(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 908 224**

(51) Int. CI.:

| | | | |
|---|---|---|---|
| ***C07D 401/12*** | (2006.01) | ***A61K 31/427*** | (2006.01) |
| ***A61K 38/07*** | (2006.01) | ***A61K 31/4439*** | (2006.01) |
| ***A61K 38/40*** | (2006.01) | | |
| ***C07D 417/12*** | (2006.01) | | |
| ***C07D 417/14*** | (2006.01) | | |
| ***C07D 207/08*** | (2006.01) | | |
| ***C07K 5/02*** | (2006.01) | | |
| ***A61P 35/00*** | (2006.01) | | |
| ***A61K 31/401*** | (2006.01) | | |
| ***A61K 31/4025*** | (2006.01) | | |

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2014 E 18172389 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.01.2022 EP 3388427**

(54) Título: **Derivados de dolastatina 10 y auristatinas**

(30) Prioridad:

**25.04.2013 FR 1353793**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**28.04.2022**

(73) Titular/es:

**PIERRE FABRE MEDICAMENT (100.0%)**
**Les Cauquillous**
**81500 Lavaur, FR**

(72) Inventor/es:

**PEREZ, MICHEL;**
**RILATT, IAN y**
**LAMOTHE, MARIE**

(74) Agente/Representante:

**CURELL SUÑOL, S.L.P.**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

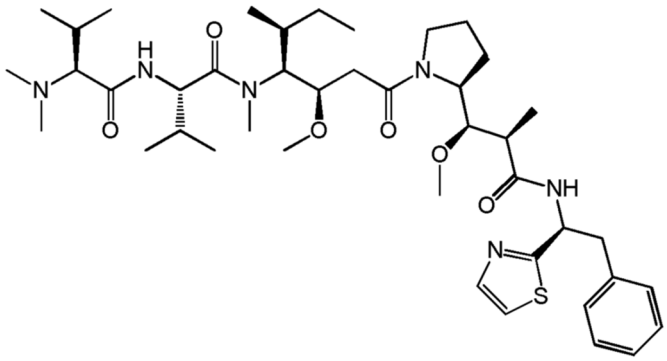
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

**DESCRIPCIÓN**

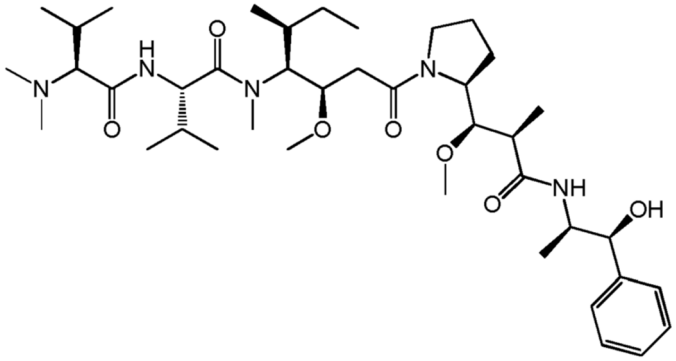
Derivados de dolastatina 10 y auristatinas

El objeto de la presente invención se refiere a nuevos derivados de dolastatina 10 y auristatinas, sus procedimientos de producción, composiciones farmacéuticas que los contienen y la utilización de los mismos como medicamento, en particular en el tratamiento del cáncer.

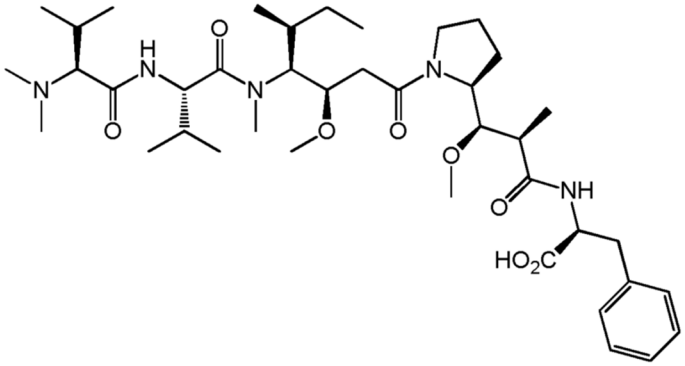
La dolastatina 10 (D10) es un derivado peptídico citotóxico aislado de un molusco marino (*Dolabella auricularia*) cuya configuración absoluta se determinó y se confirmó posteriormente a continuación de la síntesis total del producto (Pettit G. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 6883; Pettit G. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 7581; Pettit, G. R. *Heterocycles* 1989, 28, 553; Pettit, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 5015; Pettit, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 6692). La D10 está formada por 5 unidades denominadas dolavalina (Dov), valina (Val), dolaisoleucina (Dil), Dolaproína (Dap) y dolafenina (Doe). Un cierto número de análogos de este compuesto han sido sintetizados mediante la modificación de la naturaleza de sus aminoácidos componentes (Pettit G. R. *J. Med. Chem.* 1990, 33, 3133; Miyazaki K. *Peptide Chemistry* 1993, 31, 85; Miyazaki K. *Chem. Pham. Bull.* 1995, 43, 1706). Las modificaciones de la parte C-terminal (extremo derecho) también se han realizado y han dado lugar a numerosos derivados, que incluyen auristatina E o F (Pettit G. R. *Anticancer Drug Design*, 1998, 13, 243; Pettit G. R. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1998, 2961).



Dolastatina 10



Auristatina E

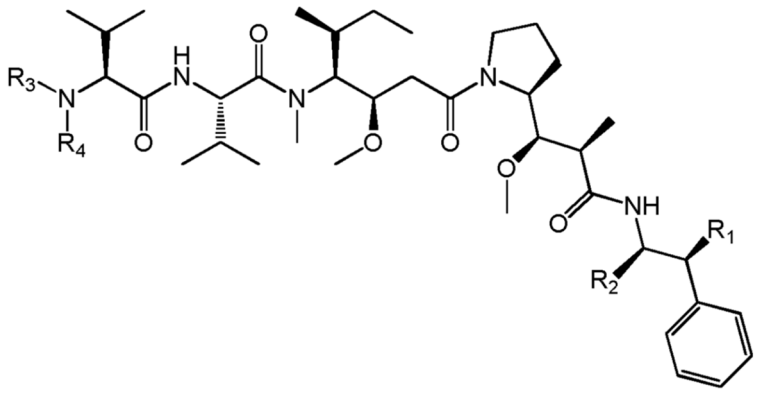


Auristatina F

La presente invención se ha centrado en la modificación de la parte N-terminal (extremo izquierdo) de los derivados de dolastatina 10 y auristatinas E y F. Los pocos ejemplos publicados en la literatura sobre las modificaciones realizadas en esta posición han dado lugar a pérdidas de la actividad (Miyazaki K. *Chem. Pham. Bull.* 1995, 43, 1706). Los compuestos descritos en la presente invención difieren de la técnica anterior a través de sus estructuras químicas originales y también a través de su propiedad biológica notable que es totalmente inesperada, teniendo en cuenta los elementos publicados en la literatura. Estas actividades notables resultan en la elaboración de estos compuestos adecuados para uso en el tratamiento del cáncer.

Además, estos compuestos tienen la ventaja de ser tanto activos como agentes citotóxicos y más solubles que los compuestos parentales.

La presente descripción divulga un compuesto de la siguiente fórmula (I):



(I)

en donde:

- $R_1$ es H u OH,

- $R_2$ es un grupo: alquilo ($C_1$-$C_6$) (por ejemplo metilo), COOH, COO-(alquilo ($C_1$-$C_6$)) (tal como COOMe) o tiazolilo (tal como tiazol-2-ilo),

- $R_3$ es H o un grupo alquilo ($C_1$-$C_6$) (tal como metilo), en particular un grupo alquilo ($C_1$-$C_6$), y

- $R_4$ es:

  - una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada, que presenta 1 a 8 átomos de carbono por ejemplo un grupo alquilo ($C_1$-$C_8$), estando dicha cadena sustituida por uno o más grupos (en particular uno) seleccionados de entre OH y $NR_5R_6$ con $R_5$ y $R_6$ cada uno independientemente del otro representando H o un grupo alquilo ($C_1$-$C_6$) (por ejemplo metilo),

  - un grupo $-(CH_2CH_2X_1)(CH_2CH_2X_2)_{a2}(CH_2CH_2X_3)_{a3}(CH_2CH_2X_4)_{a4}(CH_2CH_2X_5)_{a5}R_7$ con $X_1$, $X_2$, $X_3$, $X_4$ y $X_5$ cada uno independientemente del otro representando O o $NR_8$, $a_2$, $a_3$, $a_4$ y $a_5$ cada uno independientemente del otro representando 0 o 1 (en particular con $a_2 + a_3 + a_4 + a_5 = 1$ o 2, en particular 1), y $R_7$ y $R_8$ cada uno independientemente del otro representando H o un grupo alquilo ($C_1$-$C_6$) (tal como metilo),

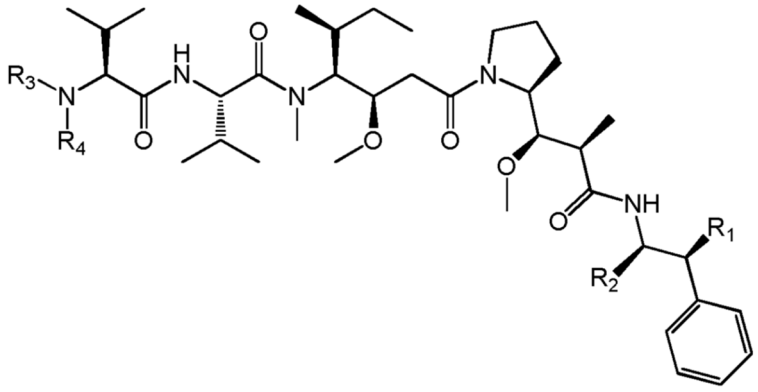
  - un grupo aril-alquilo ($C_1$-$C_8$) opcionalmente sustituido (y preferentemente sustituido) por uno o más grupos (en particular uno, preferentemente en la parte arilo), seleccionados de entre los grupos arilo, OH y $NR_9R_{10}$ con $R_9$ y $R_{10}$ cada uno independientemente de otro que representa H o un grupo alquilo ($C_1$-$C_6$) (tal como metilo),

  - un grupo heterociclo-alquilo ($C_1$-$C_8$) opcionalmente sustituido por uno o más grupos (en particular uno, preferentemente en la parte heterociclo) seleccionados de entre los grupos alquilo ($C_1$-$C_6$), OH y $NR_{12}R_{13}$ con $R_{12}$ y $R_{13}$ cada uno independientemente de otro que representa H o un grupo alquilo ($C_1$-$C_6$) (tal como metilo), o

  - un grupo -CO-(alquilo ($C_1$-$C_8$)) sustituido por uno o más grupos (en particular uno) seleccionados de entre OH y $NR_{14}R_{15}$ con $R_{14}$ y $R_{15}$ cada uno independientemente de otro que representa H o un grupo alquilo ($C_1$-$C_6$) (tal como metilo),

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

El objeto de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) siguiente:



(I)

en la que:

- $R_1$ es H u OH,

- $R_2$ es un grupo: alquilo ($C_1$-$C_6$) (por ejemplo metilo), COOH, COO-(alquilo ($C_1$-$C_6$)) (tal como COOMe) o tiazolilo (tal como tiazol-2-ilo),

- $R_3$ es H o un grupo alquilo ($C_1$-$C_6$) (tal como metilo), en particular un grupo alquilo ($C_1$-$C_6$), y

- $R_4$ es:

  - una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada, que presenta 1 a 8 átomos de carbono por ejemplo un grupo alquilo ($C_1$-$C_8$), estando dicha cadena sustituida por uno o más grupos (en particular uno) seleccionados de entre OH y $NR_5R_6$ con $R_5$ y $R_6$ cada uno independientemente del otro representando H o un grupo alquilo ($C_1$-$C_6$) (por ejemplo metilo), o

  - un grupo $-(CH_2CH_2X_1)(CH_2CH_2X_2)_{a2}(CH_2CH_2X_3)_{a3}(CH_2CH_2X_4)_{a4}(CH_2CH_2X_5)_{a5}R_7$ con $X_1$, $X_2$, $X_3$, $X_4$ y $X_5$ cada uno independientemente del otro representando O o $NR_8$, $a_2$, $a_3$, $a_4$ y $a_5$ cada uno independientemente del otro representando 0 o 1 (en particular con $a_2 + a_3 + a_4 + a_5 = 1$ o 2, en particular 1), y $R_7$ y $R_8$ cada uno independientemente del otro representando H o un grupo alquilo ($C_1$-$C_6$) (tal como metilo),

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

Los radicales $R_2$ a $R_4$, y en particular $R_4$, pueden ser grupos quirales y pueden estar en la forma de sus diferentes estereoisómeros y, opcionalmente, en la forma de una mezcla de estereoisómeros.

Por «estereoisómero», en el contexto de la presente invención, se entiende un isómero geométrico o un isómero óptico.

Los isómeros geométricos resultan de la diferente posición de los sustituyentes en un enlace doble que, por lo tanto, puede tener una configuración Z o E.

Los isómeros ópticos resultan, en particular, de la diferente posición en el espacio de los sustituyentes en un átomo de carbono que comprende 4 sustituyentes diferentes. Este átomo de carbono forma entonces un centro quiral o asimétrico. Los isómeros ópticos comprenden diastereoisómeros y enantiómeros. Los isómeros ópticos que son imágenes especulares, pero que no se pueden superponer son llamados «enantiómeros». Los isómeros ópticos que no son imágenes especulares que se pueden superponer son llamados «diastereoisómeros».

Una mezcla que contiene cantidades iguales de dos formas enantioméricas individuales de quiralidad opuesta se denomina una «mezcla racémica».

En la presente invención por «farmacéuticamente aceptable» se entiende el que se puede utilizar en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente, segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, y que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico en humanos.

Por «sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato» de un compuesto se entiende una sal, hidrato o solvato que es farmacéuticamente aceptable, como se define en la presente memoria y que tiene la actividad farmacológica deseada del compuesto parental.

Las sales farmacéuticamente aceptables comprenden en particular:

(1) las sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable formado con ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y ácidos similares; o formadas con ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como ácido acético, trifluoroacético, propionico, succínico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, glutámico, benzoico, salicílico, toluensulfónico, metansulfónico, esteárico, láctico y ácidos similares; y

(2) las sales de adición de una base farmacéuticamente aceptable formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parenteral, se reemplaza ya sea por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalino-térreo o un ion de aluminio; o coordinado con una base orgánica farmacéuticamente aceptable tal como lisina, arginina y similares; o con una base inorgánica farmacéuticamente aceptable tal como hidróxido de sodio, potasa, hidróxido de calcio y similares.

Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de la invención que contienen una función base o ácido, y los ácidos o bases correspondientes usando procedimientos químicos convencionales.

Los compuestos de fórmula (I) de la invención están preferentemente en forma de sal, y en particular, una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

Preferentemente, los compuestos de fórmula (I) según la presente invención están en la forma de una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, posiblemente, siendo el ácido trifluoroacético, ácido acético o ácido clorhídrico por ejemplo, y en particular el ácido trifluoroacético.

Los solvatos comprenden los solvatos convencionales obtenidos en la última etapa de preparación de los compuestos de la invención debido a la presencia de disolvente, el disolvente posiblemente siendo etanol por ejemplo.

Por «alquilo» en la presente invención se entiende una cadena de hidrocarburo, lineal o ramificada, saturada. Por ejemplo, se puede hacer mención de los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo o hexilo.

Por «alquilo ($C_x$-$C_y$)» en el contexto de la presente invención, se entiende una cadena de alquilo tal como se definió anteriormente, que comprende de x a y átomos de carbono. Por lo tanto, un grupo alquilo ($C_1$-$C_6$) es una cadena de alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Por «arilo» en el contexto de la presente invención se entiende un grupo hidrocarburo aromático que tiene preferentemente de 6 a 10 átomos de carbono y puede comprender uno o dos anillos fusionados. Por ejemplo, se puede citar un fenilo o un naftilo. Ventajosamente es un fenilo.

Por «heterociclo» en el contexto de la presente invención se entiende un grupo hidrocarburo saturado, insaturado o aromático que tiene 1 o 2 anillos fusionados y en el que uno o más, ventajosamente de 1 a 4, más ventajosamente 1 o 2 de los átomos de carbono están reemplazados cada uno por un heteroátomo seleccionado de entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Ventajosamente, el heterociclo comprende de 5 a 10 átomos de carbono y heteroátomos. Por ejemplo, se pueden mencionar furano, pirrol, tiofeno, tiazol, isotiazol, oxadiazol, imidazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirimidina, piperazina, piperidina, quinazolina, quinolina, quinoxalina, benzofurano, benzotiofeno, indolina, indolizina, benzotiazol, benzotiofeno, benzopirano, benzoxazol, benzo[1,3]dioxol, benzoisoxazol, bencimidazol, cromano, cromeno, dihidrobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, dihidroisoxazol, isoquinolina, dihidrobenzo[1,4]dioxina, imidazo[1,2-a]piridina, furo[2,3-c]piridina, 2,3-dihidro-1*H*-indeno, [1,3]dioxolo[4,5-c]piridina, pirrolo[1,2-c]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirimidina, tetrahidronaftaleno y benzo[b][1,4]oxazin.

En la presente invención, el heterociclo es más particularmente un anillo saturado, insaturado o aromático con 5 a 6 miembros que comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno. Por ejemplo, se pueden mencionar los anillos de pirrol, imidazol, piridina, pirimidina, piperazina y piperidina. Preferentemente es una piridina, una piperidina, o un imidazol.

Por «aril-alquilo ($C_1$-$C_8$)» en el contexto de la presente invención se entiende un grupo arilo tal como se definió anteriormente unido al resto de la molécula mediante un grupo alquilo tal como se definió anteriormente y que comprende de 1 a 8, en particular de 1 a 6, ventajosamente de 1 a 4, preferentemente 1 o 2 átomos de carbono. La porción arilo es preferentemente una porción fenilo. La porción alquilo ($C_1$-$C_8$) es ventajosamente un alquilo ($C_1$-$C_4$), preferentemente un alquilo ($C_1$-$C_2$). En particular, el grupo aril-alquilo ($C_1$-$C_8$) es un grupo bencilo o fenetilo.

Por «heterociclo-alquilo ($C_1$-$C_8$)» en el contexto de la presente invención se entiende un grupo heterociclo tal como

se definió anteriormente unido al resto de la molécula mediante un grupo alquilo tal como se definió anteriormente y que tiene de 1 a 8, en particular de 1 a 6, ventajosamente de 1 a 4 y preferentemente 1 o 2 átomos de carbono. La porción alquilo ($C_1$-$C_8$) es ventajosamente un alquilo ($C_1$-$C_4$), preferentemente un alquilo ($C_1$-$C_2$). El heterociclo es más particularmente un anillo saturado, insaturado o aromático con 5 a 6 miembros que comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno, tales como un pirrol, un imidazol, una piridina, una pirimidina, una piperazina o una piperidina, preferentemente una piridina, una piperidina, o un imidazol.

Por «insaturado» se entiende la calificación de un compuesto que comprende una insaturación es decir, un enlace doble o triple.

Entre los compuestos de la invención, una clase particularmente apreciada de compuestos corresponde a los compuestos de fórmula (I) en la que $R_1$ es OH y $R_2$ representa un grupo alquilo ($C_1$-$C_6$), tal como metilo.

Otra clase particularmente apreciada de los compuestos corresponde a los compuestos de fórmula (I) en la que $R_1$ es hidrógeno y $R_2$ es un grupo tiazol (en particular un grupo tiazol-2-ilo).

Otra clase de compuestos particularmente apreciados corresponde a los compuestos de fórmula (I) en la que $R_1$ es hidrógeno y $R_2$ es un grupo COO alquilo ($C_1$-$C_6$), tal como COOMe.

Otra clase de compuestos particularmente apreciados corresponde a los compuestos de fórmula (I) en la que $R_1$ es hidrógeno y $R_2$ es un grupo COOH.

Por lo tanto los compuestos de la invención son ventajosamente compuestos de fórmula (I) en los que:

- $R_1$ = OH y $R_2$ = Me (metilo) o
- $R_1$ = H y $R_2$ = COOH, COOMe o tiazol-2-ilo.

Según una forma de realización particular de la presente invención, $R_2$ es más particularmente un grupo metilo, COOH, COOMe o tiazol-2-ilo.

Preferentemente, $R_1$ es H y $R_2$ es COOH o COO alquilo ($C_1$-$C_6$), en particular COOH o COOMe.

Según una primera forma de realización preferida, $R_1$ es H y $R_2$ es COOH.

Según una segunda forma de realización preferida, $R_1$ es H y $R_2$ es COOMe.

$R_3$ particularmente representa H o un grupo metilo, ventajosamente un grupo metilo.

Según una forma de realización particular, $R_4$ representa:

- una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada, que presenta 1 a 8 átomos de carbono por ejemplo un grupo alquilo ($C_1$-$C_8$), estando dicha cadena sustituida por uno o más grupos (en particular uno) seleccionados de entre OH y $NR_5R_6$ con $R_5$ y $R_6$ cada uno independientemente del otro representando H o un grupo alquilo ($C_1$-$C_6$) (por ejemplo metilo), o

- un grupo $-(CH_2CH_2X_1)(CH_2CH_2X_2)a_2(CH_2CH_2X_3)_{a3}(CH_2CH_2X_4)_{a4}(CH_2CH_2X_5)_{a5}R_7$ con $X_1$, $X_2$, $X_3$, $X_4$ y $X_5$ cada uno independientemente del otro representando O o $NR_8$, $a_2$, $a_3$, $a_4$ y $a_5$ cada uno independientemente del otro representando 0 o 1 (en particular con a2 + a3 + a4 + a5 = 1 o 2, en particular 1), y $R_7$ y $R_8$ cada uno independientemente del otro representando H o un grupo alquilo ($C_1$-$C_6$) (tal como metilo).

Según otra forma de realización particular de la invención, $R_4$ representa un grupo:

- alquilo ($C_1$-$C_6$), en particular alquilo ($C_2$-$C_6$) sustituido por un grupo seleccionado de entre OH y $NR_5R_6$, o

- $(CH_2CH_2X_1)(CH_2CH_2X_2)a_2(CH_2CH_2X_3)_{a3}R_7$ con $a_2$ + $a_3$ representando ventajosamente 1 o 2, en particular 1, y ventajosamente con $R_7$ = H.

Según otra forma de realización particular de la invención, $R_4$ representa un grupo:

- alquilo ($C_1$-$C_6$), en particular alquilo ($C_2$-$C_6$) sustituido por un grupo seleccionado de entre OH y $NR_5R_6$, o

- $(CH_2CH_2X_1)(CH_2CH_2X_2)a_2(CH_2CH_2X_3)_{a3}R_7$ con $a_2$ + $a_3$ representando ventajosamente 1 o 2, en particular 1, y ventajosamente con $R_7$ = H.

Ventajosamente, $R_4$ representa un grupo:

- $-(CH_2)_mNR_5R_6$ con m representando 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en particular 2, 3 o 4, o
- $-(CH_2CH_2X_1)(CH_2CH_2X_2)(CH_2CH_2X_3)R_7$ o $-(CH_2CH_2X_1)(CH_2CH_2X_2)R_7$, preferentemente $-(CH_2CH_2X_1)(CH_2CH_2X_2)R_7$ ventajosamente con $R_7$ = H.

En particular, $R_4$ representa un grupo:

- $-(CH_2)_mNR_5R_6$ con m representando 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en particular 2, 3 o 4, o
- $-(CH_2CH_2X_1)(CH_2CH_2X_2)(CH_2CH_2X_3)R_7$ o $-(CH_2CH_2X_1)(CH_2CH_2X_2)R_7$, preferentemente $-(CH_2CH_2X_1)(CH_2CH_2X_2)R_7$ ventajosamente con $R_7$ = H.

$R_4$ puede en particular ser seleccionado de entre:

- $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_2NHMe$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_3NHMe$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_4NHMe$, o
- $-(CH_2)_2O(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2NHMe$.

$R_4$ puede en particular ser seleccionado de entre:

- $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_2NHMe$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_3NHMe$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_4NHMe$, o
- $-(CH_2)_2O(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2NHMe$.

Ventajosamente, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de entre los compuestos 1, 6-7, 16-18, 21-22, 26 y 30-44 descritos en los ejemplos a continuación.

Un objeto adicional de la presente invención es un compuesto formal (I) tal como se definió anteriormente para su uso como medicamento, en particular para el tratamiento o prevención del cáncer o trastornos proliferativos benignos.

La presente invención también se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente para la producción de un medicamento, particularmente destinado para el tratamiento o la prevención del cáncer o trastornos proliferativos benignos.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar o prevenir el cáncer o trastornos proliferativos benignos que comprende la administración a una persona que necesita del mismo, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente.

El cáncer que se debe tratar o prevenir es más particularmente el cáncer de pulmón, páncreas, piel, cabeza, cuello, útero, ovarios, ano, estómago, colon, mama, esófago, intestino delgado, glándula tiroides, sistema linfático, próstata, riñón, o vejiga, o una leucemia aguda o crónica, o una combinación de dos o más de estos tipos de cáncer.

Por trastornos proliferativos benignos se entienden trastornos proliferativos que no pueden dar lugar a metástasis o que aún no han progresado hacia un cáncer (tumores precancerosos).

Un objeto adicional de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El principio activo se puede administrar en formas de administración unitarias, en una mezcla con vehículos farmacéuticos convencionales, a los animales o a los seres humanos. Las formas de administración unitarias adecuadas comprenden las formas por vía oral, las formas para administración sublingual o bucal, las formas para administración por vía parenteral (subcutánea, intradérmica, intramuscular o intravenosa), las formas para administración tópica (sobre la piel y mucosa, incluyendo la administración intranasal e intraocular) y las formas de administración rectal.

Dichas composiciones pueden estar en la forma de un sólido, líquido, emulsión, loción o crema.

Como las composiciones sólidas, para administración oral, se pueden utilizar comprimidos, píldoras, polvos (cápsulas de gelatina dura o blanda) o gránulos. En estas composiciones, el principio activo de la invención se mezcla con uno o más diluyentes inertes, tales como almidón, celulosa, sacarosa, lactosa o sílice, en una corriente de argón. Estas composiciones también pueden comprender sustancias distintas de los diluyentes, por ejemplo uno o más lubricantes tales como estearato de magnesio o talco, un agente colorante, un revestimiento (grageas) o un barniz.

Como las composiciones líquidas para administración oral, se puede hacer uso de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires que son farmacéuticamente aceptables y contienen diluyentes inertes tales como agua, etanol, glicerol, aceites vegetales o aceite de parafina. Estas composiciones pueden comprender sustancias distintas a los diluyentes; por ejemplo productos humectantes, edulcorantes, espesantes, aromatizantes o estabilizantes.

Las composiciones estériles para administración parenteral pueden ser preferentemente soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones. Como disolvente o vehículo, se puede hacer uso de agua, propilenglicol, un polietilenglicol, aceites vegetales, en particular aceite de oliva, ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo, oleato de etilo u otros disolventes orgánicos adecuados. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, en particular agentes humectantes, isotónicos, emulsionantes, dispersantes y agentes estabilizantes. La esterilización se puede realizar de varias maneras, por ejemplo mediante la filtración para esterilizar, mediante la incorporación de agentes esterilizantes dentro de la composición, mediante la radiación o calentamiento. También se pueden preparar en la forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en el momento de utilización en agua estéril o en cualquier otro medio estéril inyectable.

Las composiciones para administración rectal son los supositorios o las cápsulas rectales que, además del principio activo, contienen excipientes tales como manteca de cacao, glicéridos semisintéticos o polietilenglicoles.

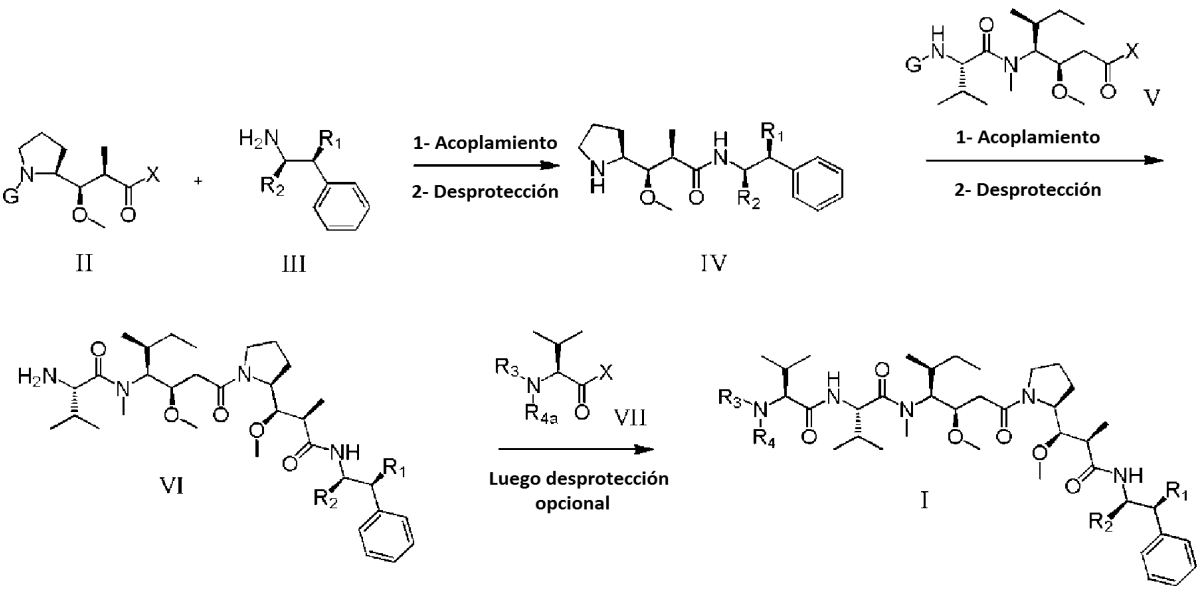
Las composiciones para administración tópica pueden ser, por ejemplo, cremas, lociones, colirios, colutorios, gotas nasales o aerosoles.

Las dosis dependen del efecto deseado, de la duración del tratamiento y de la vía de administración utilizada. En general, el médico determinará la dosis adecuada en relación con la edad, el peso y todos los demás factores propios del sujeto que debe ser tratado.

Otro principio activo puede estar contenido en las composiciones farmacéuticas según la presente invención. En particular, puede ser un agente anticanceroso, y en particular un agente anticanceroso citotóxico tal como navelbina, vinflunina, taxol, taxotero, 5-fluorouracilo, metotrexato, doxorubicina, camptotecina, gemcitabina, etopósido, cis-platino o carmustina (también llamada BCNU); o un agente anticanceroso hormonal tales como tamoxifeno o medroxiprogesterona.

El tratamiento con radiación (rayos X o rayos gamma) también se puede asociar con la administración de un compuesto de la presente invención. Dicha radiación se puede administrar utilizando una fuente externa o mediante la implantación de fuentes radiactivas internas por minuto.

La presente invención también se refiere a la preparación de los compuestos de fórmula (I) según la invención utilizando los procedimientos generales descritos en los siguientes esquemas de síntesis, opcionalmente suplementados por cualquier operación estándar cuando sea necesario como se describe en la bibliografía o como es conocido por los expertos en la materia, o como se describe en los ejemplos en la parte experimental de la presente memoria.

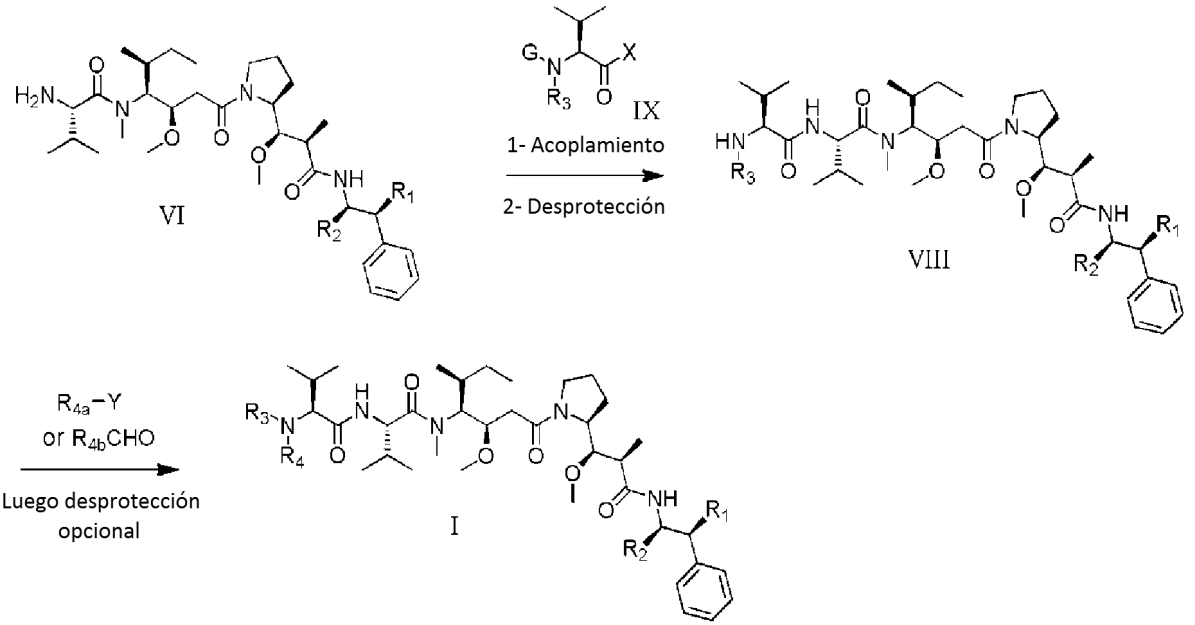



Esquema 1

El esquema 1 ilustra el primer procedimiento general que se puede utilizar para preparar los compuestos de fórmula (I). En las fórmulas generales anteriores, $R_1$, $R_2$, y $R_3$ son tal como se definió anteriormente, $R_{4a}$ representa un grupo $R_4$ tal como se definió anteriormente, opcionalmente en forma protegida y G es un grupo protector.

La primera etapa consiste en la condensación del compuesto (II), protegido en su función amina por un grupo protector G, con el compuesto (III). X puede representar un grupo saliente tal como un átomo de cloro. En este caso, la primera etapa consiste en la reacción entre un cloruro ácido y una amina. Esta reacción puede llevarse a cabo usando procedimientos y técnicas bien conocidas por los expertos en la materia. En un procedimiento particularmente apreciado, las dos entidades se hacen reaccionar en la presencia de una base orgánica o inorgánica, por ejemplo $Et_3N$, $iPr_2NEt$, piridina, NaH, $Cs_2CO_3$, $K_2CO_3$ en un disolvente tales como THF, diclorometano, DMF, DMSO, a una temperatura en particular entre -20°C y 100°C. X también puede ser un hidroxilo (OH). En este caso, la primera etapa es una reacción de condensación entre el ácido carboxílico (II) y la amina (III). Esta reacción se puede llevar a cabo siguiendo los procedimientos y técnicas bien conocidas por los expertos en la materia. En un procedimiento particularmente apreciado, estas dos entidades se hacen reaccionar en presencia de un agente de acoplamiento tales como l-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (EDC), 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona, una amina terciaria tal como diisopropiletilamina, en un disolvente aprótico polar tal como diclorometano o DMF, a una temperatura en particular entre -15°C y 40°C. En otro procedimiento particularmente apreciado, estas dos entidades se hacen reaccionar en presencia de fosforocianidato de dietilo (DEPC), una amina terciaria tal como trietilamina, en un disolvente aprótico polar tales como diclorometano o DMF, a una temperatura entre -15°C y 40°C. Otro procedimiento particularmente apreciado consiste en hacer que estas dos entidades reaccionen en presencia de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uroniumhexafluorofosfato (HATU), una amina terciaria tal como diisopropiletilamina, en un disolvente aprótico polar tales como diclorometano o DMF, a una temperatura de entre -15°C y 100°C.

Después de la desprotección del producto intermedio utilizando las técnicas bien conocidas por los expertos en la materia («Protective Groups in Organic Synthesis», T.W. Greene, John Wiley & Sons, 2006 y «Protecting Groups», P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994), el compuesto (IV) se puede condensar con el compuesto (V) siguiendo los procedimientos y técnicas anteriormente descritas para producir el compuesto (VI) a continuación de una etapa de desprotección. Posteriormente, este compuesto puede, a continuación de la condensación con el producto intermedio (VII) y la desprotección opcional, llevar a la formación de los compuestos de fórmula (I). El compuesto (VI) también se puede acoplar con un compuesto (VII') en el que $R'_3$ es un precursor de $R_3$, en particular un grupo $R_3$ protegido por un grupo protector. El acoplamiento seguido por la desprotección del grupo $R'_3$ para conducir a $R_3$ puede llevarse a cabo siguiendo los mismos procedimientos como se describieron anteriormente.




