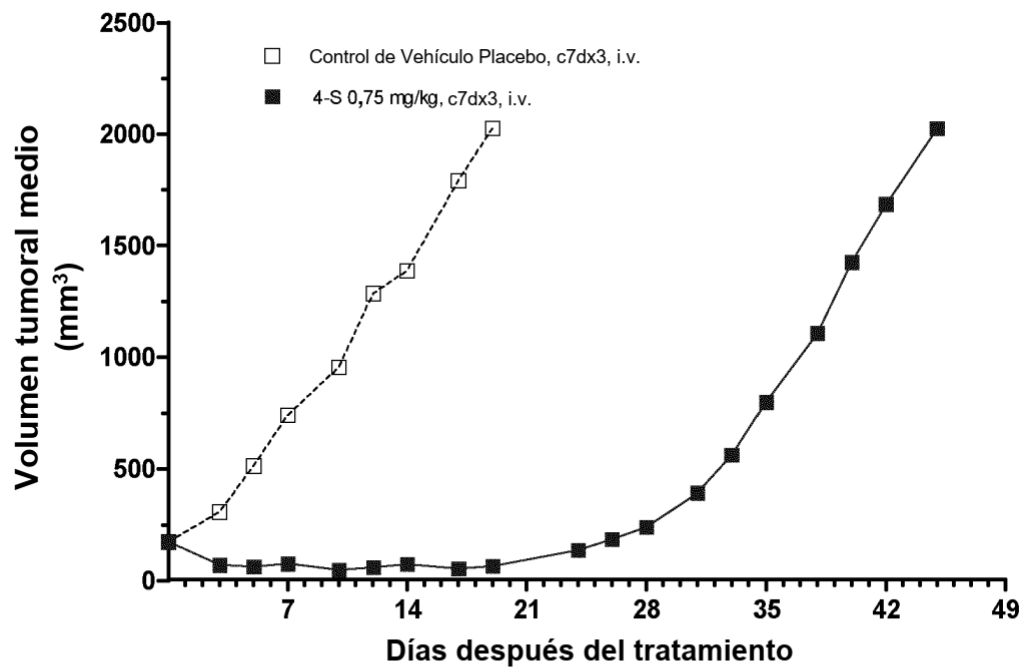


Figura 64

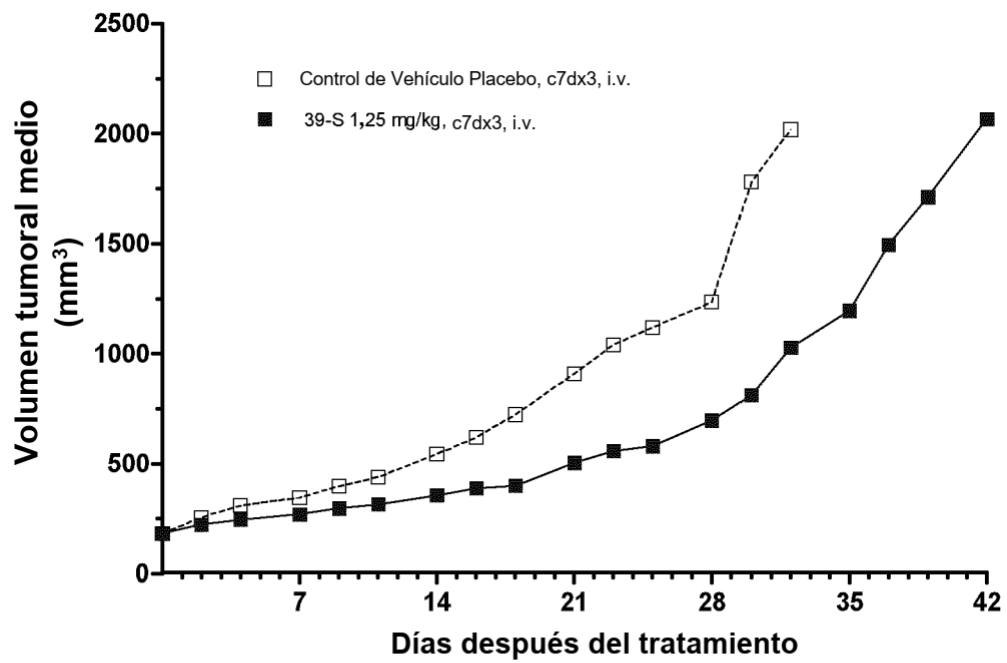


Figura 65