**Esquema 2**

El esquema 2 ilustra el segundo procedimiento general que se puede utilizar para preparar los compuestos de fórmula (I). En las fórmulas generales anteriores $R_1$, $R_2$, y $R_3$ son tal como se definieron anteriormente, $R_{4a}$ representa un grupo $R_4$ tal como se definió anteriormente, opcionalmente en forma protegida, $R_{4b}$ es un precursor de un grupo $R_4$ y G es un grupo protector.

En la primera etapa, el compuesto (IX) protegido en su función amina por un grupo protector G se condensa con

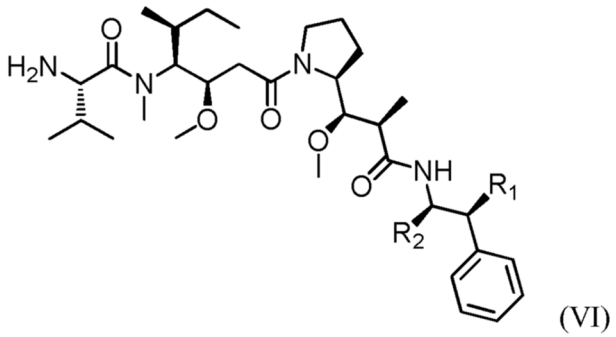
el compuesto (VI). X puede representar un grupo residual, por ejemplo, un átomo de cloro. En este caso, la primera etapa consiste en la reacción entre un cloruro ácido y una amina. Esta reacción se puede realizar utilizando procedimientos y técnicas bien conocidas por los expertos en la materia. En un procedimiento particularmente apreciado las dos entidades se hacen reaccionar en presencia de una base orgánica o inorgánica tales como $Et_3N$, $iPr_2NEt$, piridina, NaH, $Cs_2CO_3$, $K_2CO_3$ en un disolvente tales como THF, diclorometano, DMF, DMSO a una temperatura en particular entre -20° y 100°C. X también puede representar un grupo hidroxilo. En este caso, la primera etapa es una reacción de condensación entre el ácido carboxílico (IX) y la amina (VI). Esta reacción puede llevarse a cabo siguiendo los procedimientos y técnicas bien conocidas por los expertos en la materia. En un procedimiento particularmente apreciado, las dos entidades se hacen reaccionar en presencia de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (EDC), 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona, una amina terciaria tal como diisopropiletilamina, en un disolvente aprótico polar tales como diclorometano o DMF, a una temperatura en particular entre -15°C y 40°C. En otro procedimiento particularmente apreciado, estas dos entidades se hacen reaccionar en presencia de fosforocianidato de dietilo (DEPC), una amina terciaria tal como trietilamina, en un disolvente aprótico polar tales como diclorometano o DMF, a una temperatura en particular entre -15°C y 40°C.

Después de la desprotección del producto intermedio, usando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia, el compuesto obtenido (VIII) puede conducir a los compuestos de fórmula (I) a continuación de la reacción con $R_4Y$. En este caso, Y es un grupo saliente tales como Cl, Br, I, $OSO_2CH_3$, $OSO_2CF_3$ u O-Tosilo. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica tales como $Et_3N$, $iPr_2NEt$, NaH, $Cs_2CO_3$, $K_2CO_3$, en un disolvente anhidro polar tales como diclorometano, THF, DMF, DMSO a una temperatura en particular entre -20° y 100°C. En otro procedimiento particularmente apreciado, el compuesto (VIII) se hace reaccionar con un aldehído de fórmula $R_{4b}$-CHO donde $R_{4b}$ corresponde a un precursor de $R_4$. En este caso, la reacción es una aminación reductiva en presencia de un agente reductor tales como $NaBH_4$, $NaBH_3CN$, $NaBH(OAc)_3$, en un disolvente polar tales como 1,2-dicloroetano, diclorometano, THF, DMF, MeOH, en la presencia opcional de isopropóxido de titanio (IV), a un pH que puede ser controlado por la adición de un ácido tal como ácido acético a una temperatura en particular entre -20°C y 100°C.

En los esquemas de síntesis anteriores, un compuesto de fórmula (I) puede conducir a otro compuesto de fórmula (I) a continuación de una etapa de reacción adicional, tal como saponificación por ejemplo, usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia mediante los cuales un grupo $R_2$ que representa un éster, preferentemente un éster de metilo, se cambia a un grupo $R_2$ que representa un ácido carboxílico.

Si se desea aislar un compuesto de fórmula (I) que contiene por lo menos una función base en el estado de una sal de adición ácida, esto es posible mediante el tratamiento de la base libre del compuesto de fórmula (I) (que contienen por lo menos una función base) con un ácido adecuado, preferentemente en cantidad equivalente. El ácido adecuado puede ser en particular ácido trifluoroacético.

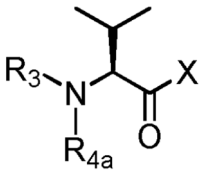
Por tanto, un objeto adicional de la presente invención es un primer procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), que comprende una reacción de condensación entre un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

en donde $R_1$ y $R_2$ son tal como se definió anteriormente, y

un compuesto de la siguiente fórmula (VII):



(VII)

en donde $R_3$ es tal como se definió anteriormente, $R_{4a}$ corresponde a un grupo $R_4$ tal como se definió anteriormente, opcionalmente en forma protegida, y X es OH o Cl.

Cuando X = OH, la reacción de acoplamiento se puede realizar bajo condiciones de acoplamiento de péptidos bien conocidas por los expertos en la materia.

Dicho acoplamiento del péptido puede llevarse a cabo en presencia de un agente de acoplamiento tales como diisopropilcarbodiimida(DIC), diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), fosforocianidato de dietilo (DEPC) o hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi) tripirrolodinofosfonio (PyBOP), opcionalmente asociado con un auxiliar de acoplamiento tales como N-hidroxi succinimida (NHS), N-hidroxi benzotriazol (HOBt), 3,4-dihidro-3-hidroxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazol (HOOBt), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HAt), N-hidroxisilfosuccinimida (sulfo NHS) o dimetilaminopiridina (DMAP). Preferentemente, el agente de acoplamiento es HATU o DEPC.

La reacción también se puede realizar en presencia de una base tal como DIEA (diisopropiletilamina).

En particular, el acoplamiento peptídico se realiza en presencia de HATU o DEPC y DIEA.

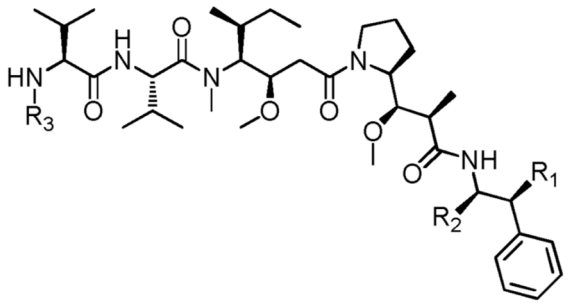
Dicha reacción se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico polar tal como diclorometano (DCM) o dimetilformamida (DMF), en particular a una temperatura de entre -15°C y 40°C.

Cuando X = Cl, la reacción de condensación se llevará a cabo en presencia de una base que puede ser orgánica o inorgánica, tales como $Et_3N$, $iPr_2NEt$, piridina, NaH, $Cs_2CO_3$ o $K_2CO_3$.

La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), dimetilformamida (DMF), o dimetilsulfóxido (DMSO), en particular a una temperatura de entre -20° y 100°C.

Los compuestos de fórmulas (VI) y (VII) se pueden preparar siguiendo los protocolos de síntesis descritos en la parte experimental a continuación o siguiendo las técnicas conocidas por los expertos en la materia.

Un objeto adicional de la presente invención es un segundo procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende una reacción de sustitución entre un compuesto de la siguiente fórmula (VIII):



(VIII)

en donde $R_1$, $R_2$ y $R_3$ son como se definió anteriormente, y

un compuesto de la siguiente fórmula (X):

$$R_{4a}–Y \quad (X)$$

en donde $R_{4a}$ es un grupo $R_4$ tal como se definió anteriormente, opcionalmente en forma protegida, e Y es un grupo saliente tales como Cl, Br, I, $OSO_2CH_3$, $OSO_2CF_3$ u O-Tosilo.

La reacción de sustitución se lleva a cabo en particular en presencia de una base que puede ser orgánica o inorgánica, tales como $Et_3N$, $iPr_2NEt$, NaH, $Cs_2CO_3$, o $K_2CO_3$.

Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente polar, preferentemente anhidro, tales como DCM, THF, DMF o DMSO, en particular, a una temperatura de entre -20° y 100°C.

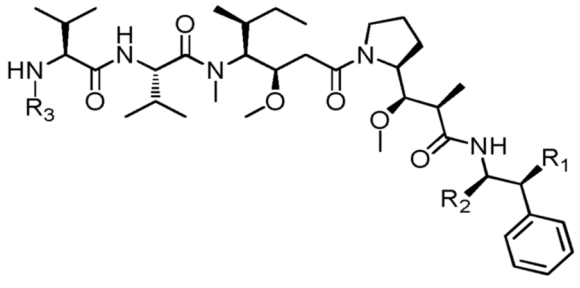
Los compuestos de fórmulas (VIII) y (X) se pueden preparar siguiendo los protocolos de síntesis descritos en la parte experimental a continuación o usando las técnicas conocidas por los expertos en la materia.

Un objeto adicional de la presente invención es un tercer procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que $R_4$ es un grupo $-CH_2R_{4b}$ con $R_{4b}$ representando:

- OH, $NR_5R_6$, una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada, que presenta 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo un grupo alquilo ($C_1$-$C_8$)), sustituida por uno o más grupos (en particular uno) seleccionados de entre OH y $NR_5R_6$, o

- $-CH_2X_1(CH_2CH_2X_2)_{a2}(CH_2CH_2X_3)_{a3}(CH_2CH_2X_4)_{a4}(CH_2CH_2X_5)_{a5}R_7$,

que comprende una reacción de aminación reductiva entre un compuesto de la siguiente fórmula (VIII):



(VIII)

en donde $R_1$, $R_2$ y $R_3$ son tal como se definió anteriormente, y un compuesto de la siguiente fórmula (XI):

$$R_{4b}–CHO \quad (XI)$$

en donde $R_{4b}$ es tal como se definió anteriormente.

La reacción de aminación reductiva se puede llevar a cabo en presencia de un agente reductor tal como $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ o $NaBH(OAc)_3$ y opcionalmente isopropóxido de titanio (IV).

El pH se puede controlar mediante la adición de un ácido tal como ácido acético, en particular, para alcanzar un pH de entre 4 y 5.

Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente polar tal como DCE (1,2-dicloroetano), DCM, THF, DMF o metanol, en particular, a una temperatura de entre -20° y 100°C.

Los compuestos de fórmulas (VIII) y (XI) se pueden preparar siguiendo los protocolos de síntesis descritos en la parte experimental a continuación o usando las técnicas conocidas por los expertos en la materia.

El compuesto obtenido a continuación de la etapa de condensación/sustitución/aminación reductiva de uno de los tres procedimientos anteriormente se puede someter a las etapas adicionales de desprotección, particularmente en relación con los sustituyentes $R_2$ y $R_4$ y las etapas de funcionalización opcionalmente adicionales usando los procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

Cuando $R_2$ representa un grupo COOH, la etapa de condensación/sustitución/aminación reductora anteriormente mencionado se puede realizar a partir de un compuesto de fórmula (VI) con un grupo $R_2$ que representa una función COO-éster (alquilo ($C_1$-$C_6$)), a continuación esta función éster posiblemente se saponifica para producir un compuesto de fórmula (I) con $R_2$ = COOH.

Cuando el grupo $R_4$ comprende una función NH, ésta se puede proteger antes de realizar la reacción de condensación/sustitución/aminación reductiva mediante la sustitución del átomo de nitrógeno por un grupo N-protector tales como un grupo Boc o Fmoc.

Por «grupo protector» en la presente invención se entiende un grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional, de tal manera que una reacción química selectivamente se puede llevar a cabo en otro sitio reactivo no protegido en el sentido convencionalmente asociado con éste en la síntesis química.

Por «grupo protector de N» en la presente invención se entiende cualquier sustituyente que protege el grupo NH contra las reacciones indeseables tales como los grupos N-protectores descritos en Greene, «Protective Groups In Organic Synthesis», (John Wiley & Sons, Nueva York (1981)) y Harrison *et al*. «Compendium of Synthetic Organic Methods», Vols. 1 a 8 (J. Wiley & Sons, 1971 a 1996). Los grupos N-protectores comprenden carbamatos, amidas, derivados N-alquilados, derivados de amino acetal, derivados de N-bencilo, derivados de imina, derivados

de enamina y derivados de N-heteroátomo. Los grupos N-protectores pueden ser formilo; un arilo, tal como un fenilo, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos metoxi, tales como *p*-metoxifenilo (PMP); un aril-alquilo ($C_1$-$C_6$), tal como un bencilo, la porción arilo siendo opcionalmente sustituida con uno o varios grupos metoxi, tales como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB) o 3,4-dimetoxibencilo (DMPM); -CO-$R_{GP1}$ tal como acetilo (Ac), pivaloilo (Piv o Pv), benzoilo (Bz) o *p*-metoxibencilcarbonilo (Moz); -$CO_2$-$R_{GP1}$ tales como *t*butiloxicarbonilo (Boc), tricloroetoxicarbonilo (TROC), aliloxicarbonilo (Alloc), benciloxicarbonilo (Cbz o Z) o 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc); -$SO_2$-$R_{GP1}$ tales como fenilsulfonilo, tosilo (Ts o Tos) o 2-nitrobencensulfonilo (también llamado nosilo - Nos o Ns); y los similares,

con $R_{GP1}$ representando un alquilo ($C_1$-$C_6$) opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno tales como F o Cl; un alquenilo ($C_2$-$C_6$) tal como un alilo; un arilo, tal como un fenilo, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos seleccionados de entre OMe (metoxi) y $NO_2$ (nitro); un aril-alquilo ($C_1$-$C_6$), tal como un bencilo, la porción arilo siendo opcionalmente sustituida con uno o varios grupos metoxi; o un grupo 9-fluorenilmetilo.

En particular, el grupo N-protector comprende formilo, acetilo, benzoílo, pivaloílo, fenilsulfonilo, bencilo (Bn), t-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobencil-oxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo (TROC), aliloxicarbonilo (Alloc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), trifluoro-acetilo, carbamatos de bencilo (sustituidos o no) y similares. Éste puede ser, en particular, un grupo Boc o Fmoc.

La protección de la función amina NH por un grupo Boc o Fmoc y su posterior desprotección, a continuación de la reacción de condensación/sustitución/aminación reductiva, son bien conocidas por los expertos en la materia y se describen en particular en la parte experimental a continuación.

El compuesto de fórmula (I) obtenido con uno de los tres procedimientos anteriormente mencionados también puede ser salificado mediante la adición de una base o ácido farmacéuticamente aceptable, en particular un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido trifluoroacético. Dicha etapa se puede realizar opcionalmente al mismo tiempo que otra etapa de reacción, en particular, al mismo tiempo que una etapa de desprotección cuando éste se debe realizar en un medio ácido, por ejemplo.

El compuesto obtenido con uno de estos tres procedimientos, opcionalmente a continuación de la(s) etapa(s) adicional(es) para la desprotección, funcionalización y/o salificación, se puede separar del medio de reacción usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como mediante extracción, evaporación del disolvente o por precipitación y filtración.

Si es necesario el compuesto también se puede purificar, utilizando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, mediante recristalización si el compuesto es cristalino, mediante destilación, por cromatografía en columna de gel de sílice o cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar el alcance de la misma.

**Ejemplos**

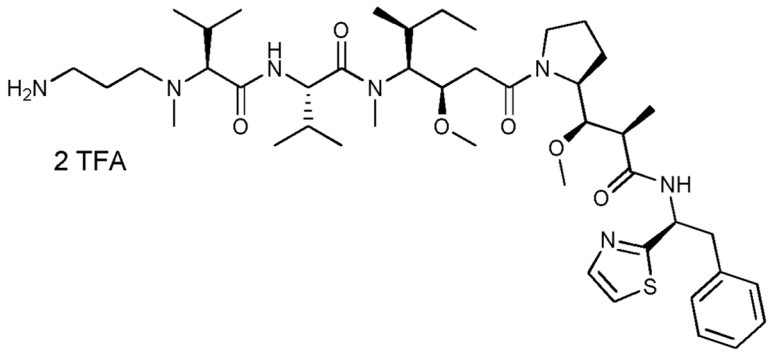
I - Síntesis de los compuestos de la invención

Las siguientes abreviaturas se usan en los siguientes ejemplos:

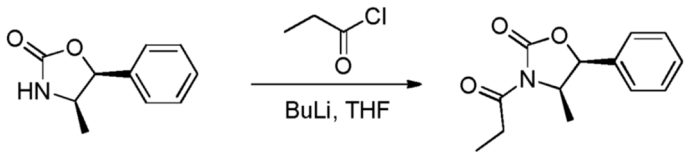
| | |
|---|---|
| ac. | acuoso |
| ee | exceso enantiomérico |
| equiv | equivalente |
| ESI | ionización por electroaspersión |
| LC/MS | cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas |
| HPLC | cromatografía líquida de alto rendimiento |
| NMR | resonancia magnética nuclear |
| sat | saturado |
| UV | ultravioleta |

**Ejemplo 1**

(S)-2-((S)-2-((3-aminopropil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((S)-2-((lR,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetilbutanamida, ácido bis trifluoroacético

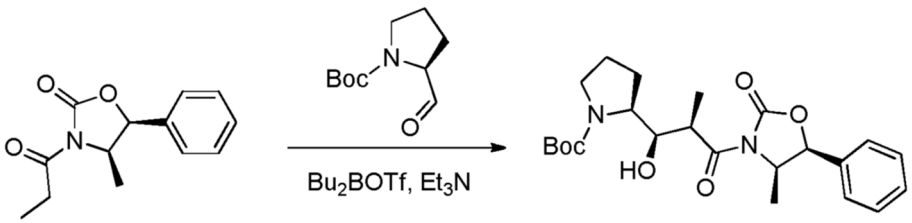



**Ejemplo 1A:** (4R,5S)-4-metil-5-fenil-3-propanoil-1,3-oxazolidin-2-ona



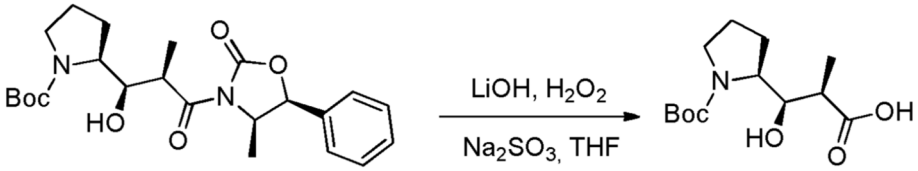

(4R,5S)-4-metil-5-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (5,8 g, 32,7 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en tetrahidrofurano (THF, 120 ml) en una atmósfera inerte. La mezcla se enfrió a -78°C y se añadió *n*-butil-litio (14,4 ml) gota a gota. a continuación de agitación durante 30 minutos a -78°C, se añadió cloruro de propanoilo (5,7 ml). La agitación continuó durante 30 minutos a -78°C y a continuación durante la noche a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en 200 ml de agua. El pH de la solución se ajustó a 7 con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Esta fase acuosa se extrajo 3 veces con 100 ml de acetato de etilo (EtOAc). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir 6,8 g (89%) del compuesto 1A en forma de un aceite de color amarillo.

**Ejemplo 1B:** *terc*-butil (2S)-2-[(IR,2R)-1-hidroxi-2-metil-3-[(4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-1,3-oxazolidin-3-il]-3-oxopropil]pirrolidin-1-carboxilato



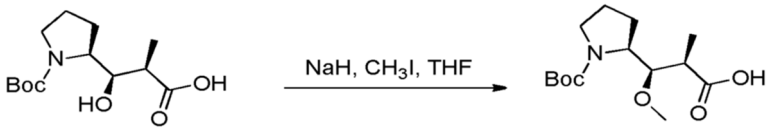

El compuesto 1A (17,6 g, 75,45 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en diclorometano (DCM, 286 ml) en una atmósfera inerte. Esta solución se enfrió con un baño de hielo. Se añadieron trietilamina (TEA, 12,1 ml, 1,15 equiv) y $Bu_2BOTf$ (78,3 ml, 1,04 equiv) gota a gota mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 2°C. La agitación continuó a 0°C durante 45 minutos, a continuación de lo cual la reacción se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota una solución de *terc*-butil (2S)-2-formilpirrolidin-1-carboxilato (8,5 g, 42,66 mmoles, 0,57 equiv) en DCM (42 ml). La agitación continuó durante 2 horas a -78°C, a continuación durante 1 hora a 0°C y finalmente 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con 72 ml de regulador de pH de fosfato (pH = 7,2 - 7,4) y 214 ml de metanol, y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de peróxido de hidrógeno al 30% en metanol (257 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C. La agitación continuó durante 1 hora a 0°C. La reacción se neutralizó con 142 ml de agua, a continuación se concentró bajo presión reducida. La solución acuosa resultante se extrajo 3 veces con 200 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de EtOAc y éter de petróleo (EtOAc:PE = 1:8) para producir 13,16 g (40%) del compuesto 1B en forma de un aceite incoloro.

**Ejemplo 1C:** Ácido (2R,3R)-3-[(2S)-1-[(*terc*-butoxi)carbonil]pirrolidin-2-il]-3-hidroxi-2-metilpropanoico



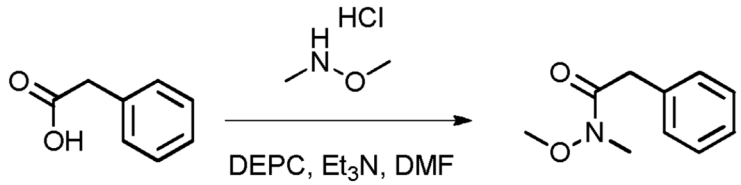

El compuesto 1B (13,16 g, 30,43 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en THF (460 ml) en presencia de peróxido de hidrógeno (30% en agua, 15,7 ml), a continuación se enfrió con un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución acuosa de hidróxido de litio (0,4 mol/l, 152,1 ml) mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 4°C. La mezcla de reacción se agitó 2,5 horas a 0°C. Se añadió gota a gota una solución acuosa de $Na_2SO_3$ (1 mol/l, 167,3 ml) mientras se mantenía la temperatura a 0°C. La mezcla de reacción se agitó 14 horas a temperatura ambiente, a continuación se neutralizó con 150 ml de solución fría saturada de bicarbonato de sodio y se lavó 3 veces con 50 ml de DCM. El pH de la solución acuosa se ajustó a 2-3 con una solución acuosa 1 M de $KHSO_4$. Esta solución acuosa se extrajo 3 veces con 100 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir 7,31 g (88%) del compuesto 1C en forma de un aceite incoloro.

**Ejemplo ID:** Ácido (2R,3R)-3-[(2S)-1-[(*terc*-butoxi)carbonil]pirrolidin-2-il]-3-metoxi-2-metilpropanoico



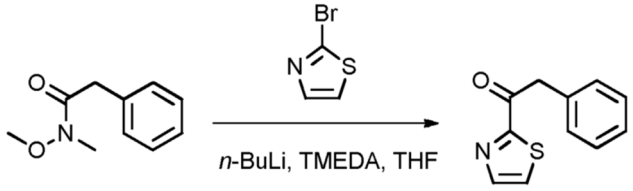

El compuesto 1C (7,31 g, 26,74 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en una atmósfera inerte en THF (135 ml) en presencia de yodometano (25,3 ml). El medio de reacción se enfrió con un baño de hielo a continuación de lo cual se añadió NaH (60% en aceite, 4,28 g) en porciones. La reacción se dejó bajo agitación 3 días a 0°C y a continuación se neutralizó con 100 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se lavó 3 veces con 50 ml de éter. El pH de la solución acuosa se ajustó a 3 con solución acuosa de $KHSO_4$ 1M. Esta solución acuosa se extrajo 3 veces con 100 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con 100 ml de $Na_2S_2O_3$ (5% en agua), una vez con solución saturada de NaCl, a continuación se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir 5,5 g (72%) del compuesto 1D en forma de un aceite incoloro.

**Ejemplo 1E:** *N*-metoxi-*N*-metil-2-fenilacetamida



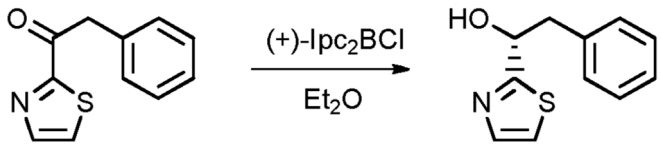

El ácido 2-fenilacético (16,2 g, 118,99 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en dimetilformamida (DMF, 130 ml) a continuación se enfrió a -10°C. Se añadieron dietil fosforocianidato (DEPC, 19,2 ml), clorhidrato de metoxi(metil)amina (12,92 g, 133,20 mmoles, 1,12 equiv) y trietilamina (33,6 ml). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a -10°C y a continuación 2,5 horas a temperatura ambiente. A continuación, se extrajo dos veces con 1 litro de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con 500 ml de $NaHCO_3$ (sat.), una vez con 400 ml de agua, a continuación se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de EtOAc y PE (1:100 a 1:3) para producir 20,2 g (95%) del compuesto 1E en forma de un aceite de color amarillo.

**Ejemplo 1F:** 2-fenil-1-(l,3-tiazol-2-il)etan-1-ona



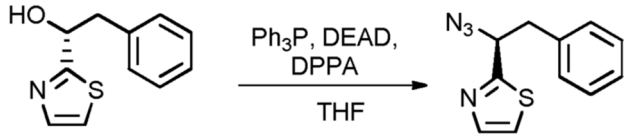
Se disolvió tetrametiletilendiamina (TMEDA, 27,2 ml) en 300 ml de THF) en una atmósfera inerte, a continuación se enfrió a -78°C antes de la adición, gota a gota, de *n*-BuLi (67,6 ml, 2,5 M). Se añadió 2-bromo-1,3-tiazol (15,2 ml) gota a gota y la agitación continuó durante 30 minutos a -78°C. El compuesto 1E (25 g, 139,50 mmoles, 1,00 equiv) disuelto en THF (100 ml) se añadió gota a gota. La agitación continuó durante 30 minutos a -78°C y a continuación 2 horas a -10°C. La reacción se neutralizó con 500 ml de $KHSO_4$ (sat.), a continuación se extrajo 3 veces con 1 litro de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con 400 ml de agua y dos veces con 700 ml de NaCl (sat.), a continuación se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de EtOAc y PE (1:100 a 1:10) para producir 25 g (88%) del compuesto 1F en forma de un aceite de color amarillo.

**Ejemplo 1G:** (lR-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etan-1-ol



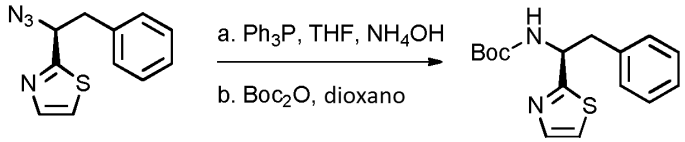

En una atmósfera inerte, se añadió gota a gota una solución del compuesto 1F (15 g, 73,8 mmoles, 1,00 equiv.) en éter (300 ml) a (+)-B-clorodiisopinocanfeilborano((+)- $Ipc_2BCl$, 110,8 ml). La mezcla de reacción se agitó 24 horas a 0°C, a continuación se neutralizó con 300 ml de una mezcla (1:1) de NaOH (10% en agua) y $H_2O_2$ (30% en agua), y finalmente se extrajo tres veces con 500 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con 300 ml de $K_2CO_3$ (sat.) y una vez con 500 ml de NaCl (sat.), a continuación se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de EtOAc y PE (1:20 a 1:2) para producir 6,3 g (42%) del compuesto 1G en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 1H:** 2-[(1S)-1-azido-2-feniletil]-1,3-tiazol




El compuesto 1G (6 g, 29,23 mmoles, 1,00 equiv.) se disolvió en una atmósfera inerte en THF (150 ml) en presencia de trifenilfosfina (13 g, 49,56 mmoles, 1,70 equiv.), a continuación se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (DEAD, 7,6 ml), seguido de difenilfosforilazida (DPPA, 11 ml), el baño frío se retiró y la solución se dejó bajo agitación 48 horas a temperatura ambiente. El medio se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de EtOAc y PE (1:100 a 1:30) para producir 8 g del compuesto 1H parcialmente purificado en forma de un aceite de color amarillo. El compuesto 1H se usó como tal en la siguiente etapa.

**Ejemplo 1I:** *terc*-butil *N*-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]carbamato




El compuesto 1H (6,5 g, 28,2 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en una atmósfera inerte en THF (100 ml) en presencia de trifenilfosfina (6,5 g, 33,9 mmoles, 1,20 equiv.), y se calentó a 50°C durante 2 horas. A continuación se añadió amoníaco (70 ml) y continuó el calentamiento durante 3 horas. La reacción se enfrió, se neutralizó con 500 ml de agua, a continuación se extrajo 3 veces con 500 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se extrajeron dos veces con 500 ml de HCl 1N. Las fases acuosas se combinaron, se llevaron a pH 8-9 mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio (10% en agua), a continuación se extrajeron 3 veces con 500 ml de DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir 4,8 g (83%) de (1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etan-1-amina en forma de un aceite de color amarillo. A continuación, este compuesto se protegió con un grupo Boc ((*terc*-butoxi)carbonilo) para que se pudiera purificar. Se disolvió en una atmósfera inerte en 1,4-dioxano (40 ml), a continuación se enfrió a 0°C. $(Boc)_2O$ (10,26 g, 47,01 mmoles, 2,00 equiv), se diluyó en 20 ml de 1,4-dioxano añadido gota a gota. El baño frío se retiró y la solución se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente antes de ser neutralizada con 300 ml de agua y se extrajo dos veces con 500 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y

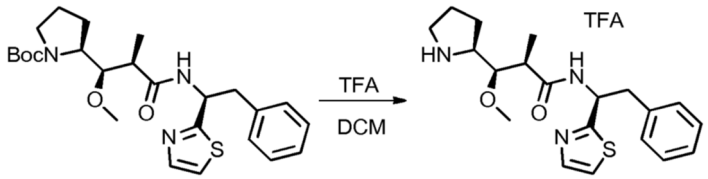
se concentraron. El residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de EtOAc y PE (1:100 a 1:20, ee = 93%). A continuación, se recristalizó en una mezcla de hexano/acetona (~5-10/1, 1 g/10 ml) para producir 6 g (84%) del compuesto 1I en forma de un sólido de color blanco (ee > 99%).

**Ejemplo 1J:** *terc*-butilo (2S)-2-[(IR,2R)-1-metoxi-2-metil-2-[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]carbamoil]etil]pirrolidin-1-carboxilato



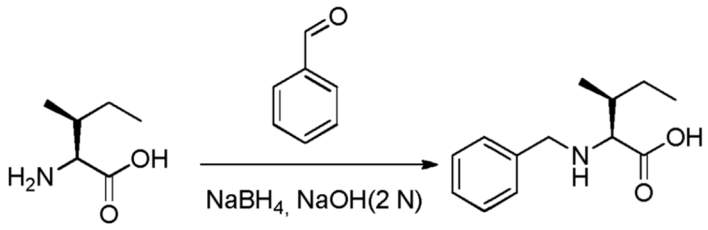

El compuesto 1I (3 g, 9,86 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en una atmósfera inerte en 10 ml de DCM. Se añadió ácido trifluoroacético (TFA, 10 ml) y la solución se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente, a continuación se concentró a presión reducida para producir 2,0 g (64%) de (1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etan-1-amina; ácido trifluoroacético en forma de un aceite de color amarillo. Este producto intermedio se volvió a disolver en 20 ml de DCM a continuación de lo cual, se añadieron el compuesto 1D (1,8 g, 6,26 mmoles, 1,05 equiv), DEPC (1,1 g, 6,75 mmoles, 1,13 equiv) y diisopropiletilamina (DIEA, 1,64 g, 12,71 mmoles, 2,13 equiv). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente, a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de EtOAc y PE (1:100 a 1:3) para producir 2,3 g (81%) del compuesto 1J en forma de un sólido de color amarillo pálido.

**Ejemplo 1K:** (2R,3R)-3-metoxi-2-metil-*N*-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]-3-[(2S)-pirrolidin-2-il]propanamida; ácido trifluoroacético



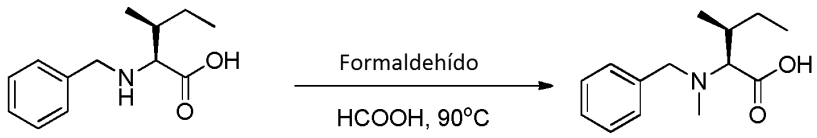

El compuesto 1J (2,25 g, 4,75 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en una atmósfera inerte en 10 ml de DCM. Se añadió TFA (10 ml) y la solución se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente, a continuación se concentró a presión reducida para producir 2,18 g (94%) del compuesto 1K en forma de un aceite de color amarillo.

**Ejemplo 1L:** Ácido (2S,3S)-2-(bencilamino)-3-metilpentanoico



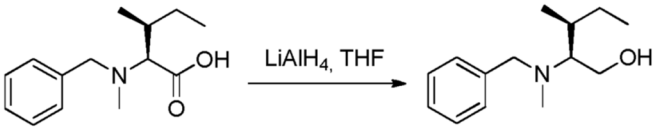

El ácido (2S,3S)-2-amino-3-metilpentanoico (98,4 g, 750 mmoles, 1,00 equiv) se añadió a temperatura ambiente y en porciones a una solución de hidróxido de sodio 2 N (375 ml). El benzaldehído (79,7 g, 751,02 mmoles, 1,00 equiv) se añadió rápidamente y la solución resultante se agitó 30 minutos. Se añadió borohidruro de sodio (10,9 g, 288,17 mmoles, 0,38 equiv) en pequeñas porciones, mientras se mantenía la temperatura entre 5 y 15°C. La agitación continuó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de agua, a continuación se lavó dos veces con 200 ml de EtOAc. El pH de la solución acuosa se ajustó a 7 con una solución de ácido clorhídrico 2N. El precipitado formado se recogió por filtración y produjo 149,2 g (90%) del compuesto 1L en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 1M:** Ácido (2S,3S)-2-[bencil(metil)amino]-3-metilpentanoico



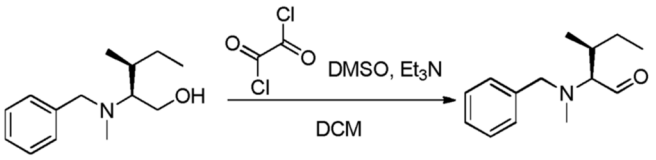

El compuesto 1L (25 g, 112,97 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en una atmósfera inerte en ácido fórmico (31,2 g) en presencia de formaldehído (36,5% en agua, 22,3 g). La solución se agitó 3 horas a 90°C y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se trituró en 250 ml de acetona, a continuación se concentró. Esta operación de trituración/evaporación se repitió dos veces con 500 ml de acetona para producir 21,6 g (81%) del compuesto 1M en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 1N:** (2S,3S)-2-[bencil(metil)amino]-3-metilpentan-1-ol



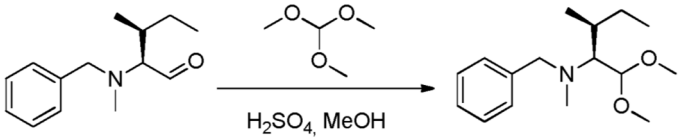

El $LiAlH_4$ (0,36 g) se suspendió en 10 ml de THF en una atmósfera inerte a 0°C. El compuesto 1M (1,5 g, 6,37 mmoles, 1,00 equiv) se añadió en pequeñas porciones mientras se mantenía la temperatura entre 0 y 10°C. La mezcla de reacción se agitó 2 horas a 65°C, a continuación se enfrió de nuevo a 0°C antes de ser neutralizada con adiciones sucesivas de 360 µl de agua, 1 ml de hidróxido de sodio al 15% y 360 µl de agua. Las sales de aluminio que se precipitaron se separaron por filtración. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de EtOAc y PE (1:50) para producir 820 mg (58%) del compuesto 1N en forma de un aceite de color amarillo pálido.

**Ejemplo 1O:** (2S,3S)-2-[bencil(metil)amino]-3-metilpentanal



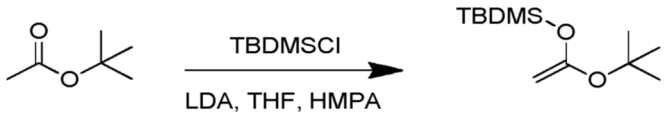

El cloruro de oxalilo (0,4 ml) se disolvió en DCM (15 ml) en una atmósfera inerte. La solución se enfrió a -70°C y se añadió gota a gota una solución de dimetilsulfóxido (DMSO (0,5 ml) en DCM (10 ml) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó 30 minutos, a continuación de lo cual se añadió gota a gota una solución del compuesto 1N (820 mg, 3,70 mmoles, 1,00 equiv) en DCM (10 ml) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó otros 30 minutos a baja temperatura, a continuación, se añadió lentamente trietilamina (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó 1 hora a -50°C, el baño frío se retiró y la reacción se neutralizó con 25 ml de agua al tiempo que se permitía que la temperatura volviera a la normalidad. La solución se lavó una vez con 30 ml de solución acuosa saturada de NaCl, a continuación, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de EtOAc y PE (1:200) para producir 0,42 g (52%) del compuesto 1O en forma de un aceite de color amarillo.

**Ejemplo 1P:** (2S,3S)-*N*-bencil-1,1-dimetoxi-*N*,3-dimetilpentan-2-amina



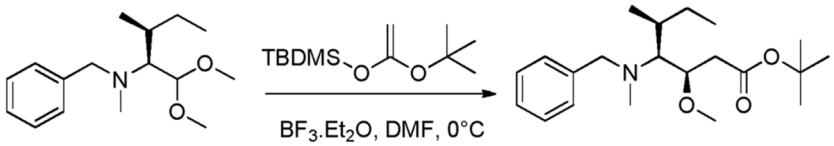

El compuesto 1O (4,7 g, 21,43 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en 20 ml de metanol a 0°C. Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (4,3 ml) y continuó la agitación durante 30 minutos a 0°C. Se añadió trimetil ortoformiato (21,4 ml), el baño frío se retiró y el medio de reacción se dejó bajo agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se diluyó con 200 ml de EtOAc, se lavó sucesivamente con 100 ml de $Na_2CO_3$ al 10% y 200 ml de NaCl saturado, a continuación se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 3,4 g (60%) del compuesto 1P en forma de un aceite de color amarillo pálido.

**Ejemplo 1Q:** [[1-(*terc*-butoxi)etenil]oxi](*terc*-butil) dimetilsilano



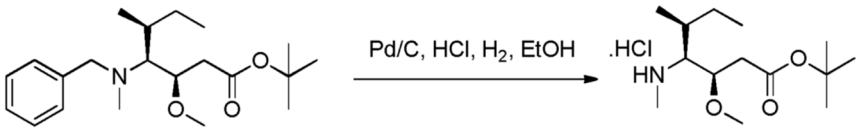

Se disolvió diisopropilamina (20 g, 186,71 mmoles, 1,08 equiv) en 170 ml de THF en una atmósfera inerte y se enfrió a -78°C. Se añadió nBuLi (2,4 M, 78,8 ml) gota a gota y la solución se agitó 30 minutos a baja temperatura (para producir LDA-diisopropilamida de litio) antes de añadir acetato de *terc*-butilo (20 g, 172,18 mmoles, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó 20 minutos a -78°C antes de añadir hexametilfosforamida (HMPA, 25,8 ml) y una solución de *terc*-butildimetilclorosilano (TBDMSCl, 28 g, 185,80 mmoles, 1,08 equiv) en 35 ml de THF. La agitación continuó durante 20 minutos adicionales a baja temperatura, y a continuación se retiró el baño frío. La solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en 100 ml de agua y se extrajo 3 veces con 100 ml de PE. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con 500 ml de solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por destilación para producir 16,6 g (83%) del compuesto 1Q en forma de un aceite incoloro.

**Ejemplo 1R:** *terc*-butil (3R,4S,5S)-4-[bencil(metil)amino]-3-metoxi-5-metil heptanoato



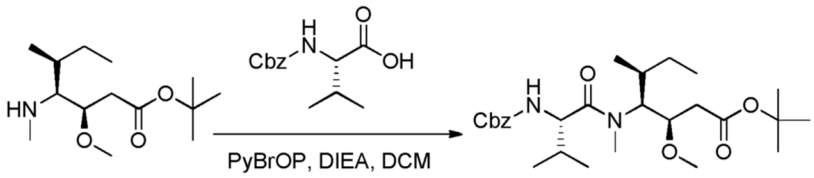

El compuesto 1P (2,0 g, 7,54 mmoles, 1,00 equiv) y el compuesto 1Q (2,6 g, 11,28 mmoles, 1,50 equiv) se disolvieron en 33 ml de DCM en una atmósfera inerte. La solución se enfrió a 0°C. El DMF (1,2 g) se añadió gota a gota junto con una solución de $BF_3{\cdot}Et_2O$ (2,1 g) en 7,5 ml de DCM. La agitación continuó durante 24 horas a 0°C. El medio de reacción se lavó una vez con 30 ml de carbonato de sodio (10%) y dos veces con 50 ml de solución acuosa saturada de NaCl, a continuación se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de EtOAc y PE (1:100) para producir 1,82 g (91%) del compuesto 1R en forma de un aceite de color amarillo.

**Ejemplo 1S:** clorhidrato de (3R,4S,5S)-3-metoxi-5-metil-4-(metilamino)heptanoato




El compuesto 1R (2,4 g, 6,87 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en una atmósfera inerte en 35 ml de etanol en presencia de Pd/C (0,12 g) y ácido clorhídrico concentrado (0,63 ml). La atmósfera de nitrógeno se reemplazó por una atmósfera de hidrógeno y el medio de reacción se dejó bajo agitación 18 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró en 50 ml de hexano y se eliminó el sobrenadante que, a continuación de secar bajo presión reducida, produjo 1,66 g (82%) del compuesto 1S en la forma de un sólido de color blanco.

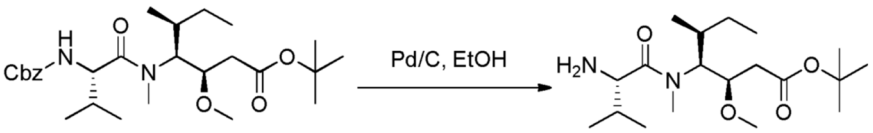
**Ejemplo 1T:** *terc*-butil (3R,4S,5S)-4-[(2S)-2-[[(benciloxi)carbonil]amino]-*N*,3-dimetilbutanamido]-3-metoxi-5-metiloheptanoato




El ácido (2S)-2-[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-metilbutanoico (15 g, 0,40 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en 300 ml de DCM en presencia de DIEA (38,3 ml) y hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBrOP, 32,3 g). La solución se agitó 30 minutos a temperatura ambiente antes de la adición del compuesto 1S (15,99 g, 0,42 mmoles,

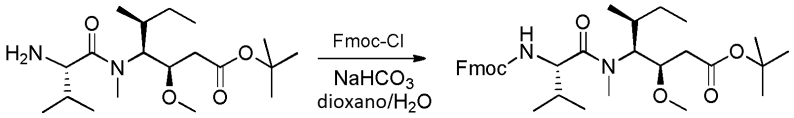
1,07 equiv). El medio de reacción se agitó 2 horas y a continuación se concentró. El residuo se purificó en fase inversa (C18) con una mezcla de acetonitrilo (ACN) y agua (30:70 a 100:0 por 40 minutos) para producir 17 g (58%) del compuesto 1T en forma de un aceite líquido incoloro.

**Ejemplo 1U:** *terc*-butil (3R,4S,5S)-4-[(2S)-2-amino-*N*,3-dimetilbutanamido]-3-metoxi-5-metilheptanoato




El compuesto 1T (76 mg, 0,15 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en una atmósfera inerte en 10 ml de etanol en presencia de Pd/C (0,05 g). La atmósfera de nitrógeno se reemplazó por una atmósfera de hidrógeno y la reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 64 mg del compuesto 1U en forma de un aceite incoloro.

**Ejemplo 1V:** (3R,4S,5S)-4-[(2S)-2-[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino-*N*,3-dimetilbutanamido]-3-metoxi-5-metilheptanoato



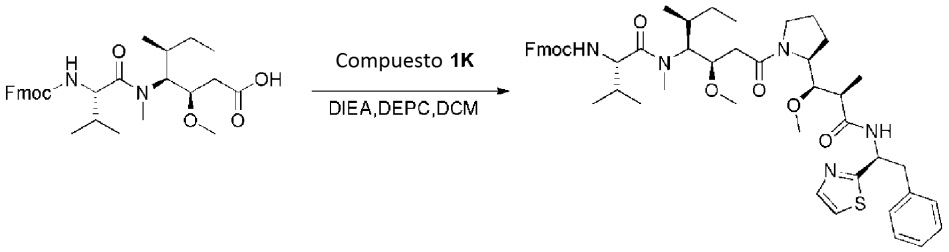

El compuesto 1U (18,19 g, 50,74 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en 400 ml de una mezcla de 1,4-dioxano/agua (1:1) en presencia de bicarbonato de sodio (12,78 g, 152 mmoles, 3,00 equiv) y cloroformiato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (Fmoc-Cl, 19,69 g, 76 mmoles, 1,50 equiv), a continuación se agitó 2 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se diluyó entonces con 500 ml de agua y se extrajo 3 veces con 200 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con 200 ml de solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir 40 g del compuesto 1V parcialmente purificado en forma de un aceite de color amarillo pálido.

**Ejemplo 1W:** Ácido (3R,4S,5S)-4-[(2S)-2-[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino]-*N*,3-dimetilbutanamido]-3-metoxi-5-metilheptanoico




El compuesto 1V (40 g, 68,88 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en una atmósfera neutra en 600 ml de DCM. Se añadió TFA (300 ml). La solución se agitó 2 horas a temperatura ambiente, a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de metanol y DCM (1:10) para producir 23,6 g (65%) del compuesto 1W en forma de un aceite incoloro.

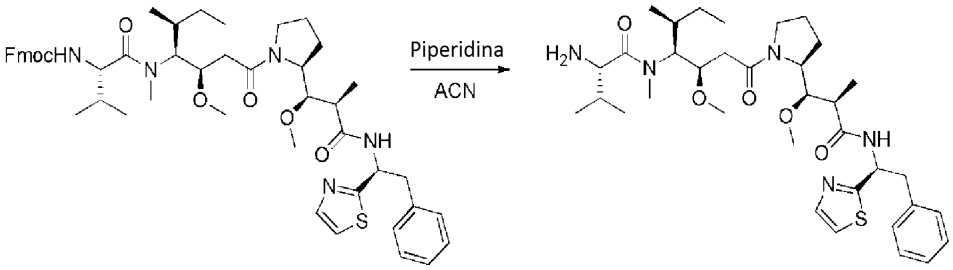
**Ejemplo 1X:** 9H-fluoren-9-ilmetil *N*-[(1S)-1-[[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-2-[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]carbamoil]etil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il](metil)carbamoil]-2-metilpropil]carbamato




El compuesto 1W (2,53 g, 4,82 mmoles, 1,08 equiv) se disolvió en 20 ml de DCM en presencia del compuesto 1K (2,18 g, 4,47 mmoles, 1,00 equiv), DEPC (875 mg, 5,37 mmoles, 1,20 equiv) y DIEA (1,25 g, 9,67 mmoles, 2,16 equiv). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente, a continuación se

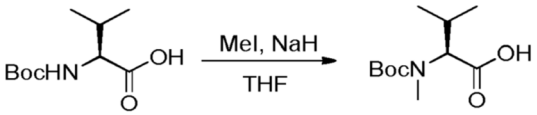
lavó sucesivamente con 50 ml de solución saturada de $KHSO_4$ y 100 ml de agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de metanol y DCM (1:200 a 1:40) para producir 2,8 g (71%) del compuesto 1X en forma de un sólido de color amarillo pálido.

**Ejemplo 1Y:** (2S)-2-amino-*N*-[(3R,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-2-[[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]carbamoil]etil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-*N*,3-dimetilbutanamida



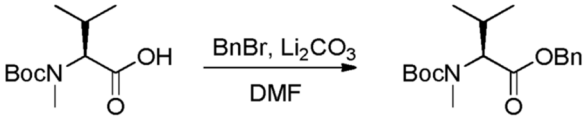

El compuesto 1X (2,8 g, 3,18 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en acetonitrilo (ACN, 12 ml) en presencia de piperidina (3 ml) y se dejó bajo agitación 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con 50 ml de agua, a continuación se extrajo dos veces con 100 ml de DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de metanol y DCM (1:100 a 1:40) para producir 1,2 g (57%) del compuesto **1Y** en forma de un sólido de color amarillo.

**Ejemplo 1ZA:** Ácido (2S)-2-[[(*terc*-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-metil butanoico



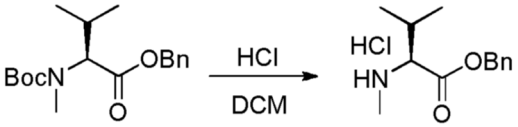

El ácido (2S)-2-[[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]-3-metilbutanoico (63 g, 289,97 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en una atmósfera inerte en THF (1000 ml) en presencia de yodometano (181 ml). La solución se enfrió a 0°C antes de añadir hidruro de sodio (116 g, 4,83 moles, 16,67 equiv) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a 0°C, el baño frío se retiró y la agitación continuó durante 18 horas. La reacción se neutralizó con 200 ml de agua y a continuación se concentró a presión reducida. La fase acuosa residual se diluyó con 4 litros de agua, se lavó una vez con 200 ml de EtOAc y su pH se ajustó entre 3 y 4 con una solución de ácido clorhídrico 1N. La mezcla obtenida se extrajo 3 veces con 1,2 L de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir 60 g (89%) del compuesto 1ZA en forma de un aceite de color amarillo.

**Ejemplo 1ZB:** bencil (2S)-2-[[(*terc*-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-metilbutanoato



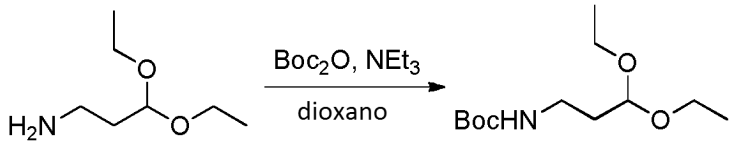

El compuesto 1ZA (47 g, 203,21 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en DMF (600 ml) en presencia de $Li_2CO_3$ (15,8 g, 213,83 mmoles, 1,05 equiv). La solución se enfrió a 0°C y a continuación se añadió gota a gota bromuro de bencilo (BnBr 57,9 g, 338,53 mmoles, 1,67 equiv). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante la noche antes de ser neutralizada con 400 ml de agua y se filtró. La solución obtenida se extrajo dos veces con 500 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de EtOAc y PE (1:100 a 1:20) para producir 22,5 g (34%) del compuesto 1ZB en forma de un aceite de color amarillo.

**Ejemplo 1ZC:** clorhidrato de bencil (2S)-3-metil-2-(metilamino) butanoato



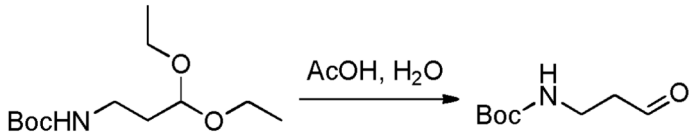
El compuesto 1ZB (22,5 g, 70,00 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en 150 ml de DCM. Se burbujeó ácido clorhídrico gaseoso. La reacción se agitó 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida para producir 17 g (94%) del compuesto 1ZC en forma de un sólido de color amarillo.

**Ejemplo 1ZD:** *terc*-butil *N*-(3,3-dietoxipropil)carbamato



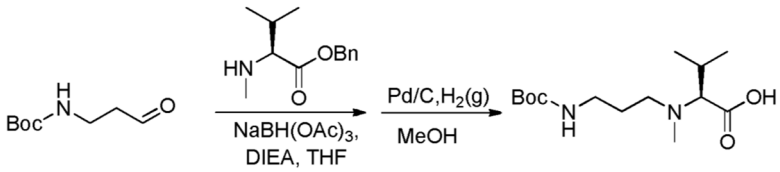

La 3,3-dietoxipropan-1-amina (6 g, 40,76 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en 1,4-dioxano (30 ml) en presencia de TEA (4,45 g, 43,98 mmoles, 1,08 equiv), a continuación se enfrió hasta 0°C. $(Boc)_2O$ (9,6 g, 43,99 mmoles, 1,08 equiv) diluido en 20 ml de 1,4-dioxano se añadió gota a gota. La solución se agitó 2 horas a 0°C, a continuación durante la noche a temperatura ambiente antes de ser neutralizada con 10 ml de agua. El pH se ajustó a 5 con HC1 (1%). La solución se extrajo 3 veces con 50 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir 8,21 g (81%) del compuesto 1ZD en forma de un aceite de color amarillo pálido.

**Ejemplo 1Z:** *terc*-butil *N*-(3-oxopropil)carbamato



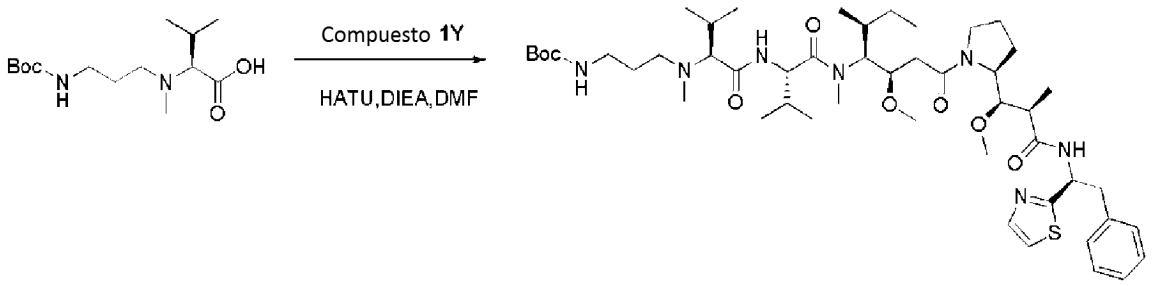

El compuesto 1ZD (8,20 g, 33,15 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en 18,75 ml de ácido acético y se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. El medio de reacción se extrajo 3 veces con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron 3 veces con 30 ml de solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir 5 g (87%) del compuesto 1ZE en forma de un aceite de color rojo oscuro.

**Ejemplo 1ZF:** Ácido (2S)-2-[(3-[[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]propil)(metil)amino]-3-metilbutanoico




El compuesto 1ZE (2,4 g, 13,86 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en 50 ml de THF en presencia del compuesto 1ZC (3,56 g, 13,81 mmoles, 1,00 equiv) y DIEA (9,16 ml, 4,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a temperatura ambiente antes de añadir triacetoxiborohidruro de sodio (5,87 g, 27,70 mmoles, 2,00 equiv). La agitación continuó durante una noche, a continuación la reacción se neutralizó con 100 ml de agua y se extrajo 3 veces con 50 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó parcialmente en una columna de sílice con una mezcla de EtOAc y PE (1:4). El producto bruto obtenido se volvió a disolver en 20 ml de metanol en presencia de Pd/C (1,2 g) y se hidrogenó durante 20 minutos a temperatura y presión normal. El medio de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 200 mg (5%) del compuesto 1ZF en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 1ZG:** *terc*-butil *N*-(3-[[(1S)-1-[[(1S)-1-[[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(IR,2R)-1-metoxi-2-metil-2-[[(1S)-2-fenil-1-(l,3-tiazol-2-il)etil]carbamoil]til]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il](metil)carbamoil]-2-metilpropil]carbamoil]-2-metilpropil](metil)amino]propil)carbamato




El compuesto 1Y (50 mg, 0,08 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en 2 ml de DMF en presencia del compuesto 1ZF (26,2 mg, 0,09 mmoles, 1,20 equiv), DIEA (37,7 ml) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazo-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 43,3 mg, 0,11 mmoles, 1,50 equiv). La reacción se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo 3 veces con 5 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir 100 mg del compuesto 1ZG en forma de un aceite incoloro parcialmente purificado.

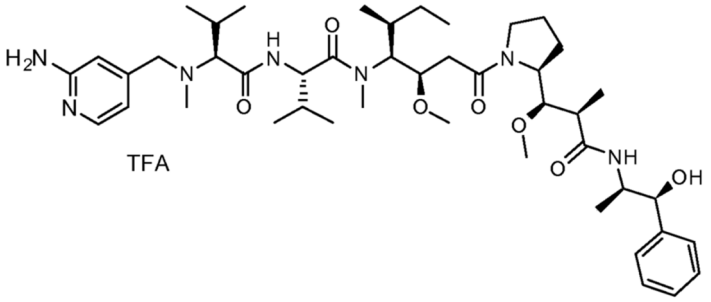
**Ejemplo 1:** El compuesto 1ZG (90 mg, 0,10 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en una atmósfera neutra en 2 ml de DCM y la solución se enfrió con un baño de hielo. Se añadió TFA (1 ml) y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Pre-HPLC-001 SHIMADZU, SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con 0,05% de TFA; gradiente de 18% a 31% de ACN durante 7 minutos y a continuación de 31% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2489 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 1 se obtuvo con un rendimiento del 25% (23 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Atlantis T3, 3 µm, 4,6 x 100 mm; 35°C; 1 ml/min, de 30% a 60% de ACN en agua (acetato de amonio 20 mM por 6 minutos); ESI ($C_{44}H_{73}N_7O_6S$, masa exacta 827,53) *m/z*: 829 ($MH^+$), 5,84 min (93,7%, 254 nm).

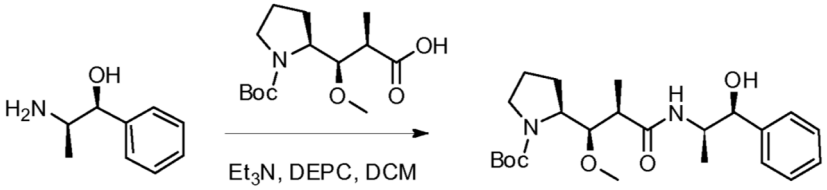
$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 7,85-7,80 (m, 1H); 7,69-7,66 (m, 1H), 7,40-7,10 (m, 5H), 5,80-5,63 (m, 1H), 4,80-4,65 (m, 2H), 4,22-4,00 (m, 1H), 3,89-0,74 (m, 58H).

**Ejemplo 2 - compuesto de referencia**

(S)-2-((S)-2-(((2-aminopiridin-4-il)metil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((IR,2R)-3-(((1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetilbutanamida, ácido trifluoroacético



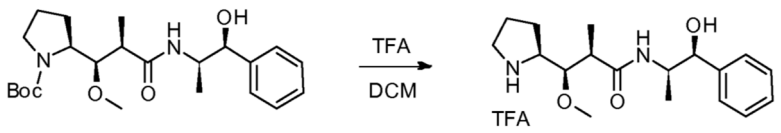

**Ejemplo 2A:** *terc*-butil (S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-carboxilato




El compuesto 1D (2,5 g, 8,70 mmoles, 1,00 equiv) y (1S,2R)-2-amino-1-fenilpropan-1-ol (1,315 g, 8,70 mmoles, 1,00 equiv) se disolvieron en una atmósfera inerte en DMF (35 ml). La solución se enfrió a 0°C y a continuación se añadieron gota a gota DEPC (1,39 ml) y TEA (1,82 ml). La mezcla de reacción se agitó 2 horas a 0°C, a

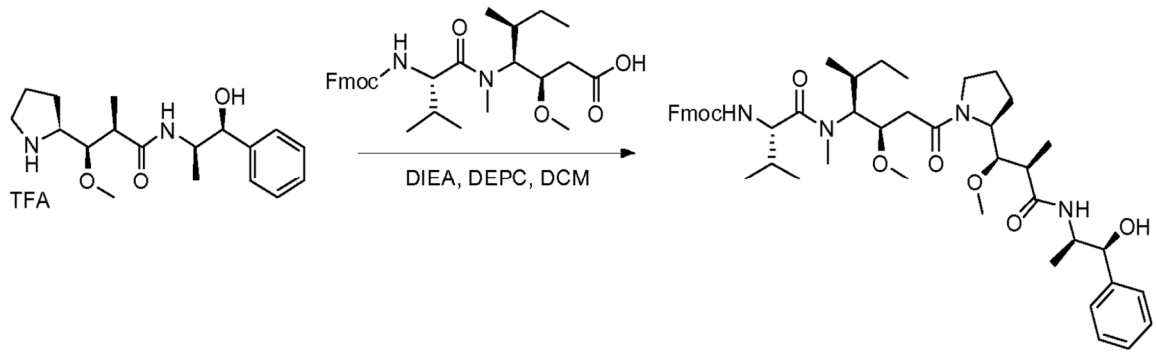
continuación 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de agua y se extrajo tres veces con 50 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con 50 ml de $KHSO_4$ (1 mol/l), una vez con 50 ml de $NaHCO_3$ (sat.), una vez con 50 ml de NaCl (sat.), a continuación se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 3,6 g (98%) del compuesto 2A en forma de un sólido de color amarillo.

**Ejemplo 2B:** (2R,3R)-*N*-((1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-3-metoxi-2-metil-3-((S)-pirrolidin-2-il)propanamida-2,2,2-trifluoroacetato



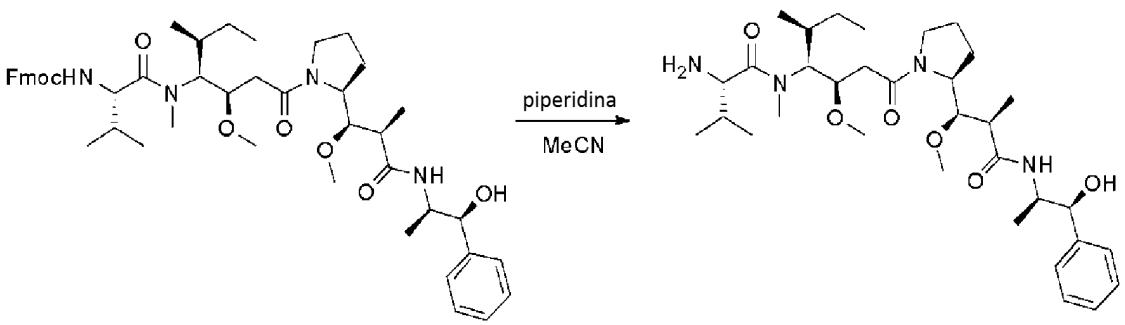

El compuesto 2A (2,7 g, 6,42 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en una atmósfera inerte en DCM (40 ml), a continuación se enfrió a 0°C. Se añadió TFA (25 ml) y la solución se agitó durante 2 horas a 0°C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir 4,4 g del compuesto 2B en forma de un aceite de color amarillo.

**Ejemplo 2C:** (9H-fluoren-9-il)metil ((S)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)(metil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato




Los compuestos 2B (4,4 g, 10,13 mmoles, 1,00 equiv) y 1W (5,31 g, 10,12 mmoles, 1,00 equiv) se disolvieron en una atmósfera inerte en DCM (45 ml). La solución se enfrió a 0°C, a continuación se añadieron gota a gota DEPC (1,62 ml) y DIEA (8,4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C y a continuación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo tres veces con 50 ml de DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con 50 ml de $KHSO_4$ (1 mol/l), una vez con 50 ml de $NaHCO_3$ (sat.), una vez con 50 ml de NaCl (sat.), a continuación se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión para producir 3,3 g (39%) del compuesto 2C en forma de un sólido de color amarillo.

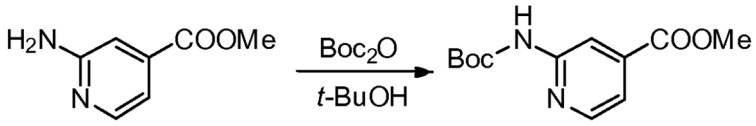
**Ejemplo 2D:** (S)-2-amino-*N*-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((IR,2R)-3-(((1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetilbutanamida




El compuesto 2C (300 mg, 0,36 mmoles, 1,00 eq.) se disolvió en una atmósfera inerte en ACN (2 ml) y piperidina (0,5 ml). La solución se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de DCM y

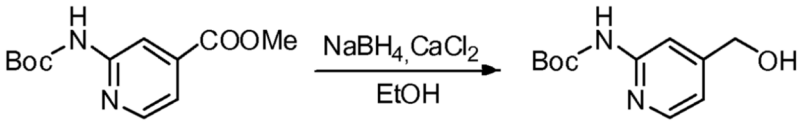
MeOH (1:100) para producir 150 mg (68%) del compuesto 2D en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 2E:** metil 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)isonicotinato



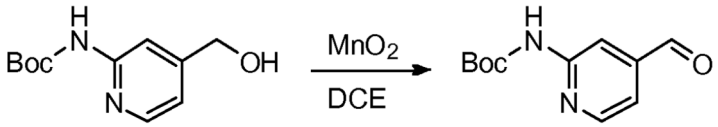

El metil 2-aminopiridin-4-carboxilato (2 g, 13,14 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en *terc*-butanol (20 ml) a continuación de lo cual se añadió di-*terc*-butil dicarbonato (4,02 g, 18,42 mmoles, 1,40 equiv) (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche, a continuación la reacción se detuvo mediante la adición de una solución acuosa de $NaHCO_3$ 1M (50 ml). El sólido se recuperó por filtración, se lavó con 50 ml de EtOH, a continuación se secó *in vacuo* para producir 2,5 g (75%) del compuesto 2E en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 2F:** *terc*-butil (4-(hidroximetil)piridin-2-il)carbamato



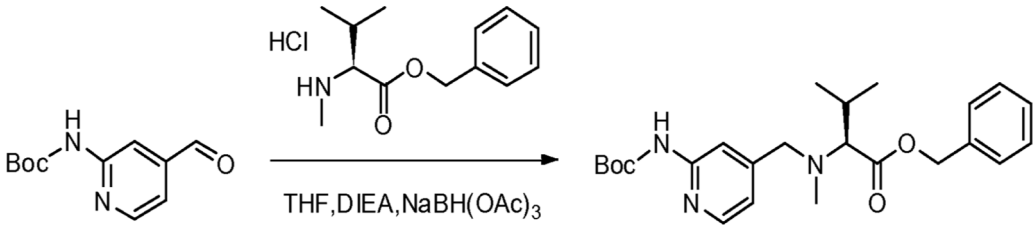

El compuesto 2E (2,5 g, 9,91 mmoles, 1,00 equiv) y $CaCl_2$ (1,65 g) se disolvieron en EtOH (30 ml). La solución se enfrió a 0°C, a continuación se añadió gradualmente $NaBH_4$ (1,13 g, 29,87 mmoles, 3,01 equiv). La solución se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente, a continuación la reacción se detuvo con la adición de agua (50 ml). La mezcla se extrajo tres veces con 20 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con 20 ml de NaCl (sat.) y a continuación se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir 2,0 g (90%) del compuesto 2F en forma de un sólido incoloro.

**Ejemplo 2G:** *terc*-butil (4-formilpiridin-2-il)carbamato




El compuesto 2F (2,5 g, 11,15 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en DCE (25 ml) y a continuación se añadieron 19,4 g (223,14 mmoles, 20,02 equiv) de $MnO_2$. La mezcla se dejó bajo agitación durante la noche a 70°C, a continuación los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se evaporó hasta sequedad para producir 1,4 g (57%) del compuesto 2G en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 2H:** bencil (S)-2-(((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piridin-4-il)metil)(metil)amino)-3-metilbutanoato



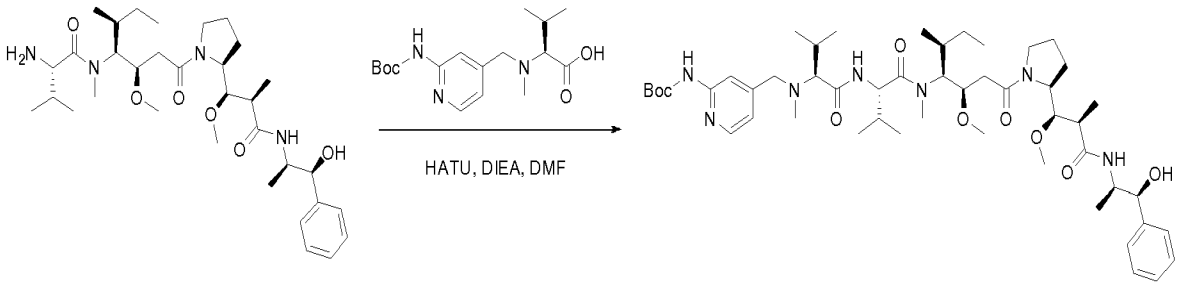

El compuesto 2G (2,3 g, 10,35 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en 25 ml de THF en presencia del compuesto 1ZC (2,93 g, 11,37 mmoles, 1,10 equiv), DIEA (5,39 g, 41,71 mmoles, 4,03 equiv) y $NaBH(OAc)_3$ (4,39 g, 20,71 mmoles, 2,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente y a continuación se neutralizó con 60 ml de $NaHCO_3$ (sat.) y se extrajo 3 veces con 20 ml de AcOEt. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con 20 ml de NaCl (sat.), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de EtOAc y PE (1:15) para producir 2,7 g (61%) del compuesto 2H en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 2I:** Ácido (S)-2-(((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piridin-4-il)metil)(metil)amino)-3-metilbutanoico




El compuesto 2H (500 mg, 1,17 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en 10 ml de AcOEt y 2 ml de metanol en presencia de Pd/C (250 mg), y se hidrogenó durante 3 horas a temperatura ambiente y presión atmosférica. El medio de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 254 mg (64%) del compuesto 2I en forma de un sólido incoloro

**Ejemplo 2J:** *terc*-butil (4-((3S,6S,9S,10R)-9-((S)-*sec*-butil)-10-(2-((S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil) pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3,6-diisopropil-2,8-dimetil-4,7-dioxo-11-oxa-2,5,8-triazadodecil)piridin-2-il)carbamato




El compuesto 2J se preparó de forma similar al compuesto 1ZG a partir de la amina 2D (85,2 mg, 0,14 mmoles, 1,50 equiv), el ácido 2I (31,7 mg, 0,09 mmoles, 1,00 equiv), HATU (42,9 mg, 0,11 mmoles, 1,20 equiv) y DIEA (36,7 mg, 0,28 mmoles, 3,02 equiv) en DMF (3 ml). a continuación de evaporación hasta sequedad, se obtuvieron 100 mg del producto bruto en forma de un sólido de color blanco.

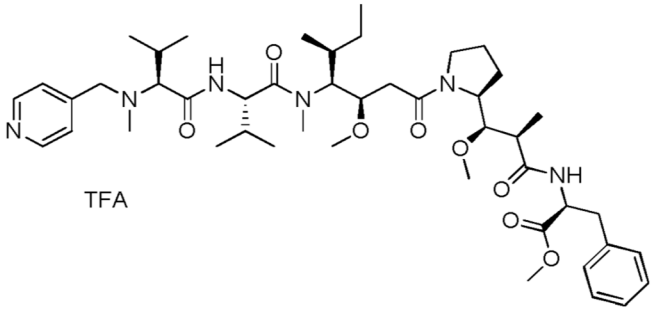
**Ejemplo 2:** El compuesto 2J (100 mg, 0,11 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en 2 ml de DCM y 1 ml de TFA. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, a continuación se concentró a presión reducida. El residuo (80 mg) se purificó por HPLC preparativa (columna Pre-HPLC-001 SHIMADZU, SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con 0,05% de TFA; gradiente de 20% a 40% de ACN por 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2489 a 254 nm y 220 nm). El compuesto **2** se obtuvo con un rendimiento del 6% (6,3 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,8 ml/min, de 10% a 95% de ACN en agua (0,05% de TFA) por 6 minutos); ESI ($C_{45}H_{73}N_7O_7$, masa exacta 823,56) *m/z*: 824,5 ($MH^+$) y 412,9 ($M,2H^+/2$, 100%), 3,21 min (99,2%, 210 nm)

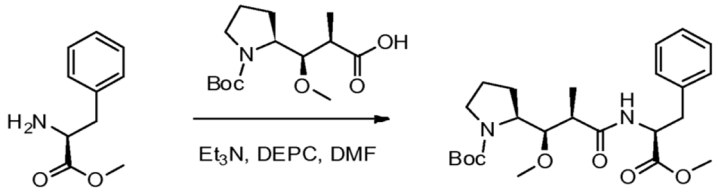
$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 7,81-7,79 (m, 1H); 7,39-7,29 (m, 5H); 6,61-6,59 (m, 2H); 4,84-4,52 (m, 1H); 4,32-4,02 (m, 1H); 3,90-2,98 (m, 10H); 2,90-2,78 (m, 1H); 2,55-0,81 (m, 39H).