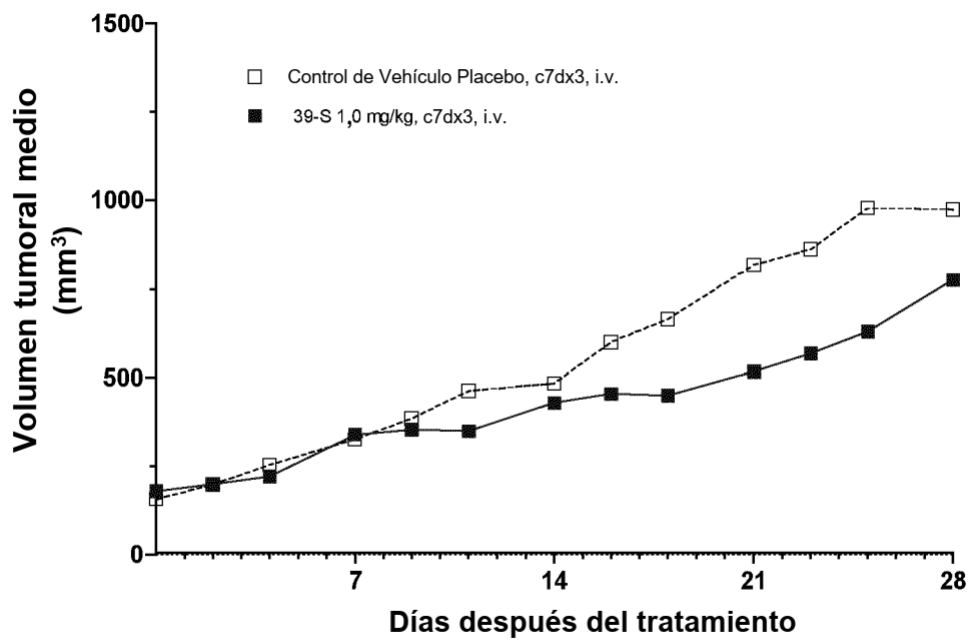


Figura 66

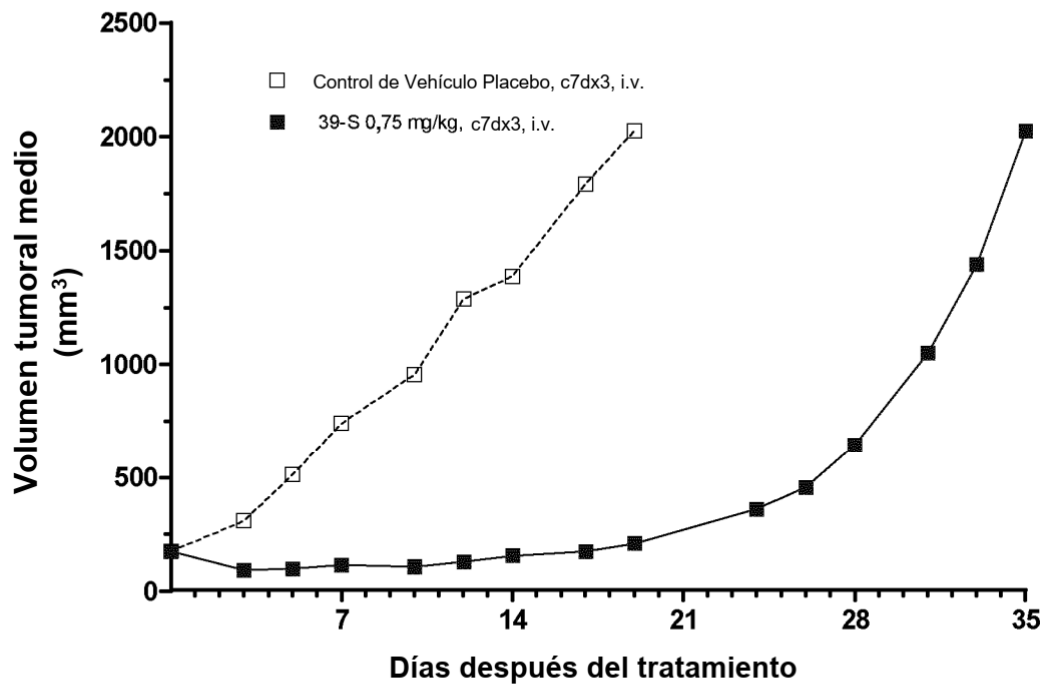


Figura 67