**Ejemplo 3 - compuesto de referencia**

metil ((S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-*N*,3-di-metil-2-((S)-3-metil-2-(metil(piridin-4-ilmetil) amino)butanamido)butanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil) pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato, ácido trifluoroacético

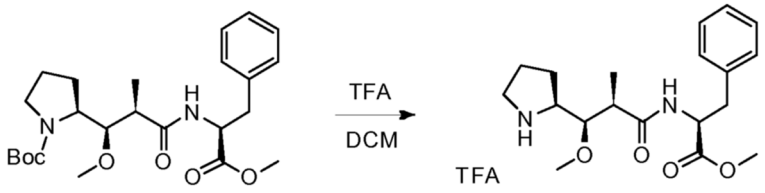



**Ejemplo 3A:** *terc*-butil (S)-2-((1R,2R)-1-metoxi-3-(((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-carboxilato



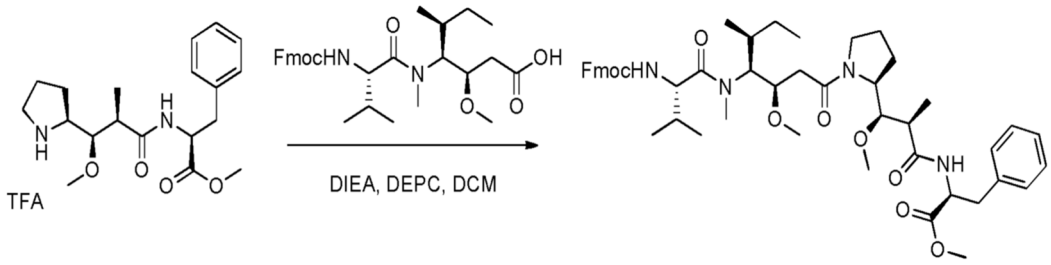

El compuesto 1D (3 g, 10,44 mmoles, 1,00 equiv) y metil (S)-2-amino-3-fenilpropanoato (2,25 g, 12,55 mmoles, 1,20 equiv) se disolvieron en una atmósfera inerte en DMF (40 ml). La solución se enfrió a 0°C y a continuación se añadieron gota a gota DEPC (1,67 ml, 1,05 equiv) y TEA (3,64 ml, 2,50 equiv). La mezcla de reacción se agitó 2 horas a 0°C y a continuación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo tres veces con 50 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con 100 ml de $KHSO_4$ (1 mol/l), una vez con 100 ml de $NaHCO_3$ (sat.), una vez con 100 ml de NaCl (sat.), a continuación se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión para producir 4 g (85%) del compuesto 3A en forma de un aceite incoloro.

**Ejemplo 3B:** 2,2,2-trifluoroacetato de metil (S)-2-((2R,3R)-3-metoxi-2-metil-3-((S)-pirrolidin-2-il)propanamido)-3-fenilpropanoato




El compuesto 3A (5 g, 11,15 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en una atmósfera inerte en DCM (40 ml). Se añadió TFA (25 ml) y la solución se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir 8 g del compuesto 3B en forma de un aceite de color amarillo.

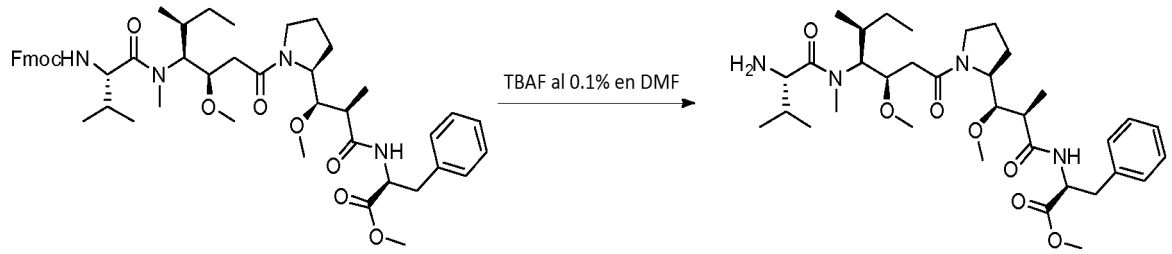
**Ejemplo 3C:** metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-*N*,3-dimetilbutanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato




Los compuestos 3B (8,03 g, 17,36 mmoles, 1,00 equiv) y 1W (9,1 g, 17,34 mmoles, 1,00 equiv) se disolvieron en una atmósfera inerte en DCM (80 ml). La solución se enfrió a 0°C y a continuación se añadieron gota a gota DEPC (2,8 ml) y DIEA (12 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C y a continuación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de agua y se extrajo tres veces con 50 ml

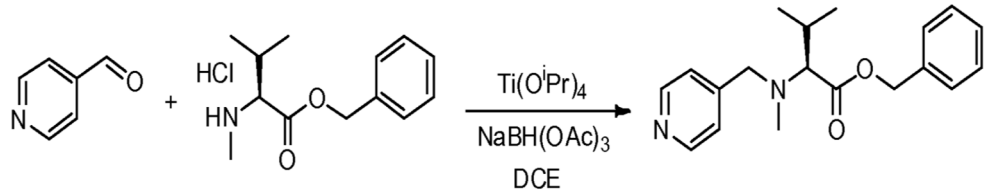
de DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con 50 ml de $KHSO_4$ (1 mol/l), una vez con 50 ml de $NaHCO_3$ (sat.), una vez con 50 ml de NaCl (sat.), a continuación se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 5 g (34%) del compuesto 3C en forma de un sólido de color amarillo.

**Ejemplo 3D:** metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-amino-*N*,3-dimetilbutanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)- 3-fenilpropanoato



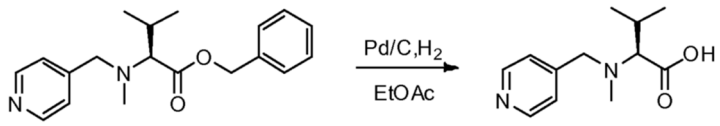

El compuesto 3C (5,5 g, 6,43 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en una atmósfera inerte en una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, 2,61 g, 9,98 mmoles, 1,55 equiv) en DMF (100 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo tres veces con 50 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, a continuación se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir 3,3 g (81%) del compuesto 3D en forma de un sólido de color amarillo.

**Ejemplo 3E:** bencil (S)-3-metil-2-(metil(piridin-4-ilmetil)amino)butanoato




La piridina-4-carbaldehído (1 g, 9,34 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en 10 ml de 1,2-dicloroetano (DCE) en presencia del compuesto 1ZC (2,9 g, 11,25 mmoles, 1,21 equiv) e isopropóxido de titanio (IV) (4,19 ml, 1,40 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se añadieron 2,77 g de $NaBH(OAc)_3$ (13,07 mmoles, 1,40 equiv). El medio de reacción se dejó bajo agitación durante la noche y a continuación se neutralizó con 100 ml de agua y la mezcla se extrajo 3 veces con 50 ml de AcOEt. Las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de EtOAc y PE (1:20) para producir 1,3 g (45%) del compuesto 3E en forma de un aceite incoloro.

**Ejemplo 3F:** Ácido (S)-3-metil-2-(metil(piridin-4-ilmetil)amino)butanoico




El compuesto 3E (800 mg, 2,56 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en 30 ml de AcOEt en presencia de Pd/C (300 mg) y se hidrogenó durante 3 horas a temperatura ambiente y presión atmosférica. El medio de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de DCM y MeOH (100:1 a 5:1) para producir 100 mg (18%) del compuesto 3F en forma de un sólido de color blanco.

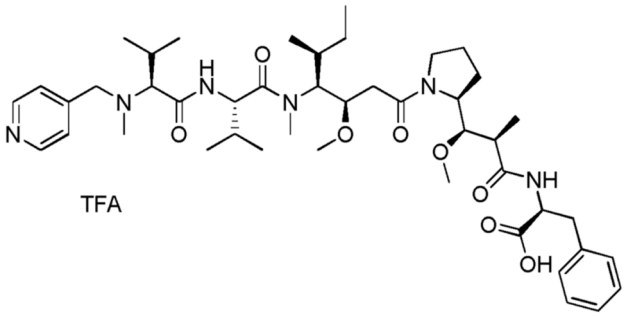
**Ejemplo 3:** Los compuestos 3D (50 mg, 0,08 mmoles, 1,00 equiv) y 3F (26,34 mg, 0,12 mmoles, 1,50 equiv) se disolvieron en 3 ml de DCM. La solución se enfrió a 0°C y a continuación se añadieron 0,018 ml de DEPC y 0,0392 ml de DIEA. La reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y a continuación a temperatura ambiente durante la noche. El medio de reacción se concentró a presión reducida y el residuo (70 mg) se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con 0,05% de TFA; gradiente de 20% a 40% de ACN por 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 3 se obtuvo con un rendimiento del 27% (20 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,5 ml/min, del 10% al 95% de ACN en agua (TFA al 0,05%) por 8 minutos); ESI ($C_{46}H_{72}N_6O_8$, masa exacta 836,5) *m/z*: 837,5 ($MH^+$) y 419,4 ($M,2H^+/2$ (100%)), 7,04 min (90,0%, 210 nm)

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,76-8,74 (m, 2H); 8,53-8,48 (m, 0,4H, NHCO intercambio incompleto); 8,29-8,15 (m, 0,8H, NHCO intercambio incompleto); 8,01 (s, 2H), 7,31-7,22 (m, 5H), 4,88-4,68 (m, 3H); 4,31-4,07 (m, 2H); 3,94-2,90 (m, 18H); 2,55-0,86 (m, 38H).

**Ejemplo 4 - compuesto de referencia**

Ácido (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-*N*,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metil(piridin-4-ilmetil)amino)butanamido)butanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoico, ácido trifluoroacético



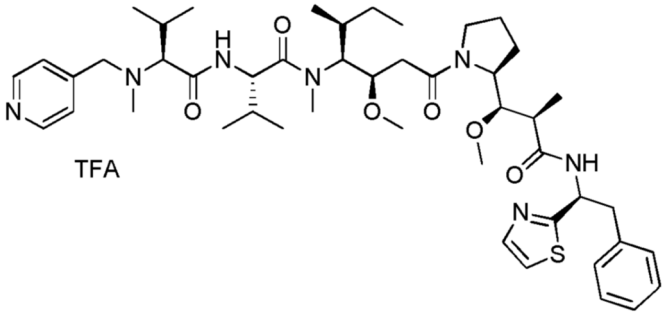

**Ejemplo 4:** El compuesto 3 (100 mg, 0,11 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en una mezcla de agua (5 ml), ACN (5 ml) y piperidina (2,5 ml). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante la noche y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm), para producir 20 mg (20%) del compuesto 4 en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,5 ml/min, de 10% a 95% de ACN en agua (TFA al 0,05%) durante 8 minutos); ESI ($C_{45}H_{70}N_6O_8$, masa exacta 822,5) *m/z*: 823,5 ($MH^+$) y 412,4 ($M,2H^+/2$, 100%), 6,84 min (89,1%, 210 nm).

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,79-8,78 (m, 2H); 8,09 (m, 2H); 7,30-7,21 (m, 5H); 4,80-4,80 (m, 1H), 4,36-0,87 (m, 58H).

**Ejemplo 5 - compuesto de referencia**

(S)-*N*-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((S)-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metil(piridin-4-ilmetil)amino)butanamido)butanamida), ácido trifluoroacético




**Ejemplo 5:** El compuesto 5 se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 3 a partir de la amina 1Y (50 mg, 0,08 mmoles, 1,00 equiv), el ácido 3F (25 mg, 0,11 mmoles, 1,48 equiv), DEPC (0,0174 ml, 1,5 equiv) y DIEA (0,0377 ml, 3 equiv) en DCM (3 ml). El producto bruto (80 mg) se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado

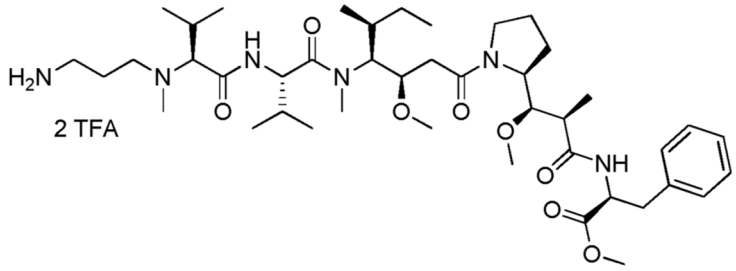
con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% de ACN por 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm), para producir 20 mg (27%) del compuesto 5 en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Eclipse Plus C8, 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; 40°C; 1,0 ml/min, 40% a 95% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) por 18 minutos); ESI ($C_{47}H_{71}N_7O_8S$, masa exacta 861,5) *m/z*: 862,5 ($MH^+$) y 431,9 ($M,2H^+/2$, 100%), 12,69 min (88,9%, 254 nm).

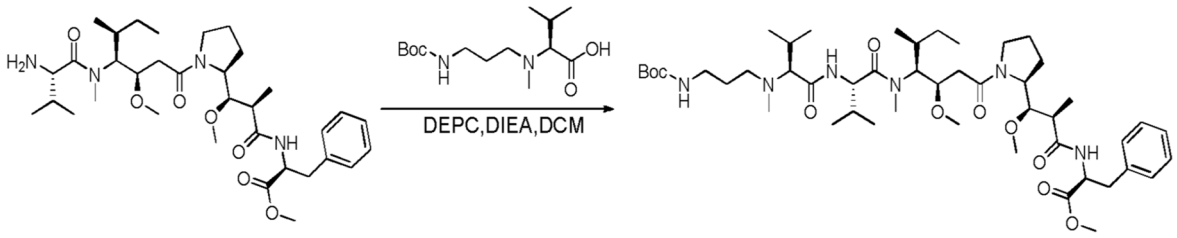
$^1$H NMR: 400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,78 (d, 2H, J = 6,8 Hz); 8,27-8,16 (m, 0,4H, NHCO intercambio incompleto); 8,08 (d, 2H, J = 6,4 Hz); 7,85-7,79 (m, 1H); 7,60-7,50 (m, 1H), 7,19-7,38 (m, 5H), 5,79-5,60 (m, 1H); 4,90-4,69 (m, 2H); 4,34-2,97 (m, 18H); 2,59-0,81 (m, 35H).

**Ejemplo 6**

metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-((3-aminopropil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*,3-dimetilbutanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato, ácido bis trifluoroacético




**Ejemplo 6A:** metil (2S)-2-[(2R)-2-[(R)-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-4-[(2S)-2-[(2S)-2-[(3-[[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]propil)(metil)amino]-3-metilbutanamido]-*N*,3-dimetilbutanamido]-3-metoxi-5-metilheptanoil]pirrolidin-2-il](metoxi)metil]propanamido]-3-fenilpropanoato




El compuesto 3D (157,5 mg, 0,25 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió a 0°C en una atmósfera inerte, en 3 ml de DCM en presencia de ácido carboxílico 1ZF (78,7 mg, 0,27 mmoles, 1,10 equiv), DEPC (46 µl) y DIEA (124 µl). La mezcla de reacción se agitó 2 horas a baja temperatura y a continuación se retiró el baño frío y la agitación continuó durante 4 horas. A continuación, se concentró bajo presión reducida para producir 200 mg del compuesto 6A en forma de un aceite bruto de color amarillo. Se utilizó como tal en la siguiente etapa.

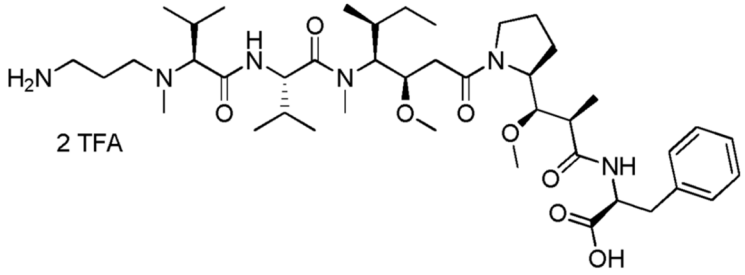
**Ejemplo 6:** El compuesto 6A (200 mg, 0,22 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en una atmósfera inerte a 0°C en 2 ml de DCM. Se añadió TFA (1 ml) gota a gota y el baño frío se retiró. La mezcla de reacción se agitó 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; detector UV Waters 2489 a 254 nm y 220 nm), para producir 60 mg (26%, rendimiento en 2 etapas) del compuesto 6 en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (Zorbax Eclipse Plus C8, 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; 1 ml/min, 40°C, de 30 a 80% de metanol en agua ($H_3PO_4$ al 0,1%) por 18 minutos); ESI ($C_{43}H_{74}N_6O_8$, masa exacta 802,56) *m/z*: 804 ($MH^+$); 11,50 min (91,5%, 210 nm).

$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,52 (d, 0,3H, NHCO intercambio incompleto); 8,25 (d, 0,5H, NHCO intercambio incompleto); 7,30-7,22 (m, 5H); 4,9-4,6 (m, 3H); 4,2-4,0 (m, 1H); 4,0-0,86 (m, 61H).

**Ejemplo 7**

Ácido (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-((3-aminopropil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*,3-dimetilbutanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoico, ácido bis trifluoroacético



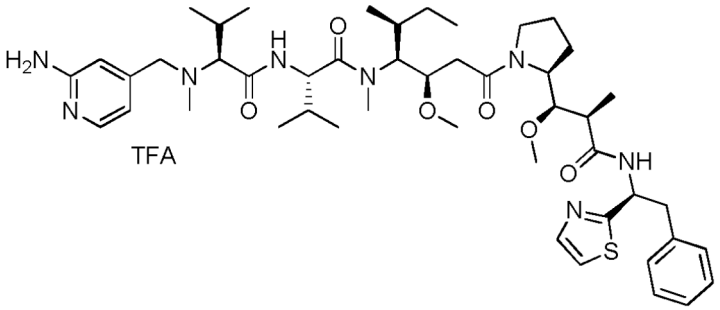

**Ejemplo 7:** El compuesto 6 (70 mg, 0,08 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en una mezcla de agua (5 ml), ACN (2,5 ml) y piperidina (5 ml). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente, a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% de ACN por 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2489 a 254 nm y 220 nm), para producir 14,6 mg (21%) del compuesto 7 en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 1,5 ml/min, 40°C, de 0 a 80% de metanol en agua (TFA al 0,05%) por 8 minutos); ESI ($C_{42}H_{72}N_6O_8$, masa exacta 788,54) *m/z*: 790 ($MH^+$), 5,71 min (96,83%, 210 nm).

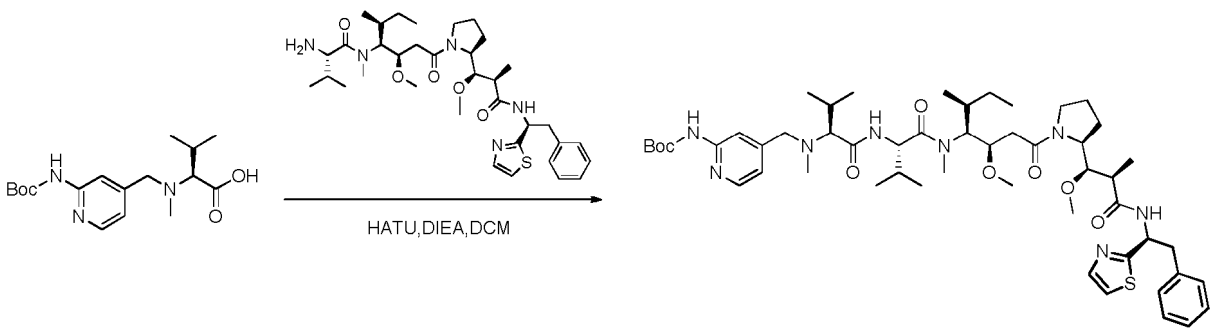
$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,42 (d, 0,3H, NHCO intercambio incompleto); 8,15 (d, 0,2H, NHCO intercambio incompleto); 7,31-7,21 (m, 5H); 4,9-4,6 (m, 3H); 4,25-4,0 (m, 1H); 4,0-0,86 (m, 59H).

**Ejemplo 8 - compuesto de referencia**

(S)-2-((S)-2-(((2-aminopiridin-4-il)metil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((S)-2-((IR,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetilbutanamida, ácido trifluoroacético




**Ejemplo 8A:** *terc*-butil (4-((3S,6S,9S,10R)-9-((S)-*sec*-butil)-3,6-diisopropil-10-(2-((S)-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2,8-dimetil-4,7-dioxo-11-oxa-2,5,8-triazadodecil)piridin-2-il)carbamato



El compuesto 8A se sintetizó de la misma manera que el compuesto 2J a partir de la amina 1Y (39 mg, 0,06 mmoles, 1,00 equiv), el ácido 2I (20 mg, 0,06 mmoles, 1,00 equiv), HATU (27 mg, 0,07 mmoles, 1,20 equiv) y DIEA (23,2 mg, 0,18 mmoles, 3,01 equiv) en DCM (3 ml). El producto bruto no se purificó.

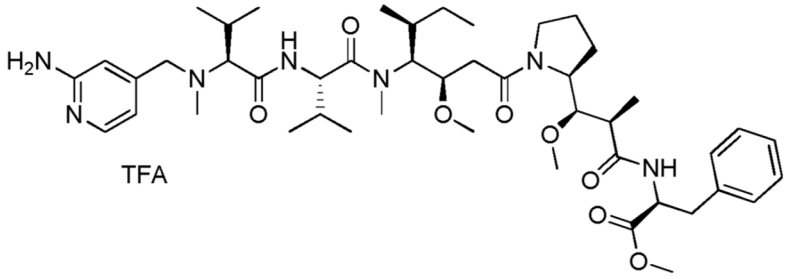
**Ejemplo 8:** El compuesto 8 se sintetizó de forma similar al compuesto 2 a partir del producto intermedio 8A (100 mg, 0,10 mmoles, 1,00 equiv). El producto bruto (100 mg) se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 18% a 31% de ACN durante 7 minutos y a continuación de 31% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2489 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 8 se obtuvo con un rendimiento del 8% (8 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Atlantis T3, 3 µm, 4,6 x 100 mm; 35°C; 1,8 ml/min, de 25% a 80% de ACN en agua (TFA al 0,05%) durante 7 minutos); ESI ($C_{47}H_{72}N_8O_6S$, masa exacta 876,5) *m/z*: 877,5 ($MH^+$) y 439,5 ($M,2H^+/2$, 100%), 4,87 min (95,1%, 254 nm).

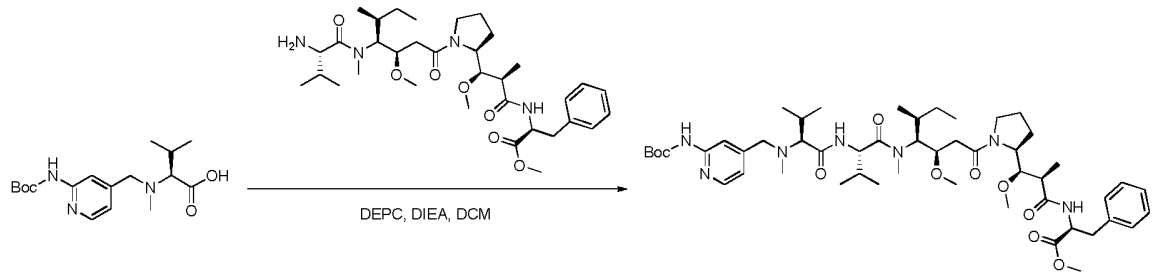
$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 7,83-7,78 (m, 2H); 7,56-7,52 (m, 1H); 7,34-7,17 (m, 5H); 6,64-6,62 (m, 2H); 5,77-5,61 (m, 1H); 4,86-4,68 (m, 2H); 4,25-4,05 (m, 1H); 3,87-2,83 (m, 17H); 2,56-0,84 (m, 37H).

**Ejemplo 9 - compuesto de referencia**

metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(((2-aminopiridin-4-il)metil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*,3-dimetilbutanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato, ácido trifluoroacético




**Ejemplo 9A:** metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piridin-4-il)metil)(metil)amino)-3-butanamido)-*N*,3-dimetilbutanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato




El compuesto 9A se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 3 a partir de la amina 3D (170 mg, 0,27 mmoles, 1,00 equiv), el ácido 2I (99,7 mg, 0,30 mmoles, 1,10 equiv), DEPC (0,049 ml, 1,05 equiv) y DIEA (0,133 ml, 3,00 equiv) en DCM (5 ml). El producto bruto se purificó sobre una columna de sílice con una mezcla de EtOAc y PE (1:1) para producir 200 mg (78%) del compuesto 9A en forma de un sólido de color amarillo pálido.

**Ejemplo 9:** El compuesto 9 se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 2 a partir del producto intermedio 9A (200 mg, 0,21 mmoles, 1,00 equiv) en DCM (4 ml) y TFA (2 ml). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 9 se obtuvo con un rendimiento del 10% (20 mg) en forma de un sólido de color blanco.

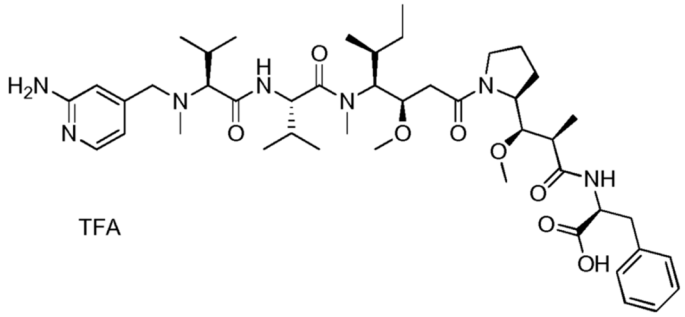
LC/MS/UV (columna Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,5 ml/min, de 10% a 95% de MeOH en

agua (TFA al 0,05%) durante 8 minutos); ESI ($C_{46}H_{73}N_7O_8$, masa exacta 851,6) *m/z*: 852,5 ($MH^+$) y 426,9 ($M,2H^+/2$, 100%), 6,92 min (92,7%, 254 nm).

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,51-8,45 (m, 0,5H, NH intercambio incompleto); 8,30-8,24 (m, 0,3H, NH intercambio incompleto); 8,17-8,07 (m, 0,8H, NH intercambio incompleto); 7,79-7,77 (m, 1H); 7,36-7,18 (m, 5H); 7,21-7,16 (m, 1H); 6,94-6,89 (m, 1H); 4,85-4,65 (m, 3H); 4,20-3,10 (m, 20H); 3,00-2,85 (m, 2H); 2,55-0,80 (m, 36H).

**Ejemplo 10 - compuesto de referencia**

Ácido (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(((2-aminopiridin-4-il)metil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*,3-dimetilbutanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoico, ácido trifluoroacético



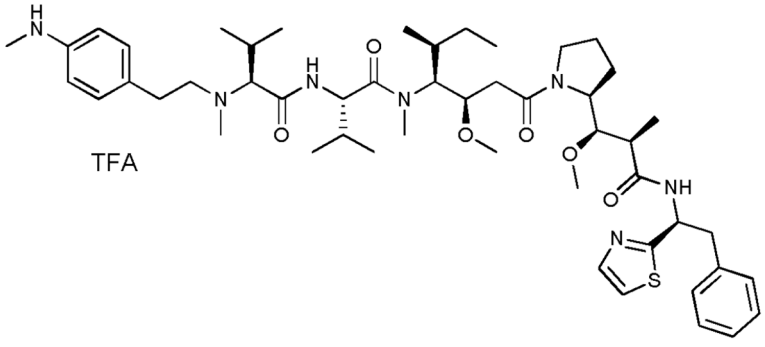

**Ejemplo 10:** El compuesto 9 (100 mg, 0,11 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en una mezcla de agua (5 ml), ACN (5 ml) y piperidina (2,5 ml). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm), para producir 32,2 mg (33%) del compuesto 10 en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,5 ml/min, de 10% a 95% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) durante 8 minutos); ESI ($C_{45}H_{71}N_7O_6$, masa exacta 837,5) *m/z*: 838,5 ($MH^+$) y 419,9 ($M,2H^+/2$, 100%), 6,81 min (97,7%, 220 nm).

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,41-8,32 (m, 0,3H, NH intercambio incompleto); 8,20-8,07 (m, 0,8H, NH intercambio incompleto); 7,82-7,75 (m, 1H); 7,36-7,158 (m, 5H); 7,12-7,03 (m, 1H); 6,94-6,88 (m, 1H); 4,85-4,66 (m, 3H); 4,20-3,10 (m, 16H); 3,00-2,85 (m, 2H); 2,57-0,80 (m, 37H).

**Ejemplo 11 - compuesto de referencia**

(S)-*N*-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((S)-2-((1R, 2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metil (4-(metilamino) fenetil)amino) butanamido) butanamida, ácido trifluoroacético

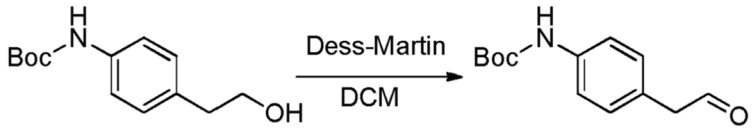



**Ejemplo 11A:** *terc*-butil *N*-[4-(2-hidroxietil)fenil] carbamato

El compuesto 11A se obtuvo con un rendimiento del 75% a continuación de la reacción a temperatura ambiente

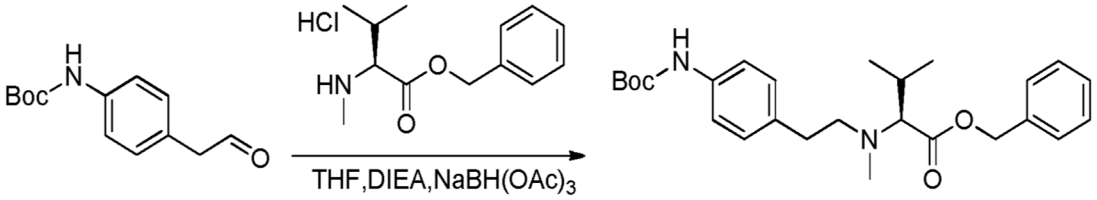
del 2-(4-aminofenil)etanol con $BOC_2O$ en THF.

**Ejemplo 11B:** *terc*-butil *N*-[4-(2-oxoetil)fenil]carbamato



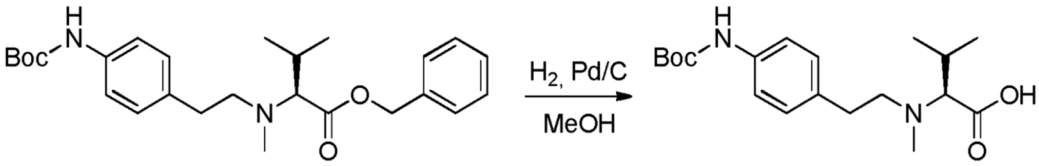

El compuesto 11A (2,5 g, 10,5 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en 25 ml de DCM y a continuación se enfrió a -78°C. Una solución de Dess-Martin periodinano (DMP, 6,71 g, 15,8 mmoles, 1,5 equiv) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota. El baño frío se retiró y la agitación continuó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con 60 ml de una mezcla 50/50 de solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado y solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$. La solución resultante se extrajo 3 veces con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/PE 1/15) para producir 1,0 g (40%) del compuesto 11B en forma de un sólido de color amarillo pálido.

**Ejemplo 11C:** bencil (2S)-2-[[2-(4-[[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]fenil)etil](metil)amino]-3-metilbutanoato.



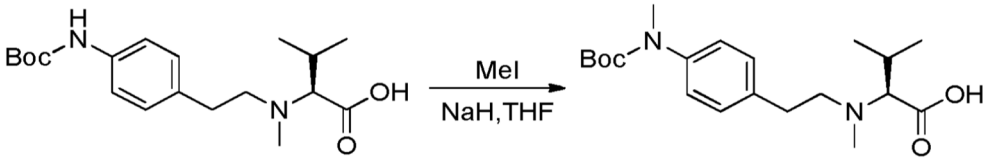

El compuesto 1ZC (3,5 g, 13,6 mmoles, 1,1 equiv) se disolvió en THF (30 ml) en presencia de DIEA (6,4 g, 49,7 mmoles, 4,0 equiv), aldehído 11B (2,9 g, 12,3 mmoles, 1,0 equiv) y triacetoxiborohidruro sódico (5,23 g, 49,7 mmoles, 2,0 equiv). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente, a continuación se neutralizó con 60 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. La solución resultante se extrajo 3 veces con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/PE 1:20) para producir 3,7 g (68%) del compuesto 11C en forma de un aceite de color amarillo.

**Ejemplo 11D:** Ácido (2S)-2-[[2-(4-[[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]fenil)etil](metil)amino]-3-metilbutanoico




El compuesto 11C (2 g, 4,5 mmoles, 1 equiv) se disolvió en 10 ml de metanol en presencia de Pd/C (2 g) y se hidrogenó durante 2 horas a temperatura y presión normal. El medio de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 1,2 g (75%) del compuesto 11D en forma de un aceite de color amarillo.

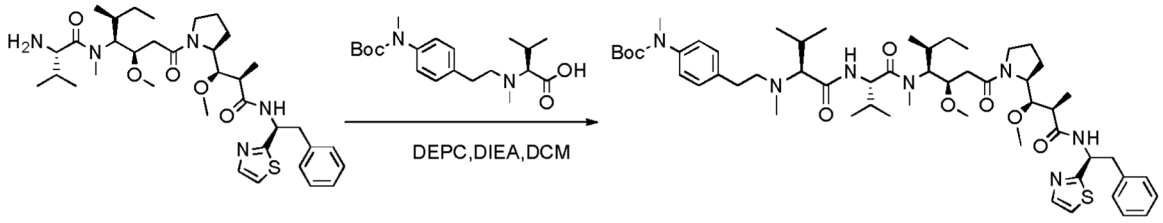
**Ejemplo 11E:** Ácido (2S)-2-[[2-(4-[[(*terc*-butoxi)carbonil](metil)amino]fenil)etil](metil)amino]-3-metilbutanoico




El compuesto 11D (1,2 g, 3,4 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en una atmósfera inerte en THF (20 ml). El medio de reacción se enfrió con un baño de hielo a continuación de lo cual se añadió NaH (60% en aceite, 549 mg, 13,7 mmoles, 4,0 equiv) en porciones, seguido de yodometano (4,9 g, 34 mmoles, 10 equiv). La reacción se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente, a continuación se neutralizó con agua y se lavó con

100 ml de EtOAc. El pH de la solución acuosa se ajustó a 6-7 con HCl 1N. Esta solución acuosa se extrajo 3 veces con 100 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir 800 mg (64%) del compuesto 11E en forma de un sólido de color amarillo.

**Ejemplo 11F:** *terc*-butil *N*-[4-(2-[[(1S)-1-[[(1S)-1-[[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(IR,2R)-1-metoxi-2-metil-2-[[(1S)-2-fenil-1-(l,3-tiazol-2-il)etil]carbamoil]etil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il](metil)carbamoil]-2-metilpropil]carbamoil]-2-metilpropil](metil)amino]etil)fenil]-*N*-metilcarbamato




El compuesto 11F se preparó de manera similar al compuesto 6A a partir de la amina 1Y (150 mg, 0,22 mmoles, 1,2 equiv) y el ácido 11E (70 mg, 0,19 mmoles, 1,0 equiv). A continuación de la purificación sobre gel de sílice (EtOAc/PE 1:1) se obtuvieron 100 mg (52%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido.

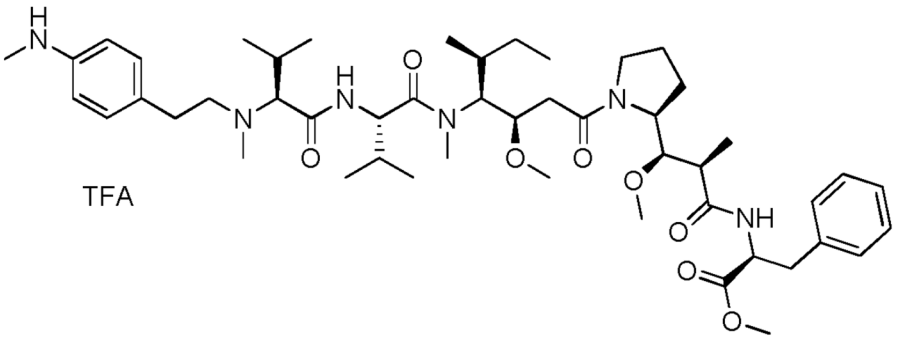
**Ejemplo 11:** El compuesto 11 se preparó de la misma manera que para el compuesto 1 a partir del producto intermedio 11F (100 mg, 0,1 mmoles). El residuo se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% de ACN por 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; detector UV Waters 2489 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 11 se obtuvo con un rendimiento del 39% (39,7 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (Eclipse Plus C8, 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; 1 ml/min, 40°C, de 50 a 95% de metanol en agua (TFA al 0,05%) durante 18 minutos); ESI ($C_{50}H_{77}N_7O_6S$, masa exacta 903,57) *m/z*: 904,5 ($MH^+$), 7,53 min (93,68%, 254 nm).

$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,84 (d, 0,5H, NHCO intercambio incompleto); 8,7-8,5 (m, 0,9H, NHCO intercambio incompleto); 7,76-7,73 (m, 1H); 7,55-7,4 (m, 1H); 7,28-7,22 (m, 7H); 7,08-7,05 (m, 2H); 5,51-5,72 (m, 1H); 4,9-4,80 (m, 2H); 4,3-0,7 (m, 60H).

**Ejemplo 12 - compuesto de referencia**

metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-*N*,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metil(4-(metilamino)fenetil)amino)butanamido)butanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato, ácido trifluoroacético




**Ejemplo 12:** De la misma manera que para las fases finales en la síntesis del compuesto 1, el compuesto 12 se preparó en dos etapas a partir de la amina 3D (118 mg, 0,19 mmoles) y el ácido 11E (82 mg, 0,22 mmoles). El residuo final se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2489 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 12 se obtuvo con un rendimiento del 7% (13,7 mg) en forma de un sólido de color blanco.

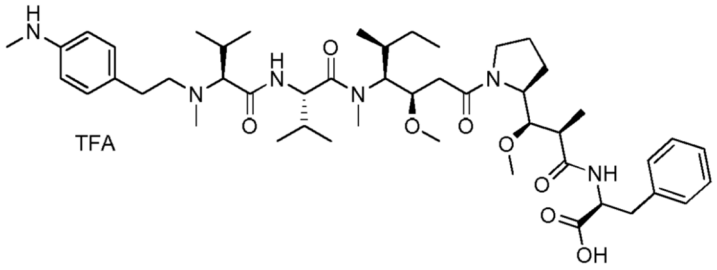
LC/MS/UV (Eclipse Plus C8, 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; 1 ml/min, 40°C, de 40 a 95% de metanol en agua (TFA al

0,05%) durante 18 minutos); ESI ($C_{49}H_{78}N_6O_8$, masa exacta 878,59) *m/z*: 879,7 ($MH^+$), 10,07 min (90,6%, 254 nm).

$^1$H: NMR (300 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 7,40 (se, 2H); 7,38-7,22 (m, 7H); 4,95-4,7 (m, 3H); 4,2-4,0 (m, 1H); 3,9-0,86 (m, 62H).

**Ejemplo 13 - compuesto de referencia**

Ácido (S)-2-((2R, 3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-*N*,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metil (4-(metilamino) fenetil)amino) butanamido) butanamido)-3-metoxi-5-metil heptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoico, ácido trifluoroacético



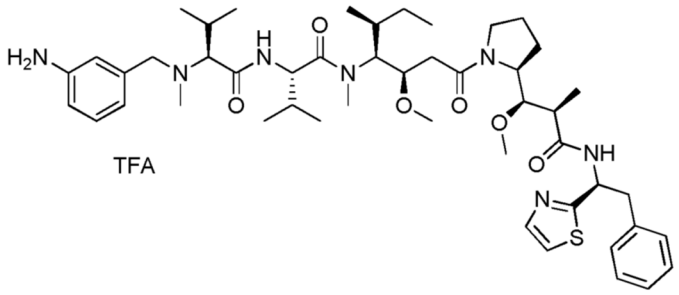

**Ejemplo 13:** El compuesto 13 se preparó de la misma manera que para el compuesto 7 a partir del compuesto 12 (100 mg, 0,10 mmoles). El residuo se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; detector UV Waters 2489 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 13 se obtuvo con un rendimiento del 20% (20 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 1,5 ml/min, 40°C, de 10 a 95% de metanol en agua (TFA al 0,05%) durante 8 minutos); ESI ($C_{48}H_{76}N_6O_8$, masa exacta 864,57) *m/z*: 865,6 ($MH^+$), 6,05 min (90,9%, 210 nm).

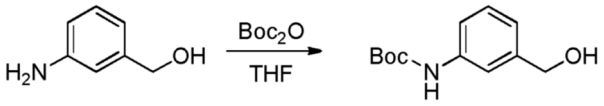
$^1$H NMR: (300 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 7,32-7,19 (m, 9H); 4,9-4,65 (m, 3H); 4,2-4,0 (m, 1H); 3,9 a 0,86 (m, 59H).

**Ejemplo 14 - compuesto de referencia**

(S)-2-((S)-2-((3-aminobencil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((S)-2-((lR,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetilbutanamida, ácido trifluoroacético



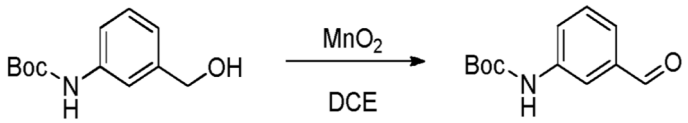

**Ejemplo 14A:** *terc*-butil (3-(hidroximetil)fenil)carbamato




(3-aminofenil)metanol (3 g, 24,36 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en THF (60 ml) a continuación de lo cual se añadió di-*terc*-butil dicarbonato (6,38 g, 29,23 mmoles, 1,20 equiv). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se diluyó la reacción mediante la adición de 200 ml de agua. El producto se extrajo 3 veces con 100 ml de AcOEt y las fases orgánicas se recombinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto bruto (13,85 g

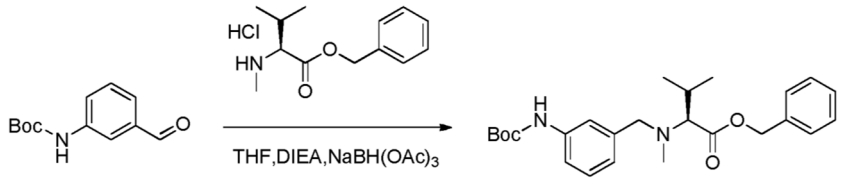
del compuesto 14A) en forma de un aceite de color amarillo.

**Ejemplo 14B:** *terc*-butil(3-formilfenil)carbamato



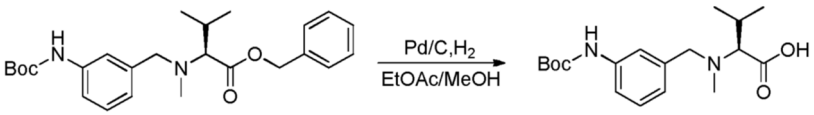

El compuesto 14A (13,8 g, 61,81 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en DCE (400 ml) y a continuación se añadió $MnO_2$ (54 g, 621,14 mmoles, 10,05 equiv). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 días a continuación de lo cual los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de EtOAc y PE (1:30) para producir 3 g (22%) del compuesto 14B en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 14C:** bencil (S)-2-((3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)bencil)(metil)amino)-3-metilbutanoato



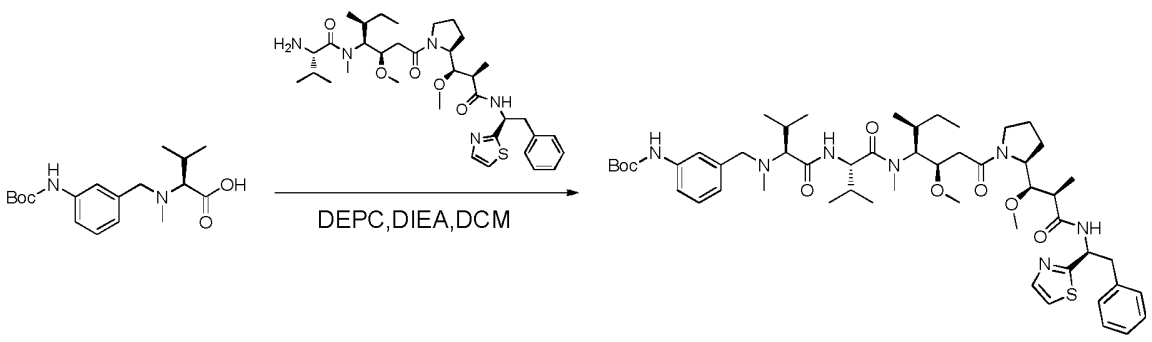

El compuesto 14B (1 g, 4,52 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en 20 ml de THF en presencia del compuesto 1ZC (1,16 g, 4,50 mmoles, 1,00 equiv), DIEA (3 ml) y $NaBH(OAc)_3$ (1,92 g, 9,06 mmoles, 2,01 equiv). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se neutralizó con 100 ml de agua y se extrajo 3 veces con 50 ml de AcOEt. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de EtOAc y PE (1:50) para producir 1,9 g (99%) del compuesto 14C en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 14D:** Ácido (S)-2-((3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)bencil)(metil)amino)-3-metilbutanoico




El compuesto 14C (1 g, 2,34 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en 30 ml de AcOEt y 4 ml de metanol en presencia de Pd/C (400 mg) y se hidrogenó durante 1 hora a temperatura ambiente y presión atmosférica. El medio de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 680 mg (86%) del compuesto 14D en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 14E:** *terc*-butil (3-((3S,6S,9S,10R)-9-((S)-*sec*-butil)-3,6-diisopropil-10-(2-((S)-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2,8-dimetil-4,7-dioxo-11-oxa-2,5,8-triazadodecil)fenil)carbamato




El compuesto 14E se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 3 a partir de la amina 1Y (100 mg, 0,15 mmoles, 1,00 equiv), el ácido 14D (102,27 mg, 0,30 mmoles, 2,00 equiv), DEPC (0,053 ml) y DIEA (0,046 ml) en DCM (3 ml). El producto bruto (80 mg) se purificó en una columna de sílice con una mezcla de EtOAc y PE (1:1)

para producir 100 mg (67%) del compuesto 14E en forma de un sólido de color amarillo pálido.

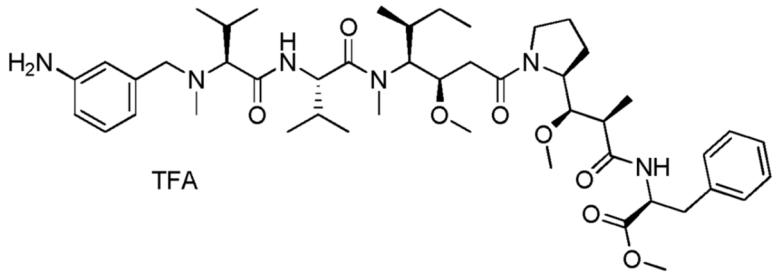
**Ejemplo 14:** El compuesto 14 se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 2 a partir del producto intermedio 14E (100 mg, 0,10 mmoles, 1,00 equiv). El producto bruto (80 mg) se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 14 se obtuvo con un rendimiento del 10% (10 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Eclipse Plus C8, 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; 40°C; 1,0 ml/min, de 40% a 95% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) por 18 minutos); ESI ($C_{48}H_{73}N_7O_6S$, masa exacta 875,5) *m/z*: 876,5 ($MH^+$) y 438,9 ($M,2H^+/2$, 100%), 11,35 min (95,6%, 210 nm).

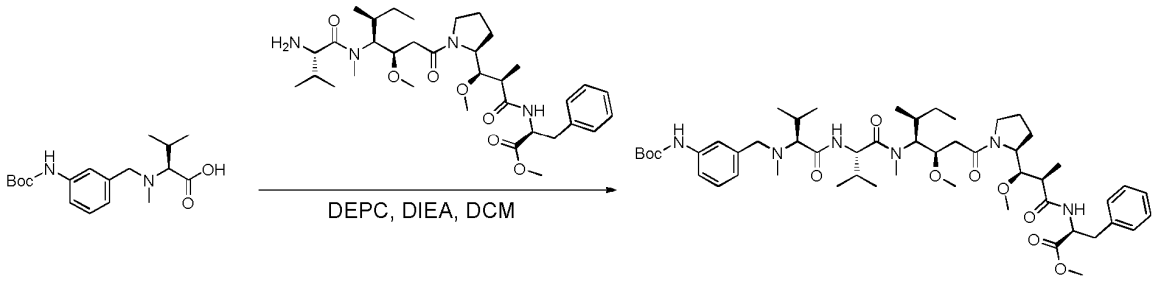
$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,92-8,86 (m, 0,4H, NH intercambio incompleto); 8,70-8,54 (m, 0,6H, NH intercambio incompleto); 7,88-7,78 (m, 1H); 7,60-7,50 (m, 1H); 7,45-6,97 (m, 9H); 5,80-5,65 (m, 1H); 4,85-4,70 (m, 1H); 4,40-0,80 (m, 56H).

**Ejemplo 15 - compuesto de referencia**

metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-((3-aminobencil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*,3-dimetilbutanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato, ácido trifluoroacético




**Ejemplo 15A:** metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R, 4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-((3-((*terc*-butoxicarbonil) amino) bencil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*,3-dimetil-butan-amido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato



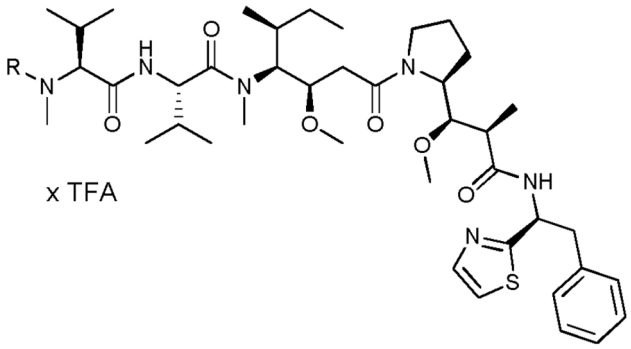

El compuesto 15A se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 3 a partir de la amina 3D (200 mg, 0,32 mmoles, 1,00 equiv), el ácido 14D (212,6 mg, 0,63 mmoles, 2,00 equiv), DEPC (0,1103 ml) y DIEA (0,157 ml, 3,00 equiv) en DCM (5 ml). El producto bruto se purificó sobre una columna de sílice con una mezcla de EtOAc y PE (1:1) para producir 200 mg (67%) del compuesto 15A en forma de un sólido de color amarillo.

**Ejemplo 15:** El compuesto 15 se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 2 a partir del producto intermedio 15A (200 mg, 0,21 mmoles, 1,00 equiv). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18I OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 15 se obtuvo con un rendimiento del 19% (38,6 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,5 ml/min, de 10% a 95% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) durante 8 minutos); ESI ($C_{47}H_{74}N_6O_8$, masa exacta 850,5) *m/z*: 851,5 ($MH^+$) y 426,4 ($M,2H^+/2$, 100%), 6,61 min (91,1%, 210 nm).

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 7,53 (m, 1H); 7,35-7,18 (m, 8H); 4,88-4,79 (m, 2H); 4,42-4,00 (m, 3H); 3,93-2,71 (m, 22H); 2,61-0,81 (m, 33H).

**Ejemplos 16 a 20**




Los compuestos 16 a 20 se prepararon de la misma manera que para el compuesto 1, a partir de las aminas 1Y y 1ZC y los aldehídos correspondientes.

El *terc*-butilo (4-oxobutil)carbamato, que participa en la preparación del compuesto 16, se preparó como para el compuesto 1ZE en 2 etapas a partir de la 4,4-dietoxibutan-1-amina.

El *terc*-butil-*N*-metil-*N*-(2-oxoetil)carbamato involucrado en la preparación del compuesto 17 era comercial.

El 2-(2-((*terc*-butildimetilsilil) oxi)etoxi) acetaldehído, involucrado en la preparación del compuesto 18, se preparó en 2 etapas como se expone a continuación:

Se disolvió 2-(2-hidroxietoxi)etan-1-ol (7 g, 66 mmoles, 9,9 equiv) en una atmósfera inerte en piridina (10 ml) en presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 80 mg, 0,65 mmoles, 0,1 equiv). La solución se enfrió a 0°C y a continuación se añadió TBDMSCl (1 g, 6,6 mmoles, 1,0 equiv) en porciones. La mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con 100 ml de EtOAc y se lavó sucesivamente dos veces con 100 ml de HCl 1N y dos veces con solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 1,3 g (88%) de 2-[2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etoxi]etan-1-ol en forma de un aceite incoloro.

El cloruro de oxalilo (760 mg, 6 mmoles, 1,3 equiv) se disolvió en una atmósfera inerte en DCM (40 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota dimetilsulfóxido (DMSO, 1,07 g, 13,7 mmoles, 3 equiv) diluido en DCM (5 ml). a continuación de un tiempo de agitación de 30 minutos a baja temperatura, se le añadió 2-[2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etoxi]etan-1-ol (1 g, 4,5 mmoles, 1,0 equiv) disuelto en 5 ml de DCM. La agitación continuó durante 1 hora a baja temperatura antes de añadir TEA (2,78 g, 27 mmoles, 6 equiv). La mezcla de reacción se agitó 15 minutos a -78°C y durante la noche a temperatura ambiente antes de ser neutralizada con 100 ml de agua. A continuación, se extrajo 3 veces con 100 ml de DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/PE 1:20) y produjo 0,8 g (80%) de 2-[2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etoxi]acetaldehído en forma de un aceite incoloro.

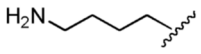
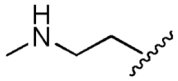
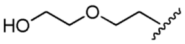
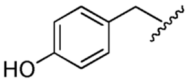
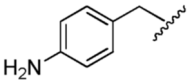
El carbonato de *terc*-butil 4-formilfenilo involucrado en la preparación del compuesto 19 se preparó en una sola etapa de la siguiente manera: 4-hidroxibenzaldehído (2,5 g, 20,5 mmoles, 1,0 equiv) se disolvió en una atmósfera inerte en THF (20 ml) en la presencia de 18-corona-6 (0,25 g) y carbonato de potasio (5 g). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y a continuación se añadió el dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,8 g, 26,58 mmoles, 1,30 equiv). La agitación continuó durante 1 hora a baja temperatura, a continuación de lo cual la reacción se neutralizó con 30 ml de agua. La solución resultante se extrajo tres veces con 200 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/PE 1:10) y produjo 4,2 g (92%) de carbonato de *terc*-butil 4-formilfenilo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

El 4-nitrobenzaldehído involucrado en la preparación del compuesto 20 era comercial.

La síntesis del compuesto 18 fue completado por la desprotección del alcohol sililado. Esto se realizó como sigue: (S)-*N*-((S)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((IR,2R)-3-(((1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)(metil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-11-isopropil-2,2,3,3,10-pentametil-4,7-dioxa-10-aza-3-siladodecan-12-amida (40 mg, 0,04 mmoles, 1,0 equiv) se disolvió en una atmósfera inerte en THF (10 ml) en presencia de TBAF (2 mg, 0,09 mmoles, 2 equiv) y se agitó 4 horas a

temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con 50 ml de agua, a continuación se extrajo tres veces con 50 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto 18 en el estado bruto.

La síntesis del compuesto 20 se completó mediante la reducción del grupo nitro. Esto se realizó como sigue: (2S)-*N*-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(IR,2R)-2-[[(1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il]carbamoil]-1 metoxi-2-metiletil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-*N*,3-dimetil-2-[(2S)-3-metil-2-[metil[(4-nitrofenil)metil]amino]butanamido]butanamida (40 mg, 0,05 mmoles, 1,0 equiv) se disolvió en 15 ml de etanol. Se añadió cloruro de estaño dihidratado (II) (317 mg, 1,4 mmoles, 30 equiv) y la solución se dejó bajo agitación durante 3 días a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con 50 ml de agua, a continuación se extrajo tres veces con 50 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto 20 en estado bruto.

| No | Nombre | x | R | Pureza* | Cantidad |
|---|---|---|---|---|---|
| **16** | (S)-2-((S)-2-((4-aminobutil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((S)-2-((IR,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2 2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetilbutanamida, bis ácido trifluoroacético | 2 |  | 94,9% | 11,5 mg |
| **17** | (S)-*N*-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((S)-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metil(2-(metilamino)etil)amino)butanamido)butanamida, bis ácido trifluoroacético | 2 |  | 99,6% | 65,5 mg |
| **18** | (S)-2-((S)-2-((2-(2-hidroxietoxi)etil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((S)-2-((IR,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin- 1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetilbutanamida,ácido trifluoroacético | 1 |  | 94,5% | 46,4 mg |
| **19**[a] | (S)-2-((S)-2-((4-hidroxibencil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((S)-2-((IR,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetilbutanamida,ácido trifluoroacético | 1 |  | 93,2% | 21,6 mg |
| **20**[a] | (S)-2-((S)-2-((4-aminobencil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((S)-2-((IR,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetilbutanamida,ácido trifluoroacético | 1 |  | 96,7% | 21,1 mg |

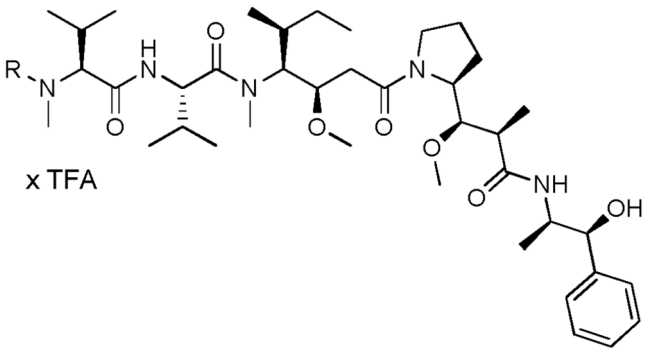
[a] Compuestos de referencia

* Los compuestos se purificaron por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2489 a 254 nm y 220 nm), para producir las sales de TFA correspondiente en forma de sólidos de color blanco.

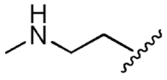
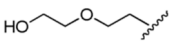
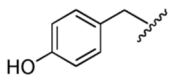
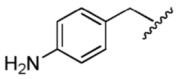
Caracterización de los productos finales: Compuesto 16 LC/MS/UV (Eclipse Plus C8, 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; 1 ml/min, 40°C, de 5 a 95% de metanol en agua (TFA al 0,05%) por 18 minutos); ESI: ($C_{45}H_{75}N_7O_6S$, masa exacta 841,55) *m/z* 842,5 ($MH^+$), 421,9 (100%, ($M,2H^+$)/2); UV: 14,02 min (94,9%, 210 nm). $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,55-8,2 (m, 0,8H, NHCO intercambio incompleto); 8,0 (0,55H, NHCO intercambio incompleto); 7,70 (d, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,21-7,15 (m, 5H); 5,65-5,45 (m, 1H); 4,8-4,5 (m, 2H); 4,15-3,9 (m, 2H); 3,8-0,6 (m, 59H). Compuesto 17 LC/MS/UV ESI: ($C_{44}H_{73}N_7O_6S$, masa exacta 827,53) *m/z* 828 ($MH^+$), 415 [100%, ($M,2H^+$)/2]; UV: RT = 6,72 min (99,6%, 254 nm) $^1$H NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 7,82-7,80 (m, 1H); 7,56-7,54 (m, 1H); 7,35-7,20 (m, 5H); 5,8-5,55 (m, 1H); 4,85-4,6 (m, 1H); 4,25-4,05 (m, 1H); 3,95-0,8 (m, 60H). Compuesto 18 LC/MS/UV (Atlantis T3, 3 µm, 4,6 x 100 mm; 1,2 ml/min, 40°C, de 5 a 95% de metanol en agua (TFA al 0,05%) por 7 minutos) i; ESI: ($C_{45}H_{74}N_6O_8S$, masa exacta 858,53) *m/z* 859 ($MH^+$), 881 ($MNa^+$), 430 (100%, ($M,2H^+$)/2); UV: 4,85 min (96,8%, 220 nm). $^1$H NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,75-8,55 (m, 0,5H, NHCO intercambio incompleto); 7,85-7,80 (m, 1H); 7,6-7,5 (m, 1H); 7,40-7,15

(m, 5H); 5,8-5,6 (m, 1H); 4,8-4,55 (m, 2H); 4,15-4,0 (m, 1H); 4,0-0,8 (m, 60H). Compuesto 19 LC/MS/UV ESI: ($C_{48}H_{72}N_6O_7S$, masa exacta 876,52) *m/z* 877 ($MH^+$), 439 [100%, ($M,2H^+$)/2]; UV: RT = 1,76 min (93,2%, 220 nm). Compuesto 20 $^1$H NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 7,85-7,80 (m, 1H); 7,6-7,5 (m, 1H); 7,4-7,15 (m, 5H); 7,1-7,05 (m, 2H); 6,73-6,70 (m, 2H); 5,8-5,55 (m, 1H); 5,0-4,7 (m, 2H); 04,25-4,05 (m, 1H); 4,0-0,8 (m, 54H). LC/MS/UV ESI: ($C_{48}H_{73}N_7O_7S$, masa exacta 875,53) *m/z* 876 ($MH^+$), 439 [75%, ($M,2H^+$)/2]; UV: RT = 4,83 min (96,8%, 254 nm). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 7,85-7,80 (m, 1H); 7,6-7,5 (m, 1H); 7,4-7,1 (m, 7H); 6,76-6,72 (m, 2H); 5,8-5,55 (m, 1H); 4,9-4,65 (m, 2H); 4,25-4,05 (m, 1H); 4,0-0,8 (m, 54H).

**Ejemplos 21 a 24**




Los compuestos 21 a 24 se prepararon de la misma manera que para los compuestos 17 a 20, reemplazando a la amina 1Y por la amina 2D.

| No | Nombre | x | R | Pureza* | Cantidad |
|---|---|---|---|---|---|
| **21** | (S)-*N*-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((IR,2R)-3-(((1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-l-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metil(2-(metilamino)etil)amino)butanamido)butanamida, bis ácido trifluoroacético | 2 |  | 97,5% | 24,4 mg |
| **22** | (S)-*N*-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((IR,2R)-3-(((1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-3- metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-2-((S)-2-((2-(2-hidroxietoxi)etil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*,3-dimetilbutanamida, ácido trifluoroacético | 1 |  | 95,5% | 26,1 mg |
| **23[a]** | (S)-*N*-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((IR,2R)-3-(((1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-2-((S)-2-((4-hidroxibencil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*,3-dimetilbutanamida, ácido trifluoroacético | 1 |  | 98,5% | 5,8 mg |
| **24[a]** | (S)-2-((S)-2-((4-aminobencil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((IR,2R)-3-(((1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetilbutanamida, ácido trifluoroacético | 1 |  | 99,1% | 6,9 mg |

[a] Compuestos de referencia

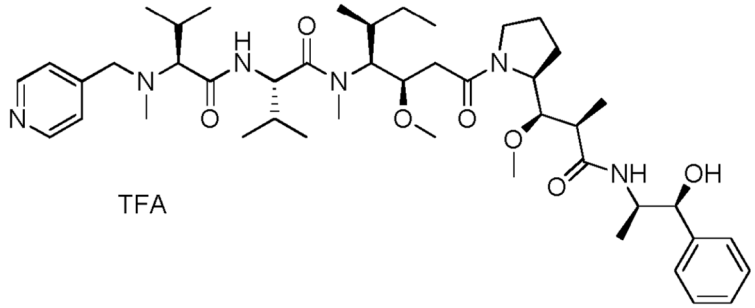
* Los compuestos se purificaron por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% de ACN por 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2489 a 254 nm y 220 nm), para producir las sales de TFA correspondiente en forma de sólidos de color blanco.

Caracterización de los productos finales: Compuesto 21 LC/MS/UV (ESI) ($C_{42}H_{74}N_6O_7$, masa exacta 774,56) *m/z* 775 ($MH^+$), 797 ($MNa^+$), 388 (100%, ($M,2H^+$)/2); UV: 3,14 min (97,6%, 215 nm). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,05-7,7 (m, 0,8H, NHCO intercambio incompleto); 7,45-7,15 (m, 5H); 4,9-4,45 (m, 2H); 4,35-4,00 (m, 2H); 3,95-0,8 (m, 61H). Compuesto 22 LC/MS/UV (ESI) ($C_{43}H_{75}N_5O_9$, masa exacta 805,56) *m/z* 806

($MH^+$), 828 ($MNa^+$), 404 (100%, ($M,2H^+$)/2); UV: 4,47 min (95,6%, 215 nm). $^1H$ NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,1-7,7 (m, 0,4H, NHCO intercambio incompleto); 7,45-7,15 (m, 5H); 4,9-4,5 (m, 3H); 4,4-4,05 (m, 2H); 4,05-0,8 (m, 61H). Compuesto 23 LC/MS/UV (ESI) ($C_{46}H_{73}N_5O_8$, masa exacta 823,55) *m/z* 824 ($MH^+$), 846 ($MNa^+$), 413 (100%, ($M,2H^+$)/2); UV: 4,76 min (98,5%, 215 nm). $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 7,5-7,2 (m, 5H); 7,9-7,75 (m, 2H); 5,5-5,3 (m, 1H); 4,9-4,6 (m, 2H); 4,55-4,15 (m, 4H); 4,0-0,8 (m, 55H). Compuesto 24 LC/MS/UV (ESI) ($C_{46}H_{74}N_6O_7$, masa exacta 822,56) *m/z* 823 ($MH^+$), 845 ($MNa^+$), 861 ($MK^+$); UV: 3,68 min (99,15%, 254 nm). $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,0-7,7 (m, 0,5H, NHCO intercambio incompleto); 7,5-7,0 (m, 7H); 6,75-6,65 (m, 2H); 4,85-4,5 (m, 2H); 4,4-4,05 (m, 2H); 4,0-0,8 (m, 56H).

**Ejemplo 25- compuesto de referencia**

(S)-*N*-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((IR,2R)-3-(((1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metil(piridin-4-ilmetil)amino)butanamido)butanamida, ácido trifluoroacético



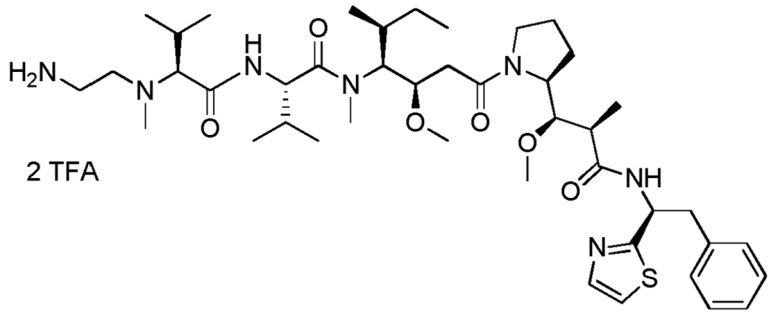

**Ejemplo 25:** El compuesto 25 se preparó de la misma manera que para el compuesto 3 a partir de la amina 2D (50 mg, 0,08 mmoles, 0,67 equiv), el ácido 3F (27,56 mg, 0,12 mmoles, 1,00 equiv), DEPC (0,0189 ml) y DIEA (0,041 ml) en DCM (3 ml). a continuación de la evaporación hasta sequedad, el producto bruto (80 mg) se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con 0,05% de TFA; gradiente de 20% a 40% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 25 se obtuvo con un rendimiento del 17% (20 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Waters XBridge Shield RP18, 3,5 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,0 ml/min, 50% a 85% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) durante 13 minutos y a continuación a 85% de MeOH por 5 minutos) ESI ($C_{45}H_{72}N_6O_7$, masa exacta 808,6) *m/z*: 809,5 ($MH^+$) y 405,4 ($M,2H^+$/2, 100%), 10,60 min (87,0%, 210 nm).

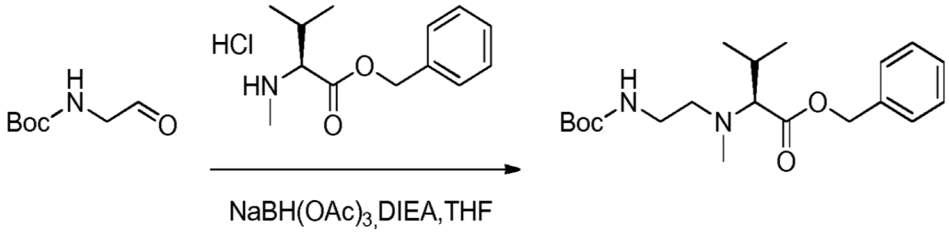
$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,79 (s, 2H); 8,26-8,14 (m, 0,6H, NH intercambio incompleto); (8,12-8,00 (m, 2H); 7,50-7,20 (m, 5H); 4,85-4,52 (m, 3H); 4,37-4,02 (m, 3H); 4,00-3,40 (m, 10H); 3,25-2,95 (m, 3H); 2,63-0,80 (m, 41H).

**Ejemplo 26**

(S)-2-((S)-2-((2-aminoetil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((S)-2-((IR,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetilbutanamida, ácido bis trifluoroacético

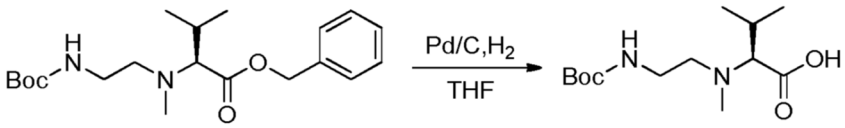


**Ejemplo 26A:** bencil (S)-2-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)(metil)amino)-3-metilbutanoato



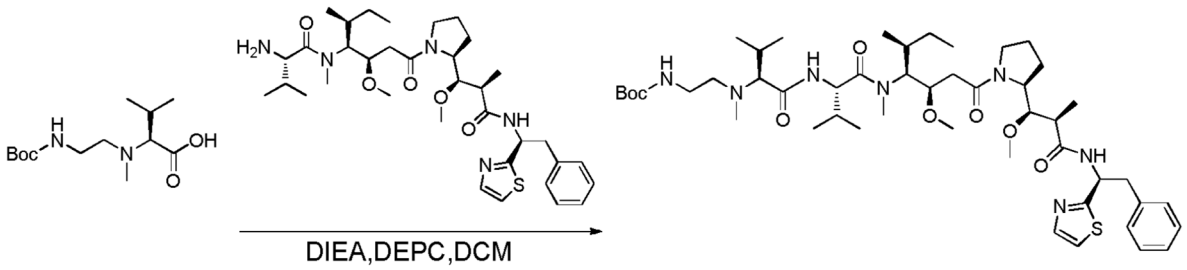

El compuesto 26A se preparó de la misma manera que para el compuesto 2H a partir de la amina 1ZC (1,3 g, 5,04 mmoles, 1,00 equiv), *terc*-butil (2-oxoetil)carbamato (800 mg, 5,03 mmoles, 1,00 equiv), DIEA (3,52 g, 27,24 mmoles, 5,42 equiv) y $NaBH(OAc)_3$ (2,25 g, 10,62 mmoles, 2,11 equiv) en THF (25 ml). La mezcla se dejó bajo agitación durante la noche y se neutralizó con 50 ml de agua. El residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de EtOAc y PE (10:1) para producir 0,6 g (33%) del compuesto 26A en forma de un aceite incoloro.

**Ejemplo 26B:** Ácido (S)-2-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)(metil)amino)-3-metilbutanoico




El compuesto 26A (600 mg, 1,65 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en 40 ml de THF en presencia de Pd/C (300 mg) y se hidrogenó durante 1 hora a temperatura ambiente y presión atmosférica. El medio de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de EtOAc y MeOH para producir 0,4 g (89%) del compuesto 26B en forma de un aceite incoloro.

**Ejemplo 26C:** *terc*-butil ((3R,4S,7S,10S)-4-((S)-*sec*-butil)-7,10-diisopropil-3-(2-((S)-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5,11-dimetil-6,9-dioxo-2-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-il)carbamato




El compuesto 26C se preparó de la misma manera que para el compuesto 3 a partir de la amina 1Y (70 mg, 0,11 mmoles, 1,00 equiv), el ácido 26B (58,4 mg, 0,21 mmoles, 2,00 equiv), DEPC (0,032 ml) y DIEA (0,053 ml) en DCM (3 ml). A continuación de la evaporación hasta sequedad, se obtuvo el compuesto 26C en forma de un aceite de color amarillo (100 mg).

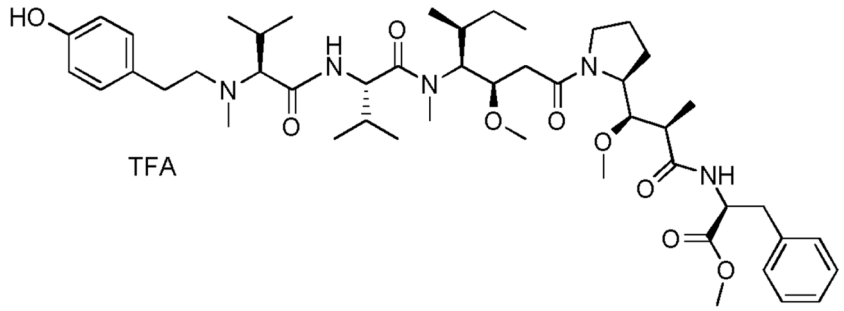
**Ejemplo 26:** El compuesto 26 se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 2 a partir del producto intermedio 26C (100 mg, 0,11 mmoles, 1,00 equiv) en DCM (3 ml) y TFA (1,5 ml). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Pre- HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 45% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 26 se obtuvo con un rendimiento del 38% (38,1 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; l,0 ml/min, de 5% a 95% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) por 18 minutos); ESI ($C_{43}H_{71}N_7O_6S$, masa exacta 813,52) *m/z*: 814,5 ($MH^+$) y 407,9 ($M,2H^+/2$, 100%), 15,78 min (91,2%, 210 nm).

$^1H$ NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,90-8,82 (m, 0,5H, NH intercambio incompleto); 8,71-8,65 (m, 0,3H, NH intercambio incompleto); (7,85-7,77 (m, 1H); 7,60-7,49 (m, 1H); 7,37-7,15 (m, 5H); 5,78-5,55 (m, 1H); 4,82-4,62 (m, 1,6H); 4,32-3,83 (m, 3,6H); 3,75-3,35 (m, 7,4H); 3,30-2,60 (m, 13H); 2,58-0,80 (m, 42H).

**Ejemplo 27 - compuesto de referencia**

metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-((4-hidroxifenetil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*,3-dimetilbutanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato, ácido trifluoroacético



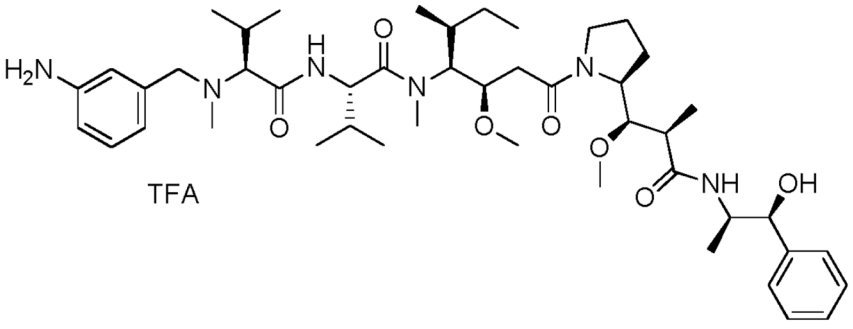

**Ejemplo 27:** El compuesto 27 se preparó de la misma manera que para el compuesto 3 a partir de la amina 3D (70 mg, 0,11 mmoles, 1,00 equiv), el ácido 49C (55,5 mg, 0,22 mmoles, 2,00 equiv), DEPC (0,034 ml, 2,00 equiv) y DIEA (0,055 ml, 3,00 equiv) en DCM (3 ml). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Pre- HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 45% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 27 se obtuvo con un rendimiento del 3% (2,9 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Eclipse Plus C8, 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; 40°C; 1,5 ml/min, de 10% a 95% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) por 8 minutos); ESI ($C_{48}H_{75}N_5O_9$, masa exacta 866,56) *m/z*: 866,5 ($MH^+$) y 433,9 ($M,2H^+/2$, 100%), 6,61 min (89,1%, 210 nm).

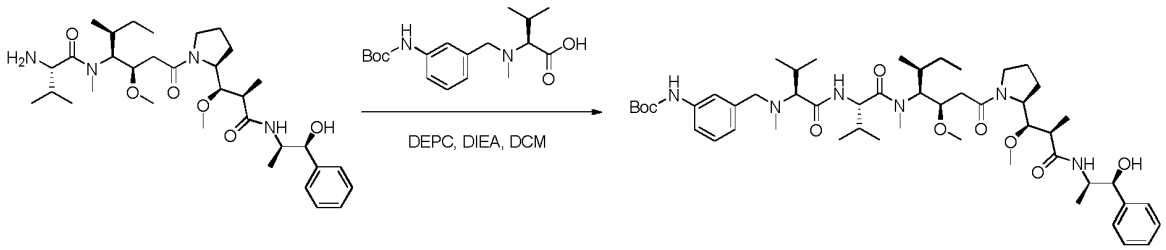
$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,70-8,49 (m, 0,9H, NH/OH intercambio incompleto); 8,30-8,22 (m, 0,3H, NH intercambio incompleto); 7,36-7,02 (m, 7H); 6,86-6,62 (m, 2H); 4,82-4,69 (m, 2H); 4,20-4,03 (m, 1H); 3,91-3,33 (m, 12H); 3,30-2,90 (m, 17H); 2,55-0,80 (m, 35H).

**Ejemplo 28 - compuesto de referencia**

(S)-2-((S)-2-((3-aminobencil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetilbutanamida, ácido trifluoroacético




**Ejemplo 28A:** *terc*-butil (3-((3S,6S,9S,10R)-9-((S)-*sec*-butil)-10-(2-((S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-hidroxi -1-fenilpropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-oxopropil) pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3,6-diisopropil-2,8-dimetil-4,7-dioxo-11-oxa-2,5,8-triazadodecil)fenil)carbamato




El compuesto 28A se preparó de la misma manera que para el compuesto 3 a partir de la amina 2D (100 mg, 0,17 mmoles, 1,00 equiv), el ácido 14D (111,25 mg, 0,33 mmoles, 2,00 equiv), DEPC (0,058 ml) y DIEA (0,05 ml) en DCM (3 ml). El residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de EtOAc y hexano (1:1) para producir 100 mg (66%) del compuesto 28A en forma de un sólido de color blanco.

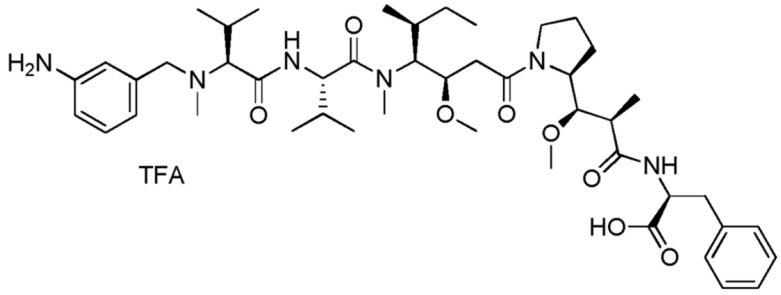
**Ejemplo 28:** El compuesto 28 se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 2 a partir del producto intermedio 28A (100 mg, 0,11 mmoles, 1,00 equiv). El producto bruto (80 mg) se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 28 se obtuvo con un rendimiento del 20% (20 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,5 ml/min, de 10% a 95% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) por 8 minutos); ESI ($C_{46}H_{74}N_6O_7$, masa exacta 822,56) *m/z*: 823,5 ($MH^+$) y 412,4 ($M,2H^+/2$, 100%), 12,45 min (87,2%, 210 nm).

$^1$H NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 7,47-7,20 (m, 5H); 7,10-7,01 (m, 1H); 6,80-6,56 (m, 3H); 4,82-4,52 (m, 3H); 4,33-4,03 (m, 2H); 3,91-3,82 (m, 0,5H); 3,75-3,35 (m, 9,5H); 3,28-3,10 (m, 2H); 2,79-2,90 (m, 1H); 2,60-2,40 (m, 2H); 2,30-0,80 (m, 40H).

**Ejemplo 29 - compuesto de referencia**

Ácido (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-((3-aminobencil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*,3-dimetilbutanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoico, ácido trifluoroacético




**Ejemplo 29:** El compuesto 15 (100 mg, 0,10 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en una mezcla de agua (5 ml), ACN (5 ml) y piperidina (2,5 ml). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm), para producir 20 mg (20%) del compuesto 29 en forma de un sólido de color blanco.

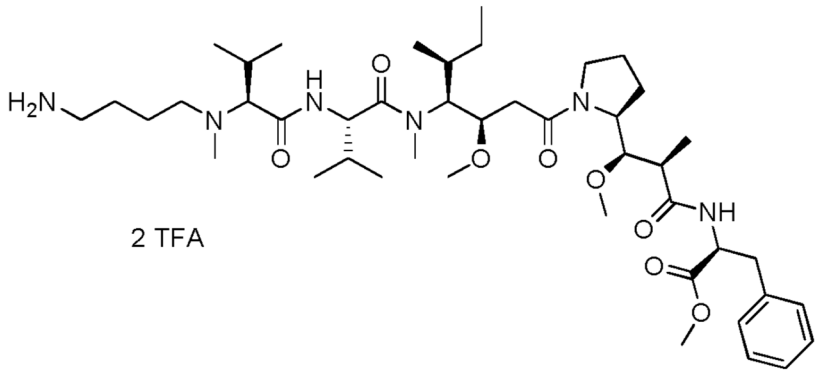
LC/MS/UV (columna Eclipse Plus C8, 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; 40°C; 1,0 ml/min, de 40% a 95% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) por 18 minutos); ESI ($C_{46}H_{72}N_6O8$, masa exacta 836,54) *m/z*: 837,5 ($MH^+$) y 419,4 ($M,2H^+/2$, 100%), 10,61 min (92,5%, 210 nm).

$^1$H NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 7,38-7,15 (m, 6H); 7,00-6,99 (m, 3H); 4,85-4,68 (m, 2H); 4,37-3,38 (m, 11H); 3,31-2,70 (m, 8H); 2,60-0,82 (m, 35H).

**Ejemplo 30**

metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-((4-aminobutil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*,3-

dimetilbutanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido-3-fenilpropanoato, ácido bis trifluoroacético



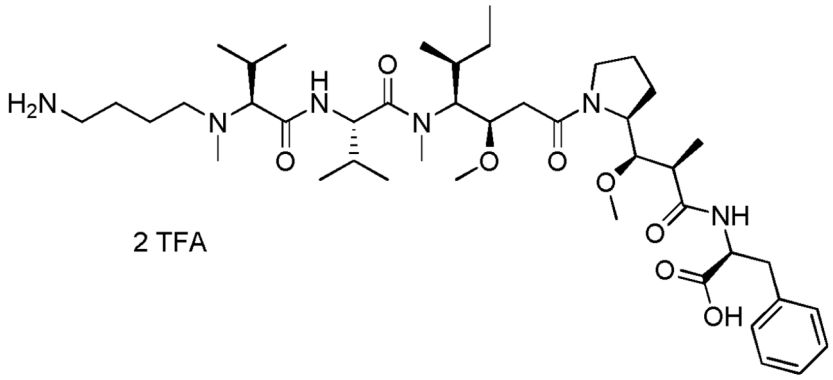

**Ejemplo 30:** El compuesto 30 se preparó de la misma manera que para el compuesto 16, a partir de la amina 3D y el ácido carboxílico correspondiente.

LC/MS/UV (Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 1,5 ml/min, 40°C, de 10 a 95% de metanol en agua (TFA al 0,05%) por 15 minutos); ESI ($C_{44}H_{76}N_6O_8$, masa exacta 816,57) *m/z*: 817,6 ($MH^+$), 409,4 ($M,2H^+/2$); 12,0 min (90%, 210 nm).

$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,7-8,2 (m, 1H, NHCOs, intercambio incompleto); 7,4-7,1 (m, 5H); 4,95-4,7 (m, 3H); 4,2-4,0 (m, 1H); 3,9-0,8 (m, 63H).

**Ejemplo 31**

Ácido(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-((4-aminobutil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*,3-dimetilbutanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoico, ácido bis trifluoroacético



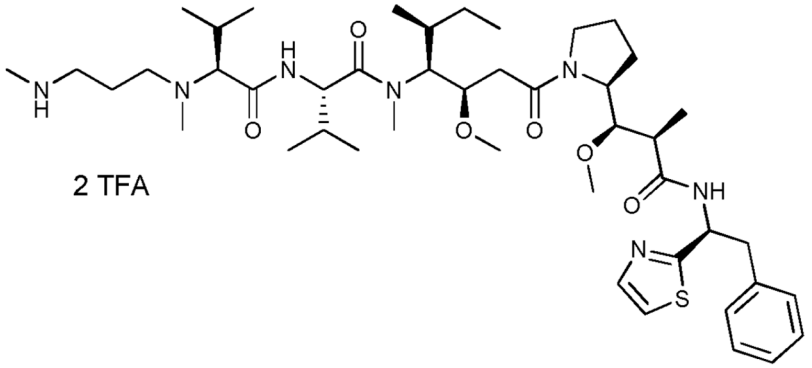

**Ejemplo 31:** El compuesto 31 se preparó de la misma manera que para el compuesto 4, a partir del éster de metilo 30.

LC/MS/UV (Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 1,5 ml/min, 40°C, de 10 a 95% de metanol en agua (TFA al 0,05%) por 18 minutos); ESI ($C_{43}H_{74}N_6O_8$, masa exacta 802,56) *m/z*: 803,6 ($MH^+$), 402,4 ($M,2H^+/2$); 13,68 min (98,9%, 210 nm).

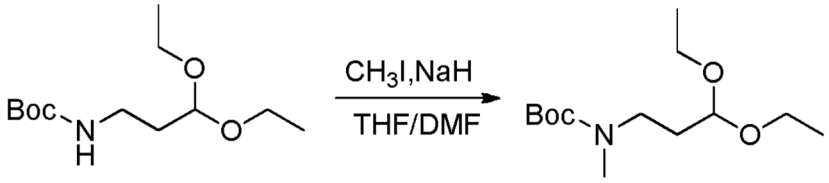
$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 7,4-7,1 (m, 5H); 4,95-4,7 (m, 3H); 4,2-4,0 (m, 1H); 3,9-0,8 (m, 61H).

**Ejemplo 32**

(S)-*N*-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((S)-2-((lR,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metil(3-(metilamino)propil)amino)butanamido)butanamida, ácido bis trifluoroacético

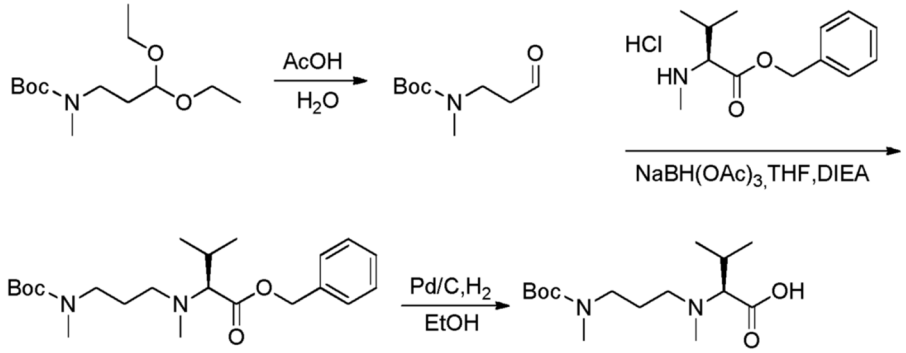



**Ejemplo de referencia 32A:** *terc*-butil (3,3-dietoxipropil)(metil)carbamato




El compuesto 1ZD (247 mg, 1 mmol, 1,00 equiv) se disolvió en una atmósfera inerte en 30 ml de una mezcla 1:1 de THF y DMF. El medio de reacción se enfrió sobre un baño de hielo tras lo cual el NaH (60% en aceite, 60 mg, 1,5 equiv) se añadió en porciones, seguido por el MeI (0,28 ml) gota a gota. La reacción se dejó bajo agitación durante 2 días a temperatura ambiente, a continuación se neutralizó con 5 ml de solución acuosa saturada de $NH_4Cl$- y se extrajo dos veces con 15 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir 200 mg (77%) del compuesto 32A en forma de un sólido de color amarillo.

**Ejemplo 32B:** Ácido (S)-2-((3-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)propil)(metil)amino)-3-metilbutanoico



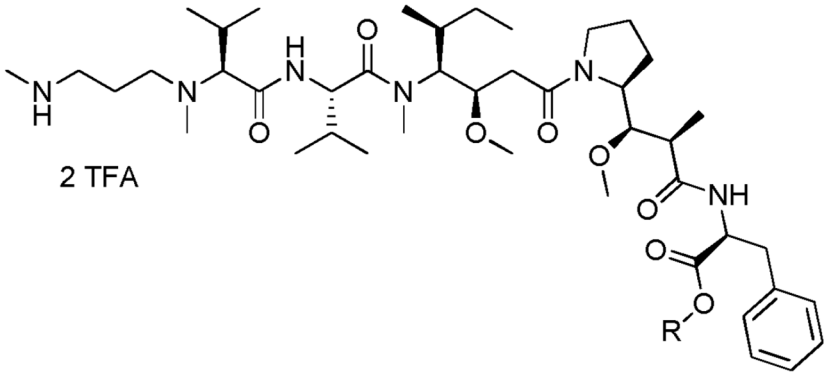

El compuesto 32B Se preparó siguiendo el mismo protocolo descrito para la preparación del compuesto 1ZF, en sustitución del compuesto 1ZD por el compuesto 32A.

**Ejemplo 32:** El compuesto 32 se preparó en dos etapas, siguiendo el mismo protocolo descrito para la preparación del compuesto 1, a partir de la amina 1Y y el ácido carboxílico 32B.

LC/MS/UV (Zorbax SB-Aq, 1,8 µm, 4,6 x 100 mm, 40°C, de 10 a 95% de metanol en agua (TFA al 0,05%) por 13 minutos); ESI ($C_{45}H_{75}N_7O_6S$, masa exacta 842,19) *m/z*: 843 ($MH^+$), 421,9 ($M,2H^+/2$); 11,91 min (88%, 210 nm).

$^1H$ NMR: (300 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,5-9,0 (m, 0,5 H, NHCOs intercambio incompleto), 7,85-7,80 (m, 1H); 7,60-7,50 (m, 1H), 7,35-7,15 (m, 5H), 5,80-5,63 (m, 1H), 4,80-4,65 (m, 2H), 4,30-4,00 (m, 1H), 3,95-0,80 (m, 61H).

**Ejemplos 33 y 34**




Los compuestos 33 y 34 se prepararon de la misma manera que para los compuestos 6 y 7, sustituyendo el ácido carboxílico 1ZF por el compuesto 32B.

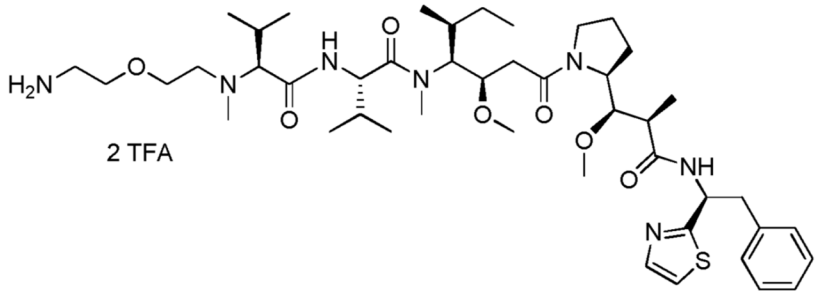
| No | Nombre | R | Pureza* | Cantidad |
|---|---|---|---|---|
| **33** | metil(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((7S,10S,13S,14R)-13-((S)-*sec*-butil)-7,10-diisopropil-14-metoxi-6,12-dimetil-8,11-dioxo-2,6,9,12-tetraazahexadecan-16-oil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato, ácido bis trifluoroacético | Me | 95% | 32 mg |
| **34** | Ácido(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((7S,10S,13S,14R)-13-((S)-*sec*-butil)-7,10-diisopropil-14-metoxi-6,12-dimetil-8,11-dioxo-2,6,9,12-tetraazahexadecan-16-oil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoico, ácido bis trifluoroacético | H | 98% | 18 mg |

*Los compuestos se purificaron por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2489 a 254 nm y 220 nm), para producir las sales de TFA correspondientes en forma de sólidos de color blanco.

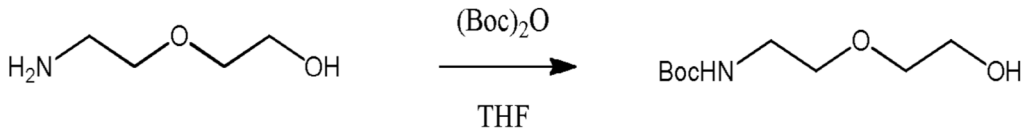
Caracterización de los productos finales: Compuesto 33 LC/MS/UV (ESI) ($C_{44}H_{76}N_6O_8$, masa exacta 816,57) *m/z* 817,6 ($MH^+$), 409,4 ($M,2H^+/2$); UV: 5,94 min (95%, 210 nm). $^1$H NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) δ 8,6-8,2 (m, 0,8H, NHCO intercambio incompleto) 7,30-7,22 (m, 5H), 4,80 (m, 2H), 4,23-0,86 (m, 66H). Compuesto 34 LC/MS/UV (ESI) ($C_{43}H_{74}N_6O_8$, masa exacta 802,56) *m/z* 803,6 ($MH^+$), 402,4 ($M,2H^+/2$); UV: 5,94 min (97,5%, 210 nm). $^1$H NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) δ 7,30-7,20 (m, 5H), 4,80 (m, 2H), 4,25-0,86 (m, 63H).

**Ejemplo 35**

(S)-2-((S)-2-((2-(2-aminoetoxi)etil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((S)-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetilbutanamida, ácido bis trifluoroacético

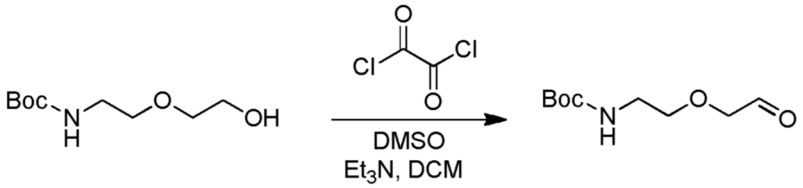


**Ejemplo 35A:** *terc*-butil (2-(2-hidroxietoxi)etil)carbamato



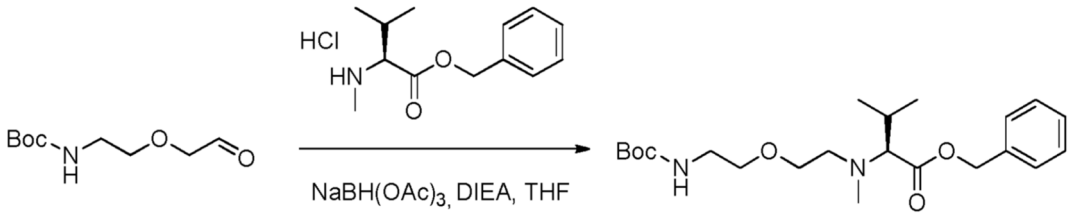

2-(2-aminoetoxi)etanol (5 g, 47,56 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en THF (100 ml) a 0°C y a continuación se añadió hidróxido de sodio (2 g, 50,00 mmoles, 1,05 equiv) (solución en 25 ml de agua). Se añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (10,38 g, 47,56 mmoles, 1,00 equiv) en THF (20 ml) y a continuación la reacción se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó mediante la adición de 50 ml de agua y el producto se extrajo 3 veces con 75 ml de AcOEt. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con 100 ml de NaCl (sat.), a continuación se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir 9 g (92%) del compuesto 35A en forma de un aceite de color amarillo.

**Ejemplo 35B:** *terc*-butil (2-(2-oxoetoxi)etil)carbamato



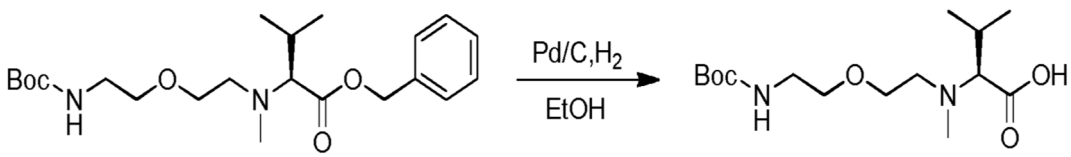

Se añadió gota a gota una solución de DMSO (3,46 ml, 5,00 equiv) en DCM (20 ml) a una solución de cloruro de oxalilo (1,9 ml, 2,30 equiv) en DCM (20 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno. a continuación de la adición (30 min), la solución se agitó durante 30 minutos y a continuación se añadió una solución del compuesto 35A (2 g, 9,74 mmoles, 1,00 equiv) en 20 ml de DCM. A continuación de la adición de TEA (12,2 ml), la reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó mediante la adición de 100 ml de agua y el producto se extrajo 3 veces con 50 ml de AcOEt. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir 1,9 g del compuesto 35B en forma de un aceite de color amarillo.

**Ejemplo 35C:** bencil (S)-12-isopropil-2,2,11-trimetil-4-oxo-3,8-dioxa-5,11-diazatridecan-13-oato



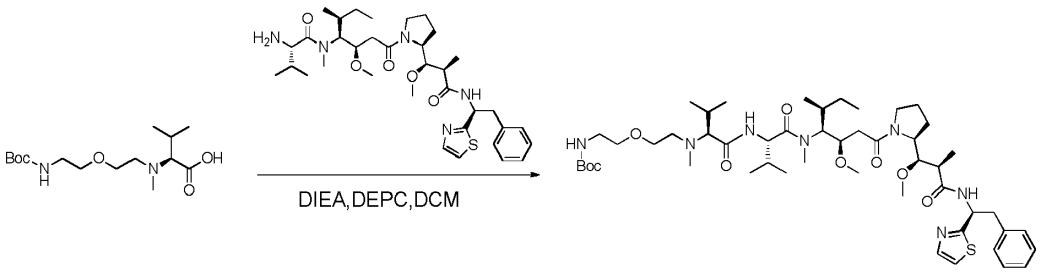

El compuesto 35C se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 14C a partir de la amina 1ZC (2,4 g, 9,31 mmoles, 1,00 equiv), el aldehído 35B (1,9 g, 9,35 mmoles, 1,00 equiv), $NaBH(OAc)_3$ (3,96 g, 18,68 mmoles, 2,00 equiv) y DIEA (6,2 ml) en THF (40 ml). La mezcla de reacción se neutralizó con 200 ml de agua y se extrajo 3 veces con 100 ml de AcOEt. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir 2,3 g del compuesto 35C en forma de un aceite de color amarillo.

**Ejemplo 35D:** Ácido (S)-12-isopropil-2,2,11-trimetil-4-oxo-3,8-dioxa-5,11-diazatridecan-13-oico




El compuesto 35C (200 mg, 0,49 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en 10 ml de EtOH en presencia de Pd/C (200 mg) y se hidrogenó durante la noche. El medio de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 150 mg (96%) del compuesto 35D en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 35E:** *terc*-butil ((3R,4S,7S,10S)-4-((S)-*sec*-butil)-7,10-diisopropil-3-(2-((S)-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5,11-dimetil-6,9-dioxo-2,14-dioxa-5,8,11-triazahexadecan-16-il)carbamato




El compuesto 35E se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 3 a partir de la amina 1Y (70 mg, 0,11 mmoles, l,00 equiv), el ácido 35D (40,6 mg, 0,13 mmoles, 1,20 equiv), DEPC (0,0324 ml) y DIEA (0,0527 ml) en DCM (3 ml). El producto bruto (100 mg, 98%) se aisló en forma de un aceite de color amarillo y posteriormente se utilizó como tal.

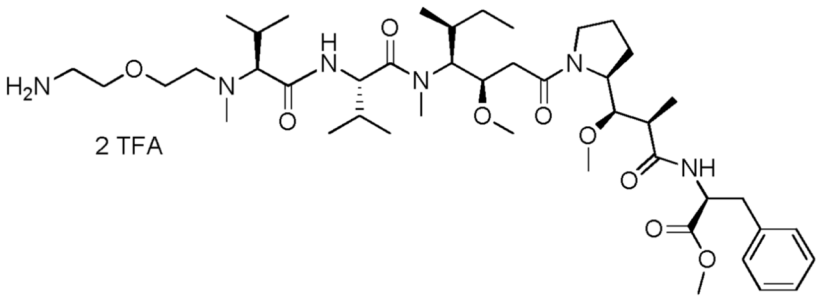
**Ejemplo 35:** El compuesto 35 se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 2 a partir del producto intermedio 35E (100 mg, 0,10 mmoles, 1,00 equiv). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-010), columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 100 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 35 se obtuvo con un rendimiento del 23% (22,9 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,5 ml/min, de 10% a 95% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) durante 8 minutos); ESI ($C_{45}H_{75}N_7O_7S$, masa exacta 857,54) *m/z*: 858,5 ($MH^+$) y 429,9 ($M,2H^+/2$, 100%), 5,89 min (89,7%, 210 nm).

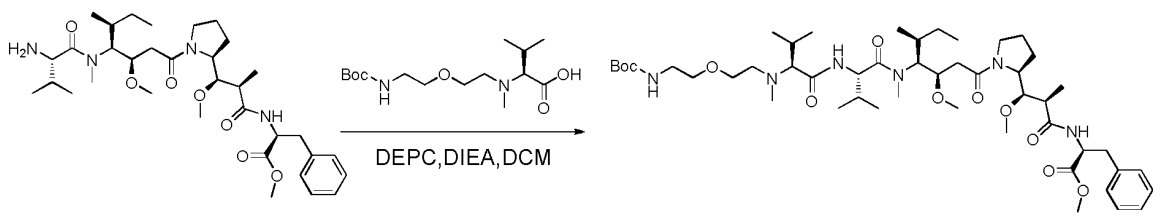
$^1$H NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) δ 8,9-8,5 (m, 0,5H, NHCO intercambio incompleto), 7,8-7,7 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,35-7,1 (m, 5H), 5,45-5,5 (m, 1H), 4,9-4,6 (m, 1H), 4,3-0,75 (m, 62H).

**Ejemplo 36**

metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((7S,10S,13S,14R)-1-amino-13-((S)-*sec*-butil)-7,10-diisopropil-14-metoxi-6,12-dimetil-8,ll-dioxo-3-oxa-6,9,12-triazahexadecan-16-oil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato, ácido bis trifluoroacético




**Ejemplo 36A:** metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((12S,15S,18S,19R)-18-((S)-*sec*-butil)-12,15-diisopropil-19-metoxi-2,2,11,17-tetrametil-4,13,16-trioxo-3,8-dioxa-5,11,14,17-tetraazahenicosan-21-oil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato



El compuesto 36A se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 3 a partir de la amina 3D (50 mg, 0,08 mmoles, 1,00 equiv), el ácido 35D (25 mg, 0,11 mmoles, 1,48 equiv), DEPC (0,0337 ml) y DIEA (0,0548 ml) en DCM (3 ml). El producto bruto (100 mg) se aisló en forma de un aceite de color amarillo y posteriormente se utilizó como tal.

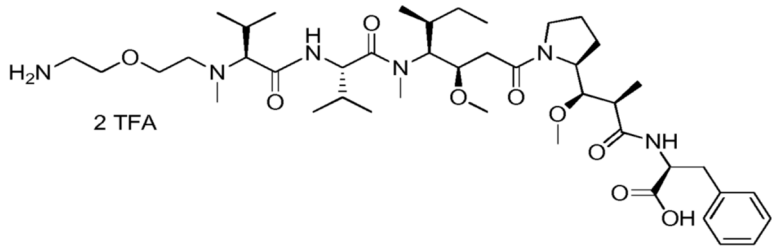
**Ejemplo 36:** El compuesto 36 se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 2 a partir del producto intermedio 36A (100 mg, 0,11 mmoles, 1,00 equiv). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 100 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 36 se obtuvo con un rendimiento del 13% (12,7 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Agilent ZORBAX SB-Aq, 1,8 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,5 ml/min, 2% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) durante 1 minuto y a continuación de 2% a 95% de MeOH en agua durante 13 minutos, a continuación a 95% de MeOH en agua durante 2 minutos); ESI ($C_{44}H_{76}N_6O_9$, masa exacta 832,57) *m/z*: 833,5 ($MH^+$) y 417,4 ($M,2H^+/2$, 100%), 11,58 min (98,5%, 210 mn).

$^1$H NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,1-8,5 (m, 0,8H, NHCO intercambio incompleto), 7,30-7,1 (m, 5H), 4,9-4,6 (m, 3H), 4,2-0,8 (m, 64H).

**Ejemplo 37**

Ácido (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((7S,10S,13S,14R)-1-amino-13-((S)-*sec*-butil)-7,10 diisopropil-14-metoxi-6,12-dimetil-8,ll-dioxo-3-oxa-6,9,12-triazahexadecan-16-oil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoico, ácido bis trifluoroacético



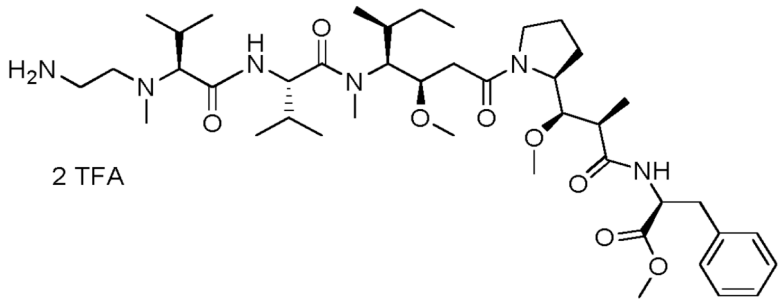

**Ejemplo 37:** El compuesto 37 se preparó de la misma manera que para el compuesto 4, a partir del compuesto 36 (100 mg, 0,11 mmoles, 1,00 equiv). El residuo se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna Atlantis Prep OBD T3, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm), para producir 18,4 mg (19%) del compuesto 37 en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,5 ml/min, de 10% a 95% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) durante 8 minutos); ESI ($C_{43}H_{74}N_6O_9$, masa exacta 818,6) *m/z*: 819,6 ($MH^+$) y 410,4 ($M,2H^+/2$, 100%), 5,48 min (96,7%, 210 nm).

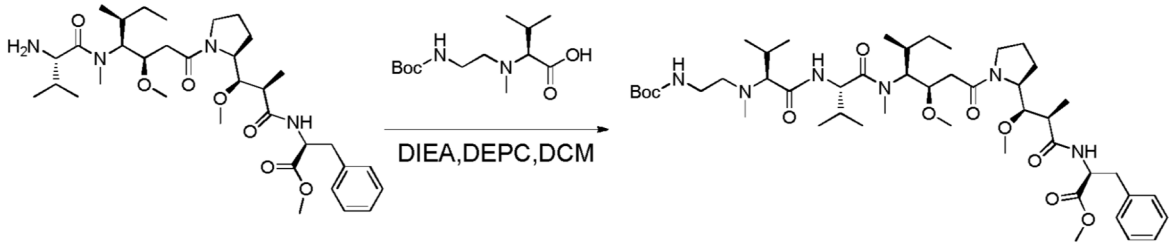
$^1$HNMR:(400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ(Presencia de rotámeros) 7,35-7,2 (m, 5H), 5,0-4,65 (m, 3H), 4,3-0,8(m, 61H).

**Ejemplo 38**

metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-((2-aminoetil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*,3-dimetil butanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato, ácido bis trifluoroacético




**Ejemplo 38A:** metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((9S,12S,15S,16R)-15-((S)-*sec*-butil)-9,12-diisopropil-16-metoxi-2,2,8,14-tetrametil-4,10,13-trioxo-3-oxa-5,8,11,14-tetraazaoctadecan-18-oil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato




El compuesto 38A se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 3 a partir de la amina 3D (70 mg, 0,11 mmoles, 1,00 equiv), el ácido 26B (60,7 mg, 0,22 mmoles, 2,00 equiv), DEPC (0,0337 ml) y DIEA (0,0548 ml) en DCM (3 ml). El producto bruto (100 mg) se aisló en forma de un aceite de color amarillo.

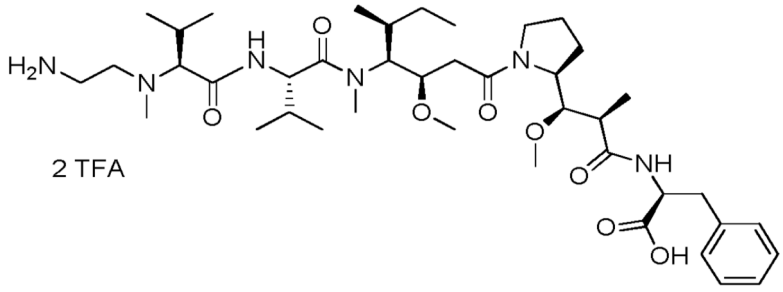
**Ejemplo 38:** El compuesto 38 se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 2 a partir del producto intermedio 38A (100 mg, 0,11 mmoles, 1,00 equiv). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 38 se obtuvo con un rendimiento del 10% (10,3 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Agilent ZORBAX SB-Aq, 1,8 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,5 ml/min, 2% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) durante 1 minuto, a continuación de 2% a 95% de MeOH en agua durante 13 minutos y a continuación a 95% de MeOH en agua durante 2 minutos); ESI ($C_{42}H_{72}N_6O_8$, masa exacta 788,5) *m/z*: 789,5 ($MH^+$) y 395,4 ($M,2H^+/2$, 100%), 12,97 min (91,0%, 210 nm).

$^1$H NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 7,30-7,1 (m, 5H), 4,9-4,6 (m, 3H), 4,2-0,8 (m, 60H).

**Ejemplo 39**

Ácido (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-((2-aminoetil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*,3-dimetilbutanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoico, ácido bis trifluoroacético




**Ejemplo 39:** El compuesto 39 se preparó de la misma manera que para el compuesto 4, a partir del compuesto 38 (100 mg, 0,11 mmoles, 1,00 equiv). El residuo se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al

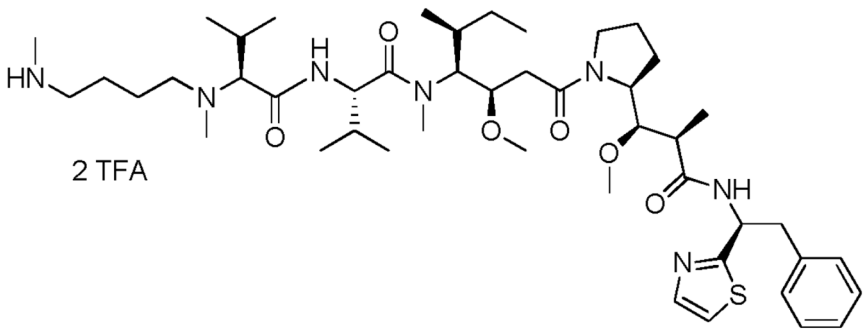
0,05%; gradiente de 20% a 40% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm), para producir 8,2 mg (8%) del compuesto 39 en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Eclipse Plus C18, 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; 40°C; 1,5 ml/min, de 10% a 95% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) por 8 minutos); ESI ($C_{41}H_{70}N_6O_8$, masa exacta 774,5) *m/z*: 775,5 ($MH^+$) y 388,4 ($M,2H^+/2$, 100%), 6,47 min (93,6%, 210 nm).

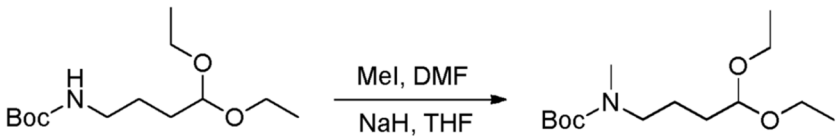
$^1$H NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 7,35-7,15 (m, 5H), 4,9-4,6 (m, 3H), 4,2-0,8 (m, 57H).

**Ejemplo 40**

(S)-*N*-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((S)-2-((IR,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metil(4-(metilamino)butil)amino)butanamido)butanamida, ácido bis trifluoroacético

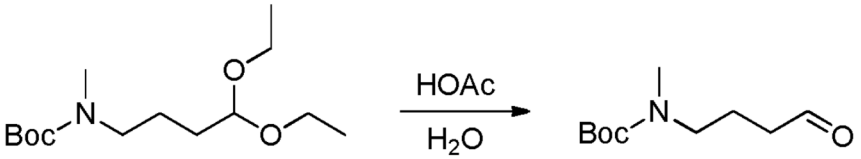



**Ejemplo 40A:** *terc*-butilo (4,4-dietoxibutil)(metil)carbamato



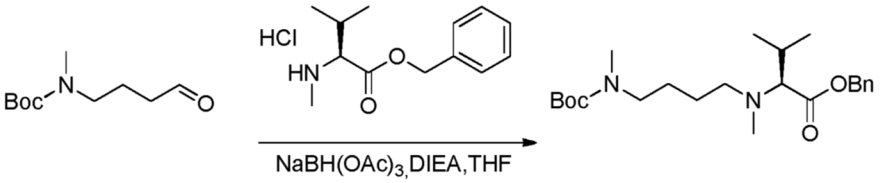

El compuesto 40A se preparó de la misma manera que para el compuesto 11E, a partir de *terc*-butil(4,4-dietoxibutil)(metil)carbamato (5,5 g, 19,97 mmoles, 1,00 equiv), NaH (60% en aceite, 3,2 g, 80,00 mmoles, 4,01 equiv) y yodometano (14 ml) en THF/DMF (40/20 ml). La reacción se neutralizó con 50 ml de $NH_4Cl$ (ac). El compuesto 40A se aisló en forma de un aceite de color amarillo, 5,5 g (95%).

**Ejemplo 40B:** *terc*-butil metil(4-oxobutil)carbamato



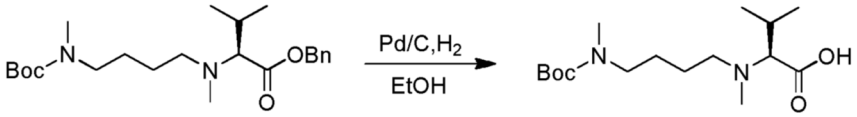

El compuesto 40A (3 g, 10,89 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en una mezcla de AcOH y agua (15/4 ml) y la solución se dejó bajo agitación durante la noche. El pH se llevó a 7-8 con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y a continuación se extrajo dos veces con 50 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con 50 ml de solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El compuesto 40B se aisló en forma de aceite de color amarillo, 2,1 g (96%).

**Ejemplo 40C:** bencil (S)-2-((4-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)butil)(metil)amino)-3-metilbutanoato



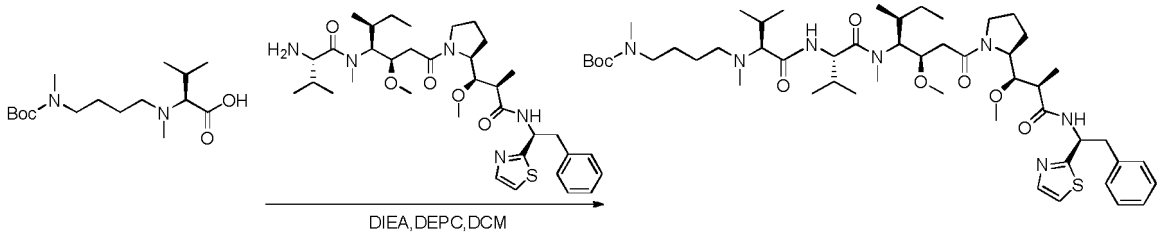

El compuesto 40C se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 14C a partir de la amina 1ZC (2,45 g, 9,53 mmoles, 0,80 equiv), el aldehído 40B (2,4 g, 11,92 mmoles, 1,00 equiv), $NaBH(OAc)_3$ (5,06 g, 23,87 mmoles, 2,00 equiv) y DIEA (6,16 g, 47,66 mmoles, 4,00 equiv) en THF (15 ml). La mezcla de reacción se neutralizó con 100 ml de agua y se extrajo dos veces con 100 ml de AcOEt. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/PE (1:100-1:20)) para producir 1,2 g (25%) del compuesto 40C en forma de un aceite de color amarillo.

**Ejemplo 40D:** Ácido (S)-2-((4-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)butil)(metil)amino)-3-metilbutanoico




El compuesto 40C (500 mg, 1,23 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en 20 ml de EtOH en presencia de Pd/C (550 mg) y se hidrogenó durante 1 hora a temperatura ambiente y presión atmosférica. El medio de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 350 mg (90%) del compuesto 40D en forma de un aceite incoloro.

**Ejemplo 40E:** *terc*-butil ((3R,4S,7S,10S)-4-((S)-*sec*-butil)-7,10-diisopropil-3-(2-((S)-2-((lR,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5,11-dimetil-1-6,9-dioxo-2-oxa-5,8,11-triazapentadecan-15-il)(metil)carbamato




El compuesto 40E se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 3 a partir de la amina 1Y (60 mg, 0,09 mmoles, 1,00 equiv), el ácido 40D (57,8 mg, 0,18 mmoles, 2,00 equiv), DEPC (0,0278 ml) y DIEA (0,0452 ml) en DCM (3 ml). El producto bruto (100 mg) se utilizó posteriormente como tal.

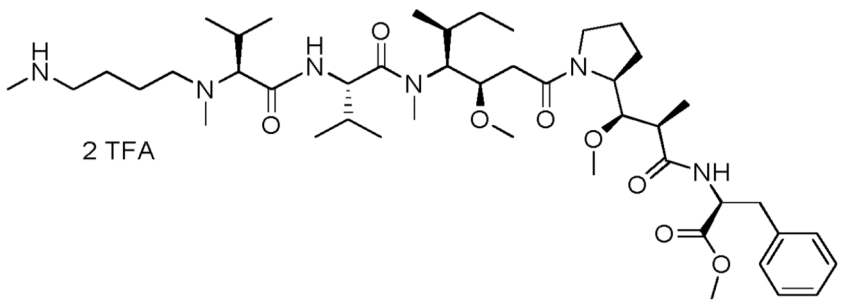
**Ejemplo 40:** El compuesto 40 se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 2 a partir del producto intermedio 40E (100 mg, 0,10 mmoles, 1,00 equiv). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 100; fase de elución mm: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 95% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 40 se obtuvo con un rendimiento del 24% (24,6 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,5 ml/min, de 10% a 95% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) por 8 minutos); ESI ($C_{46}H_{77}N_7O_6S$, masa exacta 855,6) *m/z*: 856,6 ($MH^+$) y 428,8 ($M,2H^+/2$, 100%), 5,89 min (97,0%, 210 nm).

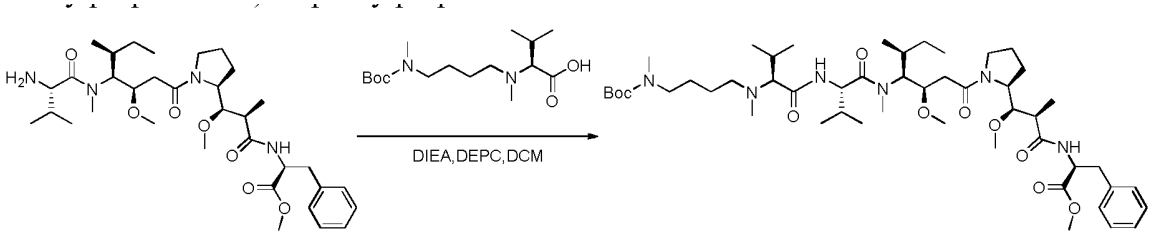
$^1H$ NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,9-8,5 (0,7H, NHCO intercambio incompleto), 7,8-7,7 (m, 1H), 7,55-4,45 (m, 1H), 7,35-7,1 (m, 5H), 5,5-5,75 (m, 1H), 4,9-4,6 (m, 2H), 4,2-0,8 (m, 64H).

**Ejemplo 41**

metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((8S,11S,14S,15R)-14-((S)-*sec*-butil)-8,11-diisopropil-15-metoxi-7,13-dimetil-9,12-dioxo-2,7,10,13-tetraazaheptadecan-17-oil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato, ácido bis trifluoroacético




**Ejemplo 41A:** metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((11S,14S,17S,18R)-17-((S)-*sec*-butil)-11,14-diisopropil-18-metoxi-2,2,5,10,16-pentametil-4,12,15-trioxo-3-oxa-5,10,13,16-tetraazaicosan-20-oil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato




El compuesto 41A se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 3 a partir de la amina 3D (170 mg, 0,27 mmoles, 1,00 equiv), el ácido 40D (170 mg, 0,54 mmoles, 2,09 equiv), DEPC (0,0819 ml) y DIEA (0,133 ml) en DCM (5 ml). El producto bruto (200 mg) se utilizó posteriormente como tal.

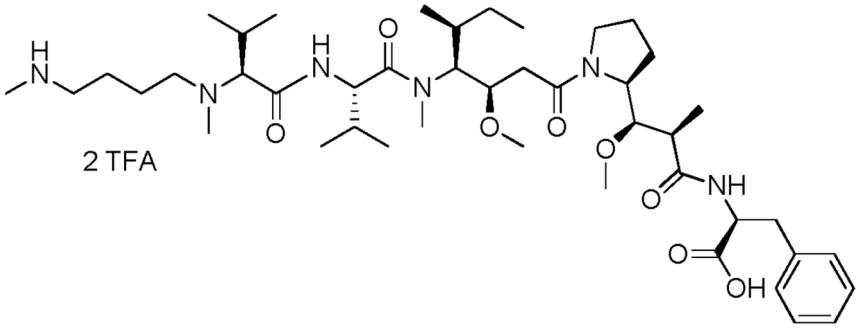
**Ejemplo 41:** El compuesto 41 se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 2 a partir del producto intermedio 41A (100 mg, 0,11 mmoles, 1,00 equiv). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 100 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 95% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 41 se obtuvo con un rendimiento del 25% (25 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Agilent Zorbax SB-Aq, 1,8 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,5 ml/min, 2% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) durante 1 minuto, a continuación de 2% a 95% de MeOH en agua durante 13 minutos, y a continuación a 95% de MeOH en agua durante 2 minutos); ESI ($C_{45}H_{78}N_6O_8$, masa exacta 830,6) *m/z*: 831,6 ($MH^+$) y 416,4 ($M,2H^+/2$, 100%), 11,58 min (97,2%, 210 nm).

$^1$H NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,55-8,15 (0,75H, NHCO intercambio incompleto), 7,30-7,1 (m, 5H), 4,9-4,6 (m, 3H), 4,2-0,8 (m, 67H).

**Ejemplo 42**

Ácido (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((8S,11S,14S,15R)-14-((S)-*sec*-butil)-8,ll-diisopropil-15-metoxi-7,13-dimetil-9,12-dioxo-2,7,l0,13-tetraazaheptadecan-17-oil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoico, ácido bis trifluoroacético



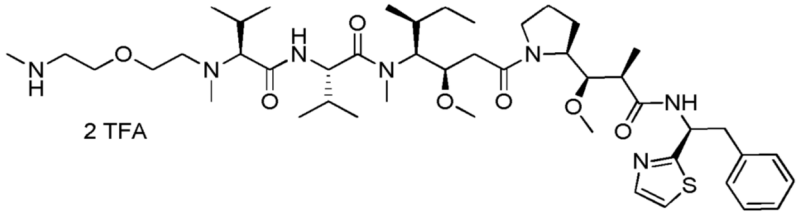
**Ejemplo 42:** El compuesto 42 se preparó de la misma manera que para el compuesto 4, a partir del compuesto 41 (100 mg, 0,11 mmoles, 1,00 equiv). El residuo se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna Atlantis Prep OBD T3, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm), para producir 30,6 mg (31%) del compuesto 42 en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,5 ml/min, de 0% a 95% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) por 8 minutos); ESI ($C_{44}H_{76}N_6O_8$, masa exacta 816,6) *m/z*: 817,6 ($MH^+$) y 409,4 ($M,2H^+/2$, 100%), 5,75 min (100%, 210 nm).

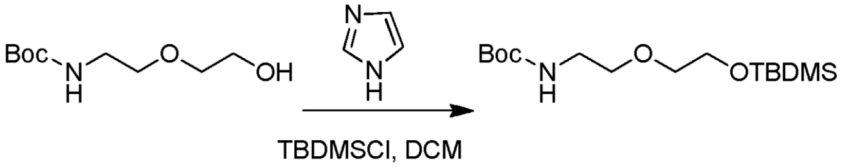
$^1$H NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,5-8,1 (0,3H, NHCO intercambio incompleto), 7,30-7,1 (m, 5H), 4,9-4,6 (m, 3H), 4,2-0,8 (m, 64H).

**Ejemplo 43**

(S)-*N*-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((S)-2-((IR,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetil-2-((R)-3-metil-2-(metil(2-(2-(metilamino)etoxi)etil)amino)butanamido)butanamida, ácido bis trifluoroacético

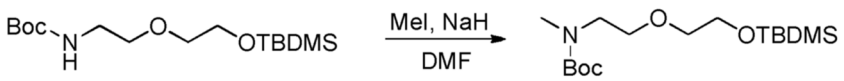



**Ejemplo 43A:** *terc*-butil (2-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)etil)carbamato



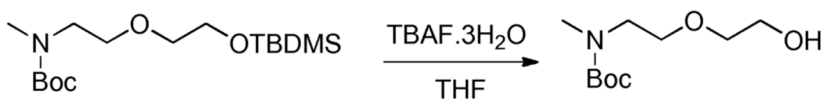

El compuesto 35A (*terc*-butil ((2-(2-hidroxietoxi)etil)carbamato) (8,21 g, 40,00 mmoles, 1,00 equiv) e imidazol (6 g, 88,14 mmoles, 2,20 equiv) se disolvieron en una atmósfera inerte en DCM (200 ml). Se añadió gota a gota cloruro de *terc*butildimetilsilano (TBDMSCl, 6,62 g, 43,92 mmoles, 1,10 equiv) y el medio de reacción se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de DCM, a continuación se lavó dos veces con 200 ml de HCl 0,5 M, dos veces con 200 ml de $NaHCO_3$ (sat.), a continuación con 300 ml de NaCl (sat.). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice gel (EtOAc/PE (1:3) para producir 10 g (78%) del compuesto 43A en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 43B:** *terc*-butil (2-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)etil)(metil)carbamato



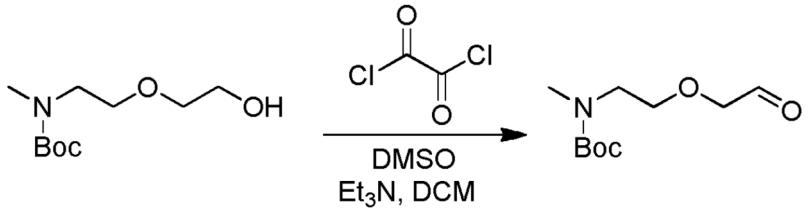

El compuesto 43B se preparó de la misma manera que para el compuesto 11E, a partir del compuesto 43A (10 g, 31,30 mmoles, 1,00 equiv.), NaH (60% en aceite, 5 g, 208,33 mmoles, 4,00 equiv.) y yodometano (22 g, 5,00 equiv.) en DMF (200 ml). El medio de reacción se neutralizó con 200 ml de agua y se lavó 3 veces con 100 ml de AcOEt, a continuación con 300 ml de NaCl (sat.). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 10 g (96%) del compuesto 43B en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 43C:** *terc*-butil (2-(2-hidroxietoxi)etil)(metil)carbamato



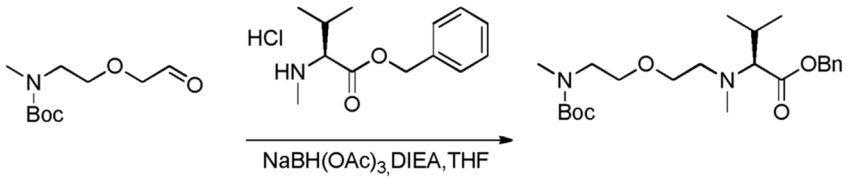
El compuesto 43B (10 g, 29,89 mmoles, 1,00 equiv.) y TBAF,$3H_2O$ (20,8 g, 65,93 mmoles, 2,20 equiv) se disolvieron en THF (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se extrajo 3 veces con 100 ml de AcOEt. Las fases orgánicas se recombinaron, se lavaron dos veces con 300 ml de agua, a continuación dos veces con 300 ml de NaCl (sat.), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/PE (1:3-1:1) para producir 6,6 g del compuesto 43C en forma de aceite incoloro.

**Ejemplo 43D:** *terc*-butil metil(2-(2-oxoetoxi)etil)carbamato



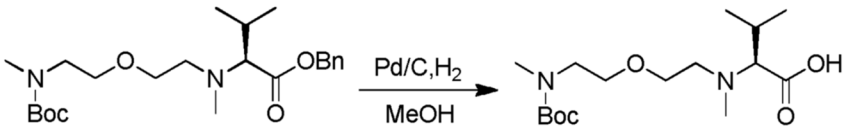

El compuesto 43D se preparó de la misma manera que para el compuesto 35B, a partir del compuesto 43C (2 g, 9,12 mmoles, 1,00 equiv.), cloruro de oxalilo (1,9 ml), TEA (11,3 ml) y DMSO (3,3 ml). El compuesto **43D** (2 g) se aisló en forma de aceite de color amarillo.

**Ejemplo 43E:** bencil (S)-12-isopropil-2,2,5,11-tetrametil-4-oxo-3,8- dioxa-5,11-diazatridecan-13-oato



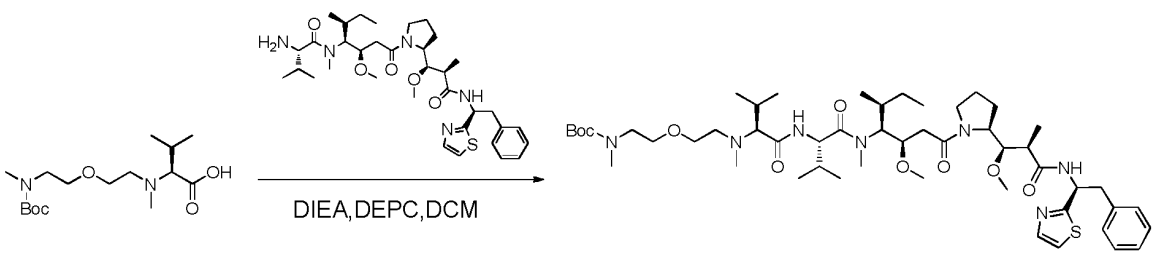

El compuesto 43E se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 14C a partir de la amina 1ZC (2,4 g, 9,31 mmoles, 1,00 equiv), el aldehído 43D (2 g, 9,16 mmoles, 1,00 equiv), $NaBH(OAc)_3$ (4 g, 18,87 mmoles, 2,06 equiv) y DIEA (6 ml) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se neutralizó con 100 ml de agua y se extrajo 3 veces con 100 ml de AcOEt. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/PE (4:1) para producir 1 g (37%) del compuesto 43E en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 43F:** Ácido (S)-12-isopropil-2,2,5,11-tetrametil-4-oxo-3,8-dioxa-5,11-diazatridecan-13-oico




El compuesto 43E (1 g, 2,37 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en 40 ml de MeOH en presencia de Pd/C (1 g) y se hidrogenó durante 1 hora a temperatura ambiente y presión atmosférica. El medio de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 600 mg (76%) del compuesto 43F en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 43G:** *terc*-butil ((3R,4S,7S,10R)-4-((S)-*sec*-butil)-7,10-diisopropil-3-(2-((S)-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5,11-dimetil-6,9-dioxo-2,14-dioxa-5,8,11-triazahexadecan-16-il)(metil)carbamato



El compuesto 43G se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 3 a partir de la amina 1Y (50 mg, 0,08 mmoles, 1,00 equiv.), el ácido 43F (50 mg, 0,08 mmoles, 1,00 equiv), DEPC (24,79 mg, 0,15 mmoles, 2,00 equiv) y DIEA (29,46 mg, 0,23 mmoles, 3,00 equiv) en DCM (1 ml). El producto bruto (59 mg) se utilizó posteriormente como tal.

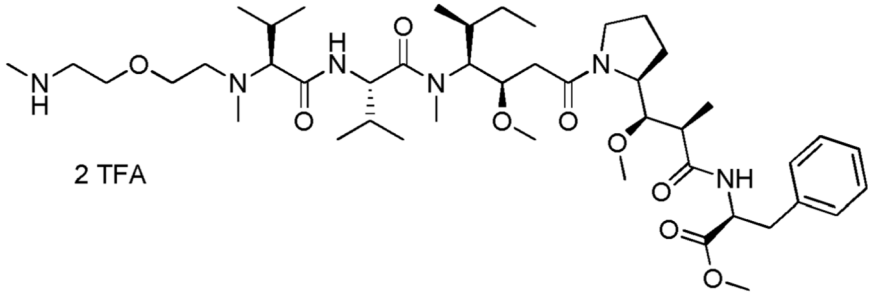
**Ejemplo 43:** El compuesto 43 se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 2 a partir del producto intermedio 43G (81 mg, 0,08 mmoles, 1,00 equiv). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 100 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 95% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 43 se obtuvo con un rendimiento del 64% (52,6 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,5 ml/min, de 10% a 95% de MeCN en agua (TFA al 0,05%) durante 8 minutos y a continuación a 95% de MeCN en agua durante 2 minutos); ESI ($C_{48}H_{77}N_7O_7S$, masa exacta 871,6) *m/z*: 872,5 ($MH^+$) y 436,9 ($M,2H^+/2$, 100%), 3,90 min (100%, 210 nm).

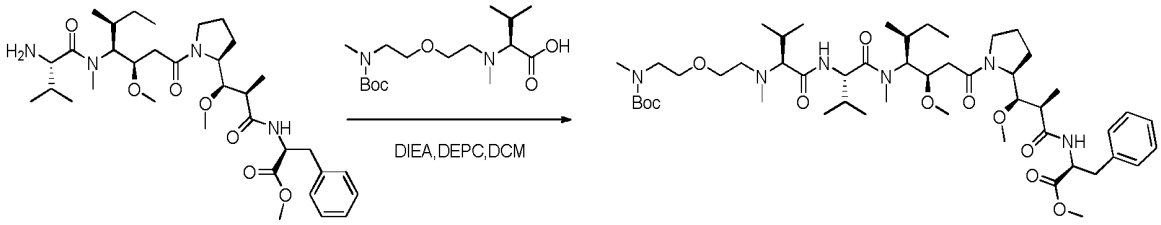
$^1$H NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 7,8-7,7 (m, 1H), 7,55-4,45 (m, 1H), 7,35-7,1 (m, 5H), 5,5-5,75 (m, 1H), 4,9-4,6 (m, 2H), 4,2-0,8 (m, 64H).

**Ejemplo 44**

metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((9S,12S,15S,16R)-15-((S)-*sec*-butil)-9,12-diisopropil-16-metoxi-8,14-dimetil-10,13-dioxo-5-oxa-2,8,11,14-tetraazaoctadecan-18-oil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato, ácido bis trifluoroacético




**Ejemplo 44A:** metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((12S,15S,18S,19R)-18-((S)-*sec*-butil)-12,15-diisopropil-19-metoxi-2,2,5,11,17-pentametil-4,13,16-trioxo-3,8-dioxa-5,11,14,17-tetraazahenicosan-21-oil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato




El compuesto 44A se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 3 a partir de la amina 3D (60 mg, 0,09 mmoles, 1,00 equiv), el ácido 43F (47 mg, 0,14 mmoles, 1,50 equiv), DEPC (31 mg, 0,19 mmoles, 2,00 equiv) y DIEA (37 mg, 0,28 mmoles, 3,00 equiv) en DCM (1,5 ml). El producto bruto (58 mg) se utilizó posteriormente como tal.

**Ejemplo 44:** El compuesto 44 se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 2 a partir del producto intermedio 44A (58 mg, 0,06 mmoles, 1,00 equiv). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 100 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 95% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 44 se obtuvo con un rendimiento del 40% (23,7 mg) en forma de un sólido de color blanco.

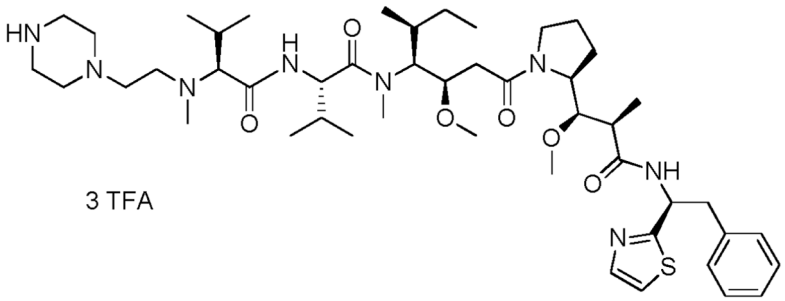
LC/MS/UV (columna Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,5 ml/min, de 10% a 95% de MeCN en agua (TFA al 0,05%) durante 8 minutos y a continuación 95% de MeCN en agua durante 2 minutos); ESI

($C_{45}H_{78}N_6O_9$, masa exacta 846,6) *m/z*: 847,6 (MH) y 424,4 ($M,2H^+/2$, 100%), 3,20 min (100%, 210 nm).

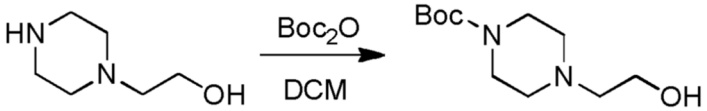
$^1$H NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 7,3-7,1 (m, 5H), 4,9-4,6 (m, 3H), 4,2-0,8 (m, 67H).

**Ejemplo 45 - compuesto de referencia**

(S)-*N*-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((S)-2-((IR,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metil(2-(piperazin-l-il)etil)amino)butanamido)butanamida, ácido tris trifluoroacético

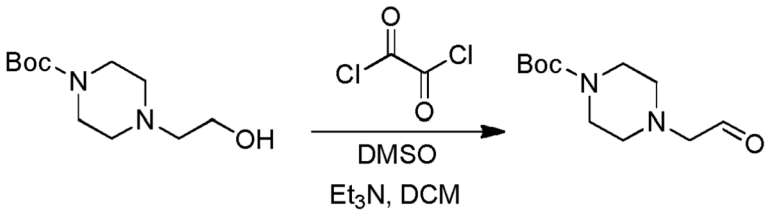



**Ejemplo 45A:** *terc*-butil 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato



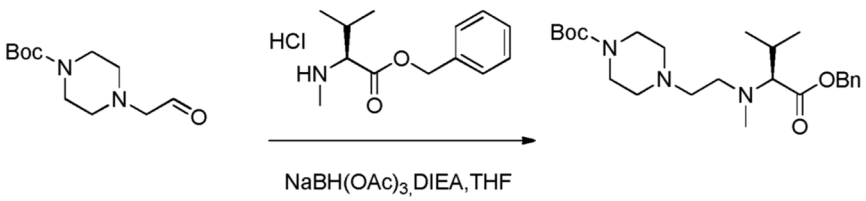

Se disolvió 2-(piperazin-1-il)etan-1-ol (5 g, 38,41 mmoles, 1,00 equiv) en DCM (100 ml), y se añadió gota a gota una solución de di-*terc*-butil dicarbonato (8,38 g, 38,40 mmoles, 1,00 equiv) en DCM (20 ml). La reacción se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en 200 ml de AcOEt, se lavó 5 veces con NaCl (sat.), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 8,5 g (96%) del compuesto 45A en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 45B:** *terc*-butil 4-(2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato




El compuesto 45B se preparó de la misma manera que para el compuesto 35B, a partir del compuesto 45A (1 g, 4,34 mmoles, 1,00 equiv), cloruro de oxalilo (610 mg, 4,80 mmoles, 1,12 equiv), TEA (2,13 g, 21,09 mmoles, 4,90 equiv) y DMSO (0,82 g, 2,40 equiv). El compuesto 45B (0,8 g, 81%) se aisló en forma de un aceite incoloro.

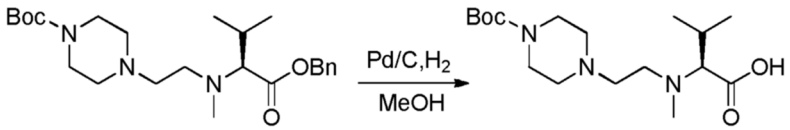
**Ejemplo 45C:** *terc*-butil (S)-4-(2-((1-(benciloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)amino)etil)piperazina-1-carboxilato




El compuesto 45C se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 14C a partir de la amina 1ZC (720 mg, 2,79 mmoles, 0,80 equiv), el aldehído 45B (800 mg, 3,50 mmoles, 1,00 equiv), $NaBH(OAc)_3$ (1,6 g, 7,55 mmoles, 2,15 equiv) y DIEA (2,5 ml) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se neutralizó con 5 ml de agua y se extrajo 3 veces con 5 ml de AcOEt. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se

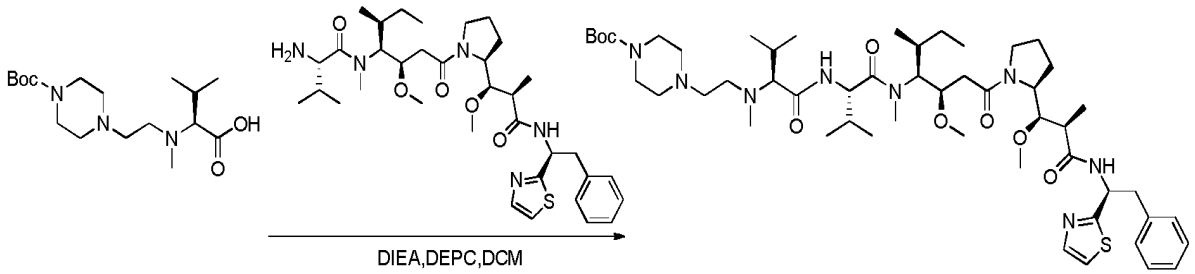
concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/PE (3:1) para producir 400 mg (33%) del compuesto 45C en forma de un aceite incoloro.

**Ejemplo 45D:** Ácido (S)-2-((2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)etil)(metil)amino)-3-metilbutanoico




El compuesto 45C (400 mg, 0,92 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en 30 ml de MeOH en presencia de Pd/C (400 mg) y se hidrogenó durante 1 hora a temperatura ambiente y presión atmosférica. El medio de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 300 mg (95%) del compuesto 45D en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 45E:** *terc*-butil 4-((3R,4S,7S,10S)-4-((S)-*sec*-butilo)-7,10-diisopropil-3-(2-((S)-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5,11-dimetil-6,9-dioxo-2-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-il)piperazina-1-carboxilato




El compuesto 45E se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 3 a partir de la amina 1Y (60 mg, 0,09 mmoles, 1,00 equiv), el ácido 45D (62,7 mg, 0,18 mmoles, 2,00 equiv), DEPC (0,0278 ml) y DIEA (0,0452 ml) en DCM (3 ml). El producto bruto (100 mg) se utilizó posteriormente como tal.

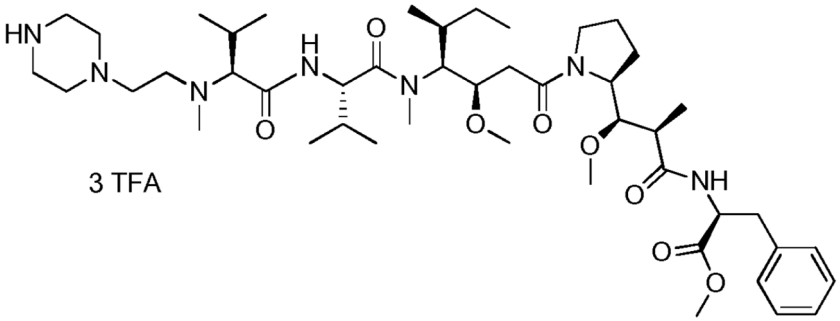
**Ejemplo 45:** El compuesto 45 se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 2 a partir del producto intermedio 45E (100 mg, 0,10 mmoles, 1,00 equiv). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 100 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 95% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 45 se obtuvo con un rendimiento del 19% (19,4 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Agilent ZORBAX SB-Aq, 1,8 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,0 ml/min, 2% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) durante 1 minuto, a continuación de 2% a 95% de MeOH en agua durante 13 minutos y a continuación 95% de MeOH en agua durante 2 minutos); ESI ($C_{47}H_{78}N_8O_6S$, masa exacta 882,6) *m/z*: 883,5 ($MH^+$) y 442,4 ($M,2H^+/2$, 100%), 10,95 min (98,8%, 210 nm).

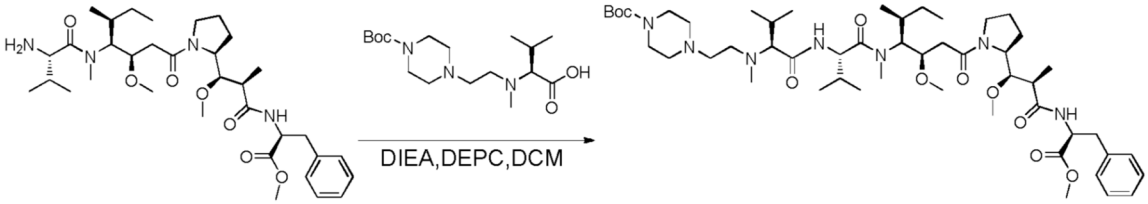
$^1$H NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,31-7,09 (m, 5H), 5,70-5,51 (m, 1H), 4,80-4,60 (m, 1H), 4,20-0,75 (m, 66H).

**Ejemplo 46 - compuesto de referencia**

metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-*N*,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metil(2-(piperazin-1-il)etil)amino)butanamido)butanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato, ácido tris trifluoroacético




**Ejemplo 46A:** *terc*-butil 4-((3R,4S,7S,10S)-4-((S)-*sec*-butil)-7,10-diisopropil-3-(2-((S)-2-((1R,2R)-1-metoxi-3-(((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5,11-dimetil-6,9-dioxo-2-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-il)piperazina-1-carboxilato




El compuesto 46A se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 3 a partir de la amina 3D (170 mg, 0,27 mmoles, 1,00 equiv) el ácido 45D (184,6 mg, 0,54 mmoles, 2,00 equiv), DEPC (0,0819 ml) y DIEA (0,133 ml) en DCM (5 ml). El producto bruto (200 mg) se utilizó posteriormente como tal.

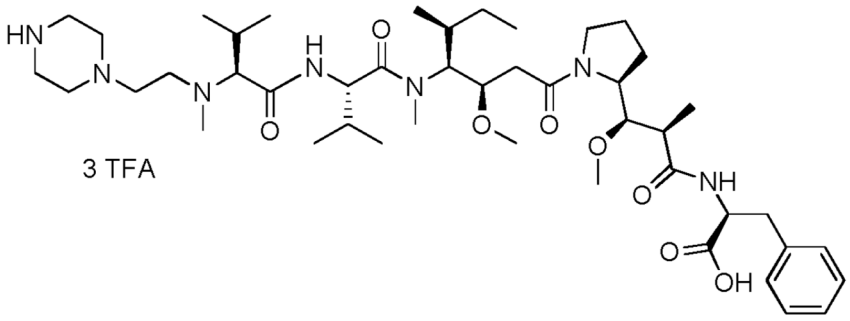
**Ejemplo 46:** El compuesto 46 se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 2 a partir del producto intermedio 46A (100 mg, 0,10 mmoles, 1,00 equiv). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 100 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con 0,05% de TFA; gradiente de 20% a 40% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 95% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 46 se obtuvo con un rendimiento de 19% (19,1 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,5 ml/min, de 10% a 95% de MeCN en agua (TFA al 0,05%) durante 8 minutos y a continuación de 95% de MeCN en agua durante 2 minutos); ESI ($C_{46}H_{79}N_7O_8$, masa exacta 857,6) *m/z*: 858,6 ($MH^+$) y 429,9 ($M,2H^+/2$, 100%), 5,93 min (100%, 210 nm).

$^1$H NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,58-8,50 (m, 0,5H, NHCO, intercambio incompleto), 8,29-8,22 (m, 0,4H, NHCO, intercambio incompleto), 7,35-7,15 (m, 5H), 4,87-4,69 (m, 3H), 4,22-0,82 (m, 68H).

**Ejemplo 47 - compuesto de referencia**

Ácido (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-*N*,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metil(2-(piperazin-l-il)etil)amino)butanamido)butanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoico, ácido tris trifluoroacético




El compuesto 47 se preparó de la misma manera que para el compuesto 4, a partir del compuesto 46 (100 mg,

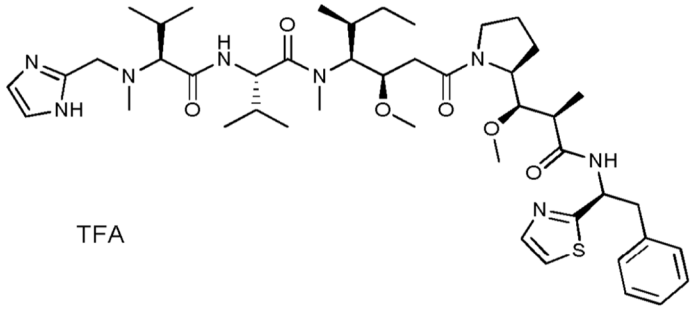
0,10 mmoles, 1,00 equiv). El residuo se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna Atlantis Prep OBD T3, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm), para producir 32,6 mg (33%) del compuesto 47 en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,5 ml/min, de 10% a 95% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) por 8 minutos); ESI ($C_{46}H_{77}N_7O_8$, masa exacta 843,6) *m/z*: 844,6 ($MH^+$) y 422,9 ($M,2H^+/2$, 100%), 5,73 min (100%, 210 nm).

$^1$H NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,66-8,57 (m, 0,3H, NHCO, intercambio incompleto), 8,41-8,32 (m, 0,3H, NHCO, intercambio incompleto), 8,13-8,06 (m, 0,2H, NHCO, intercambio incompleto), 7,30-7,10 (m, 5H), 4,80-4,61 (m, 3H), 4,19-0,78 (m, 65H).

**Ejemplo 48 - compuesto de referencia**

(S)-2-((S)-2-(((1H-imidazol-2-il)metil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((S)-2-((IR,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetilbutanamida, ácido trifluoroacético



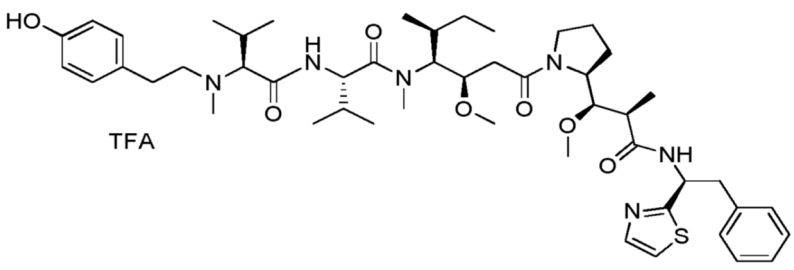

El compuesto 48 se preparó de la misma manera que para el compuesto 1, a partir de la aminas 1Y y 1ZC y el 1H-imidazol-2-carbaldehído. El producto final se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones: columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19x150 mm, fases móviles con pH regulados con TFA al 0,05%, gradiente de 15,0 a 30% de ACN en agua por 10 minutos y a continuación hasta 95,0% de ACN durante 2 minutos, detección UV a 220 nm.

LC/MS/UV (Zorbax Eclipse Plus C8, 1,8 µm, 4,6 x 100 mm; 1 ml/min, 40°C, 2% de metanol en agua (eluyendo fases con pH regulado con TFA al 0,05%) durante 1 minuto, a continuación de 2% a 95% de metanol durante 12 minutos; ESI ($C_{45}H_{70}N_8O_6S$, masa exacta 850,51) *m/z*: 851,2 ($MH^+$), 873,5 ($MNa^+$), 426,3 ($M,2H^+/2$); 12,75 min (90,5%, 210 nm).

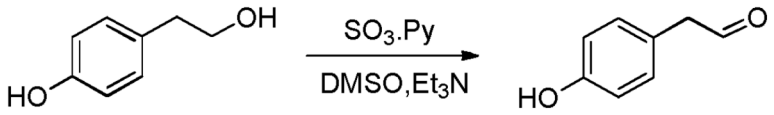
$^1$H NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 7,83-7,81 (m, 1H), 7,80-7,53 (m, 3H), 7,53-7,22 (m, 5H), 5,6-5,8 (m, 1H), 5,0-4,6 (m, 2H); 4,6-0,85 (m, 55H).

**Ejemplo 49 - compuesto de referencia**

(S)-2-((S)-2-((4-hidroxifenetil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((S)-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetilbutanamida, ácido trifluoroacético

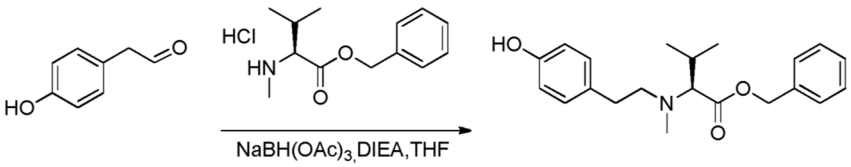


**Ejemplo 49A:** 2-(4-hidroxifenil)acetaldehído



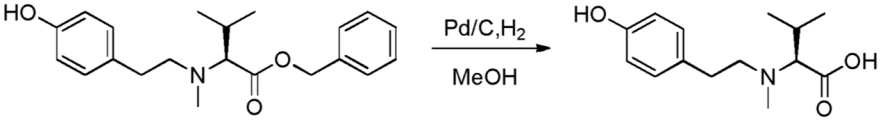

Se disolvió 4-(2-hidroxietil)fenol (4 g, 28,95 mmoles, 1,00 equiv) en DMSO (32 ml) y a continuación se añadió TEA (8,8 ml, 2,20 equiv.) gota a gota. Se agregó una solución de $SO_3$.Py (10 g, 2,20 equiv) en DMSO (36 ml) y la mezcla se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con 250 ml de agua y se extrajo 3 veces con 100 ml de AcOEt. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron 5 veces con agua (100 ml), a continuación dos veces con 150 ml de NaCl (sat.), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/PE (1:10) para producir 1 g (25%) del compuesto 49A en forma de un aceite incoloro.

**Ejemplo 49B:** bencil (S)-2-((4-hidroxifenetil)(metil)amino)-3-metilbutanoato




El compuesto 49B se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 14C a partir de la amina 1ZC (1,5 g, 5,82 mmoles, 0,99 equiv), el aldehído 49A (800 mg, 5,88 mmoles, 1,00 equiv), $NaBH(OAc)_3$ (2,7 g, 12,74 mmoles, 2,17 equiv) y DIEA (4,23 ml) en THF (25 ml). La mezcla de reacción se neutralizó con 50 ml de agua y se extrajo 3 veces con 50 ml de AcOEt. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/PE (1:10) para producir 600 mg (37%) del compuesto 49B en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 49C:** Ácido (S)-2-((4-hidroxifenetil)(metil)amino)-3-metilbutanoico




El compuesto 49B (0,5 g, 1,46 mmoles, 1,00 equiv) se disolvió en 40 ml de MeOH en presencia de Pd/C (250 mg) y se hidrogenó durante 3 horas a temperatura ambiente y presión atmosférica. El medio de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 0,4 g del compuesto 49C en forma de un sólido de color blanco.

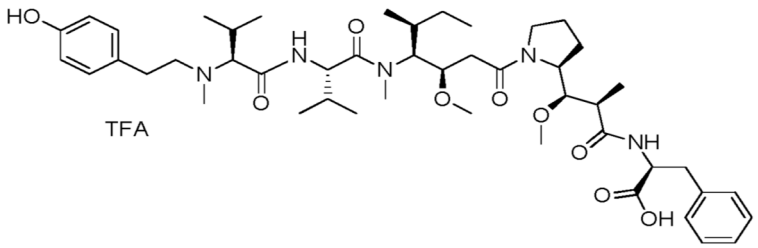
**Ejemplo 49:** El compuesto 49 se sintetizó de la misma manera que para el compuesto 3 a partir de la amina 1Y (53,4 mg, 0,08 mmoles, 2,00 equiv), el ácido 49C (70 mg, 0,28 mmoles, 1,00 equiv), DEPC (0,032 ml, 2,00 equiv) y DIEA (0,053 ml, 3,00 equiv) en DCM (3 ml). El residuo se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna Atlantis Prep OBD T3, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 45% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 45% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm), para producir 3 mg (1%) del compuesto 49 en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,5 ml/min, de 10% a 95% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) durante 8 minutos); ESI ($C_{49}H_{74}N_6O_7S$, masa exacta 890,5) *m/z*: 891,5 ($MH^+$) y 446,4 ($M,2H^+/2$, 100%), 6,69 min (100%, 210 nm).

$^1$H NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,92-8,87 (m, 0,5H, NHCO, intercambio incompleto), 8,70-8,63 (m, 0,4H, NHCO, intercambio incompleto), 8,85-8,77 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,35-7,03 (m, 7H), 6,82-6,71 (m, 2H), 5,77-5,58 (m, 1H), 5,81-5,70 (m, 1H), 4,21-0,80 (m, 58H).

**Ejemplo 50 - compuesto de referencia**

Ácido (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-((4-hidroxifenetil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*,3-dimetilbutanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoico, ácido trifluoroacético



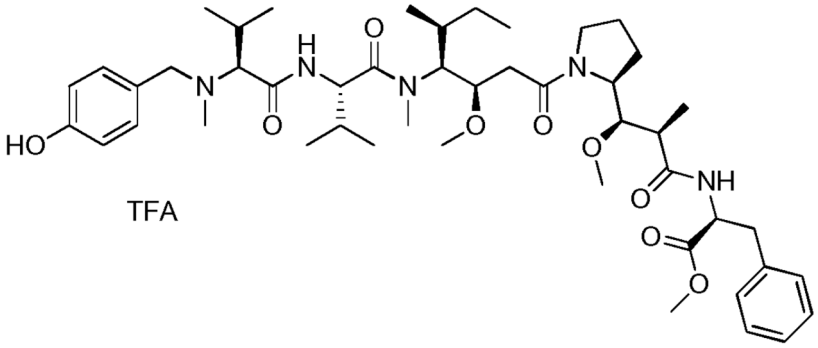

**Ejemplo 50:** El compuesto 50 se preparó de la misma manera que para el compuesto 4, a partir del compuesto 27 (100 mg, 0,10 mmoles, 1,00 equiv). El residuo se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-001 SHIMADZU, columna Atlantis Prep OBD T3, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 20% a 40% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 100% de ACN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm), para producir 10,7 mg (11%) del compuesto 50 en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,5 ml/min, de 10% a 95% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) por 8 minutos); ESI ($C_{47}H_{73}N_5O_9$, masa exacta 851,5) *m/z*: 852,5 ($MH^+$) y 426,8 ($M,2H^+/2$, 100%), 6,46 min (91,7%, 210 nm).

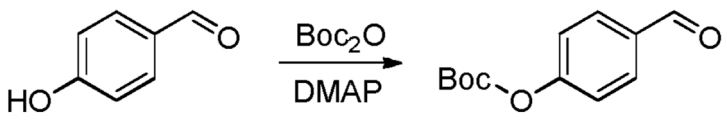
$^1$H NMR: (400 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 7,34-7,15 (m, 5H); 7,15-7,04 (se, 2H), 6,82-6,83 (m, 2H), 4,83-4,70 (m, 1H), 4,21-4,00 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,74-3,62 (m, 1H), 3,57-2,86 (m, 20H), 2,56-0,80 (m, 36H).

**Ejemplo 51 - compuesto de referencia**

metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-((4-hidroxibencil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*,3-dimetilbutanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato, ácido trifluoroacético

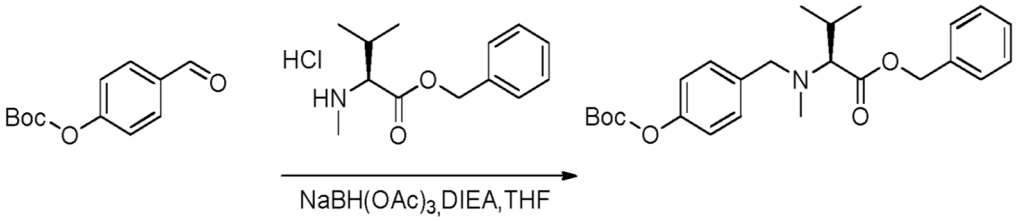



**Ejemplo 51A:** *terc*-butil (4-formilfenil)carbonato



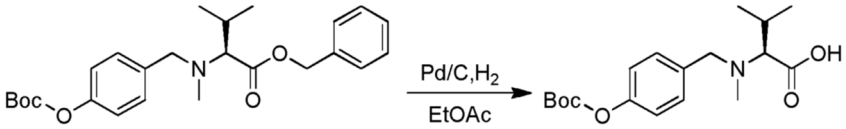

4-hidroxibenzaldehído (3,0 g, 24 mmoles) se disolvió en 30 ml de DCM en presencia de 4-DMAP (300 mg, 2,46 mmoles, 0,1 equiv.) y di-*terc*-butilo dicarbonato (5,35 g, 24 mmoles, 1,0 equiv.) y se agitó 1 hora a temperatura ambiente. Después, la solución se diluyó con 200 ml de agua y se extrajo 3 veces con 100 ml de DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir 5 g (92%) del compuesto 51A en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 51B:** bencil (S)-2-((4-((*terc*-butoxicarbonil)oxi)bencil)(metil)amino-3-metilbutanoato



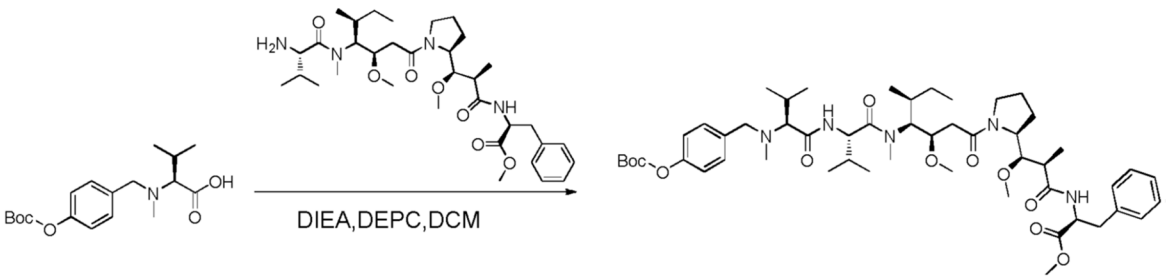

El compuesto 51A (220 mg, 0,99 mmoles) se disolvió en 5 ml de THF en presencia del compuesto 1ZC (255 mg, 0,99 mmoles, 1,0 equiv.), $NaBH(OAc)_3$ (420 mg, 2 mmoles, 2,0 equiv.) y DIEA (654 µl) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, la solución se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo 3 veces con 50 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de sílice con una mezcla de EtOAc y PE (1:100) para producir 200 mg (47%) del compuesto 51B en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 51C:** Ácido (S)-2-((4-((*terc*-butoxicarbonil)oxi)bencil)(metil)amino)-3-metil butanoico




El compuesto 51C se preparó por hidrogenación del compuesto 51B (200 mg), siguiendo el protocolo utilizado para la preparación del compuesto 3F.

**Ejemplo 51D:** metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-((4-((*terc*-butoxicarbonil)oxi)bencil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*,3-dimetilbutanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato




El compuesto 51D se preparó mediante el acoplamiento del compuesto 51C con la amina 3D, siguiendo el protocolo utilizado para la preparación del compuesto 3 para obtener el producto deseado en forma de aceite de color amarillo con un rendimiento del 60%.

**Ejemplo 51:** El compuesto 51D (80 mg, 0,08 mmoles) se disolvió en 1 ml de DCM en presencia de 0,5 ml de TFA, se agitó 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-010, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase de elución: agua/ACN con pH regulado con TFA al 0,05%; gradiente de 23% a 40% de ACN durante 10 minutos y a continuación de 40% a 95% de ACN durante 2 minutos; detector UV Waters 2489 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 51 se obtuvo con un rendimiento del 24% (20 mg) en forma de un sólido de color blanco.

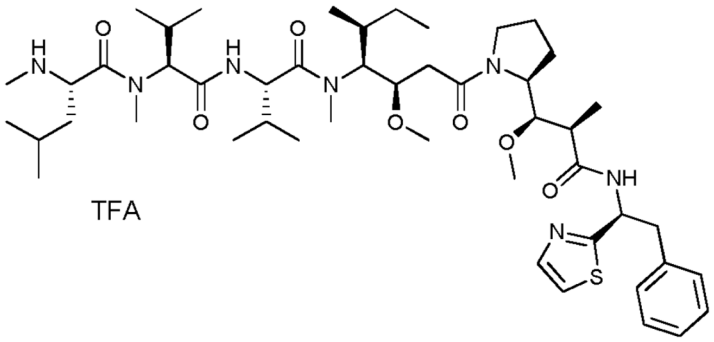
LC/MS/UV (Zorbax SB-Aq, 1,8 µm, 4,6 x 100 mm; MeOH al 2% en agua (TFA al 0,05%) durante 1 minuto y a continuación de 2% a 95% de MeOH por 13 minutos); ESI ($C_{47}H_{73}N_5O_9$, masa exacta 851,54) *m/z*: 874,5 ($MNa^+$), 426,9 ($M,2H^+/2$); 12,48 min (96%, 210 nm).

$^1$H NMR: (300 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,1-8,6 (m, 0,9H, NHCO intercambio incompleto); 7,29-7,27 (m, 2H), 7,25-6,86 (m, 5H), 6,84-6,83 (m, 2H), 4,83-4,72 (m, 3H), 4,26-0,82 (m, 58H).

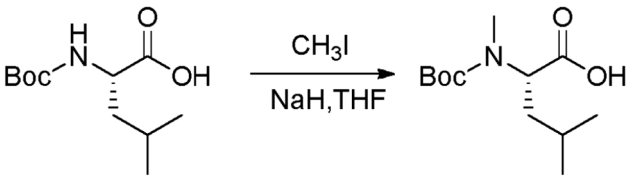
**Ejemplo 52 - compuesto de referencia**

(S)-*N*-((S)-1-(((S)-1-(((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((S)-2-((IR,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-

il)etil)amino)propil)pirrolidin-l-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)(metil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-*N*,4-dimetil-2-(metilamino)pentanamida, ácido trifluoroacético

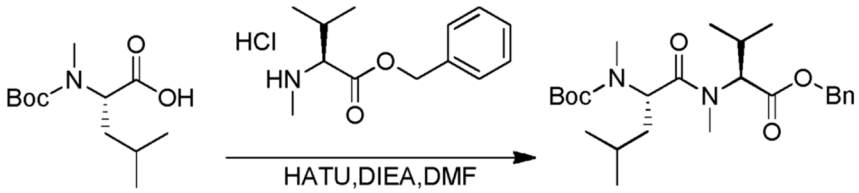



**Ejemplo 52A:** Ácido (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metil-pentanoico



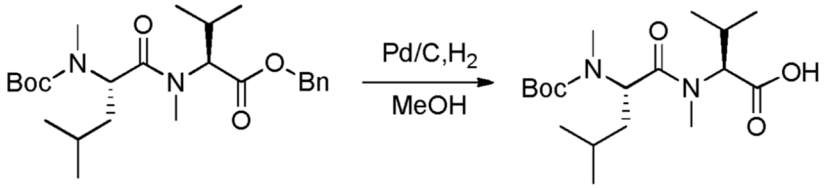

Boc-Leu-OH (4,7 g, 30 mmoles) se disolvió en 150 ml de THF en una atmósfera inerte. Se añadió hidruro sódico (3,2 g, 133 mmoles, 4,0 equiv.) a 0°C en porciones. La mezcla de reacción se agitó 1 hora a baja temperatura antes de añadir yodometano (14,2 g, 100 mmoles, 5,0 equiv.). La reacción se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se neutralizó con 100 ml de agua y se lavó 3 veces con 200 ml de EtOAc. La fase acuosa se llevó a pH 3 con HCl 1N y a continuación se extrajo 3 veces con 100 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con 300 ml de solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida obteniéndose 4,7 g (94%) del compuesto 52A en forma de un aceite de color rojo.

**Ejemplo 52B:** bencil ((S)-2-((S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)-*N*,4-dimetilpentanamido)-3-metilbutanoato




Se preparó el compuesto 52B de manera similar como para el compuesto 1ZG a partir de la amina 1ZC (1,9 g, 7,4 mmoles, 0,9 equiv.), el ácido 52A (2,0 g, 8,1 mmoles), HATU (4,7 g, 12 mmoles, 1,5 equiv.) y DIEA (9 ml) en DMF (150 ml). A continuación de la purificación en una columna de sílice (EtOAc/EP = 1/10), el compuesto 52B (0,8 g, 24%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

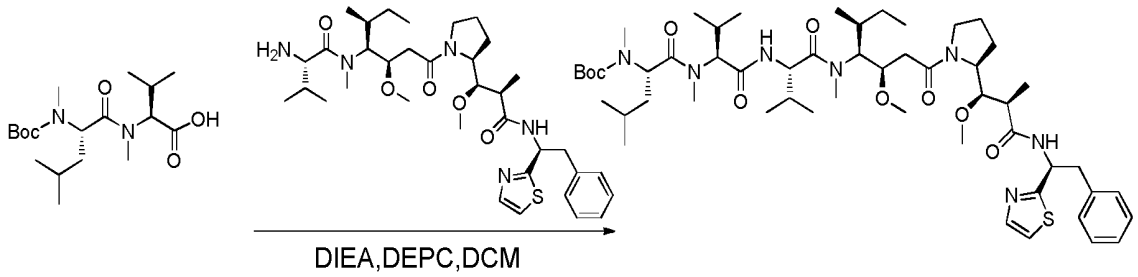
**Ejemplo 52C:** Ácido (S)-2-((S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)-*N*,4-dimetil pentanamido)-3-metilbutanoico




El compuesto 52C se preparó por hidrogenación del compuesto 52B (300 mg), siguiendo el protocolo utilizado para la preparación del compuesto 3F, con un rendimiento del 83%.

**Ejemplo 52D:** *terc*-butil ((3R,4S,7S,10S,13S)-4-((S)-*sec*-butil)-7,10-diisopropil-3-(2-((S)-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5,11,15-trimetil-6,9,12-trioxo-2-

oxa-5,8,11-triaza hexadecan-13-il)(metil)carbamato




El compuesto 52D se preparó mediante el acoplamiento del compuesto 52C con la amina 1Y, siguiendo el protocolo utilizado para la preparación del compuesto 1ZG. El producto deseado se obtuvo en forma de aceite de color amarillo con un rendimiento del 94%.

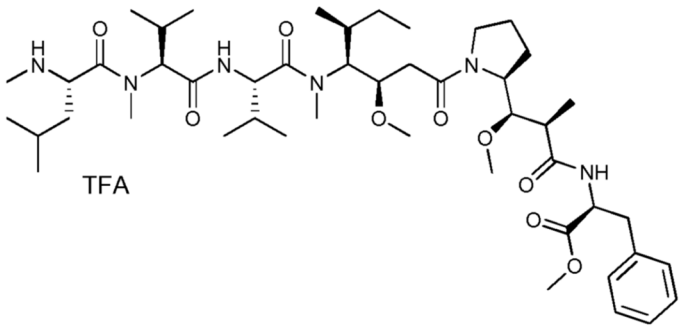
**Ejemplo 52:** El compuesto 52 se preparó mediante la desprotección del compuesto 52D, siguiendo el protocolo utilizado para la preparación del compuesto 1. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-010, columna SunFire Prep C18 OBD 5, µm, 19 x 100 mm, se eluyeron las fases con pH regulado con TFA al 0,05%, de 20% a 45% de ACN en agua durante 10 minutos y a continuación de 45% a 100% de ACN durante 2 minutos; detector UV Waters 2489 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 52 se obtuvo con un rendimiento del 13% (14 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (columna Eclipse Plus C8, 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; 40°C; 1,0 ml/min, de 5% a 95% de ACN en agua (TFA al 0,05%) durante 18 minutos); ESI ($C_{48}H_{79}N_7O_7S$, masa exacta 897,58) *m/z*: 898,5 ($MH^+$), 449,9 ($M,2H^+/2$); 16,46 min (88%, 210 nm).

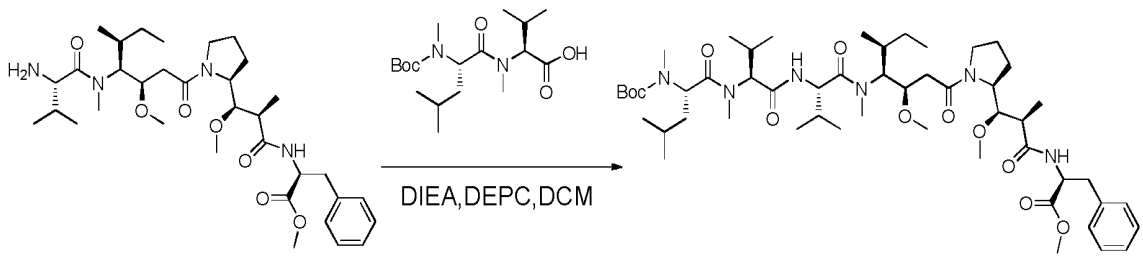
$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,1-8,6 (m, 0,9H, NHCO intercambio incompleto); 7,81-7,78 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 5H), 5,70 (m, 1H), 4,80-0,86 (m, 68H).

**Ejemplo 53 - compuesto de referencia**

metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3S,6S,9S,12S,13R)-12-((S)-*sec*-butil)-3-isobutil-6,9-diisopropil-13-metoxi-5,ll-dimetil-4,7,10-trioxo-2,5,8,11-tetraazapentadecan-15-oil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato, ácido trifluoroacético




**Ejemplo 53A:** metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((6S,9S, 12S,15S,16R)-15-((S)-*sec*-butil)-6-isobutil-9,12-diisopropil-16-metoxi-2,2,5,8,14-pentametil-4,7,10,13-tetraoxo-3-oxa-5,8,11,14-tetraazaoctadecan-18-oil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato.




El compuesto 53A se preparó mediante el acoplamiento del compuesto 52C con la amina 3D, siguiendo el protocolo

utilizado para la preparación del compuesto 3. El producto deseado se obtuvo en una mezcla con un diastereoisómero en forma de aceite de color amarillo. Se utilizó como tal en la siguiente etapa.

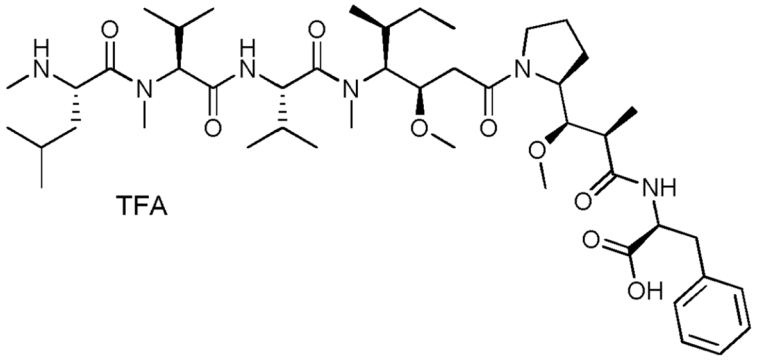
**Ejemplo 53:** El compuesto 53 se preparó mediante la desprotección del compuesto 53A, siguiendo el protocolo utilizado para la preparación del compuesto 1. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-010, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 100 mm, se eluyeron las fases con pH regulado con TFA al 0,05%, de 20% a 45% de ACN en agua durante 10 minutos y a continuación de 45% a 100% de ACN durante 2 minutos; detector UV Waters 2489 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 53 se obtuvo con un rendimiento del 12% (13 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,5 ml/min, de 10% a 95% de ACN en agua (TFA al 0,05%) durante 8 minutos); ESI ($C_{47}H_{80}N_6O_9$, masa exacta 872,60) *m/z*: 873,6 ($MH^+$), 437,4 ($M,2H^+/2$); 6,97 min (91%, 210 nm).

$^1$H NMR: (300 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,1-8,6 (m, 0,7H, NHCO intercambio incompleto); 7,70-7,10 (m, 5H), 4,80-0,8 (m, 72H).

**Ejemplo 54 - compuesto de referencia**

Ácido (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3S,6S,9S,12S,13R)-12-((S)-*sec*-butil)-3-isobutil-6,9-diisopropil-13-metoxi-5,ll-dimetil-4,7,10-trioxo-2,5,8,11-tetraazapentadecan-15-oil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoico, ácido trifluoroacético



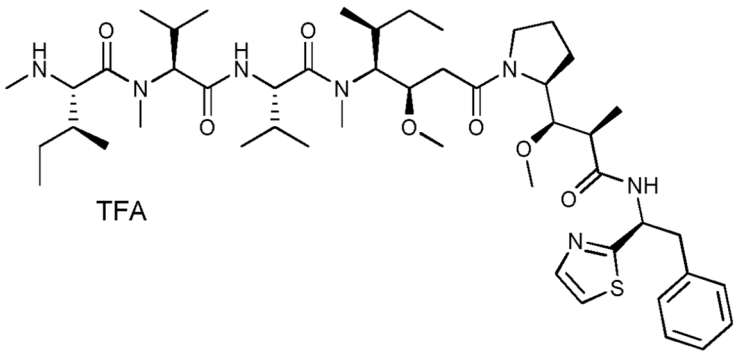

**Ejemplo 54:** El compuesto 54 se preparó mediante saponificación del compuesto 53, siguiendo el protocolo utilizado para la preparación del compuesto 4. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Pre-HPLC-010, columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 100 mm, se eluyeron las fases con pH regulado con TFA al 0,05%, de 20% a 45% de ACN en agua durante 10 minutos y a continuación de 45% a 100% de ACN durante 2 minutos; detector UV Waters 2489 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 54 se obtuvo con un rendimiento del 23% (22 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS/UV (Zorbax SB-Aq, 1,8 µm, 4,6 x 100 mm; 2% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) durante 1 minuto y a continuación de 2% a 95% de MeOH por 13 minutos); ESI ($C_{46}H_{78}N_6O_9$, masa exacta 859,15) *m/z*: 860 ($MH^+$), 430,4 ($M,2H^+/2$); 12,19 min (86%, 210 nm).

$^1$H NMR: (300 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 7,70-7,10 (m, 5H), 4,80-0,8 (m, 69H).

**Ejemplo 55 - compuesto de referencia**

(2S,3S)-*N*-((S)-1-(((S)-1-(((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((S)-2-((lR,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxo heptan-4-il)(metil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-*N*,3-dimetil-2-(metilamino) pentanamida, ácido trifluoroacético



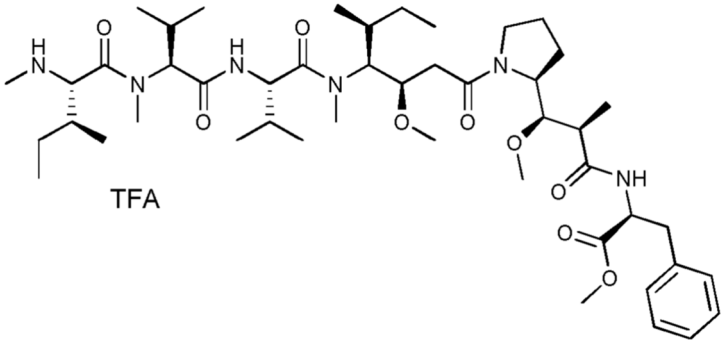

**Ejemplo 55:** El compuesto 55 se preparó siguiendo la misma secuencia de etapas que para la preparación del compuesto 52, sustituyendo Boc-Leu-OH por Boc-Ile-OH.

LC/MS/UV (columna Eclipse Plus C8, 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; 40°C; 1,0 ml/min, de 5% a 95% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) durante 18 minutos); ESI ($C_{48}H_{79}N_7O_7S$, masa exacta 898,25) *m/z*: 899,5 ($MH^+$), 449,9 ($M,2H^+/2$); 16,34 min (92%, 210 nm).

$^1$H NMR: (300 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,9-8,5 (0,65H, NHCO intercambio incompleto), 7,76 (m, 1H), 7,6-7,4 (m, 1H), 7,3-7,1 (m, 5H), 5,7-5,5 (m, 1H), 4,8-0,8 (m, 68H).

**Ejemplo 56 - compuesto de referencia**

metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3S,6S,9S,12S,13R)-3,12-di((S)-*sec*-butil)-6,9-diisopropil-13-metoxi-5,ll-dimetil-4,7,10-trioxo-2,5,8,11-tetraazapentadecan-15-oil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato, ácido trifluoroacético



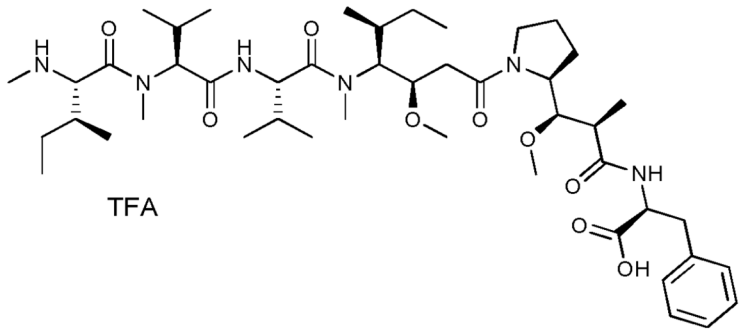

**Ejemplo 56:** El compuesto 56 se preparó siguiendo las mismas secuencias de etapas que para la preparación del compuesto 53, sustituyendo Boc-Leu-OH por Boc-Ile-OH.

LC/MS/UV (columna Eclipse Plus C8, 3,5 µm, 4,6 x 150 mm; 40°C; 1,0 ml/min, de 5% a 95% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) durante 18 minutos); ESI ($C_{47}H_{80}N_6O_9$, masa exacta 872,6) *m/z*: 873,6 ($MH^+$), 437,4 ($M,2H^+/2$); 16,18 min (90%, 210 nm).

$^1$H NMR: (300 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,6-7,4 (1,5H, NHCO intercambio incompleto), 7,4-7,2 (m, 5H), 4,8-0,8 (m, 72H).

**Ejemplo 57 - compuesto de referencia**

Ácido (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3S,6S,9S,12S,13R)-3,12-di((S)-*sec*-butil)-6,9-diisopropil-13-metoxi-5,ll-dimetil-4,7,10-trioxo-2,5,8,1l-tetraazapentadecan-15-oil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoico, ácido trifluoroacético



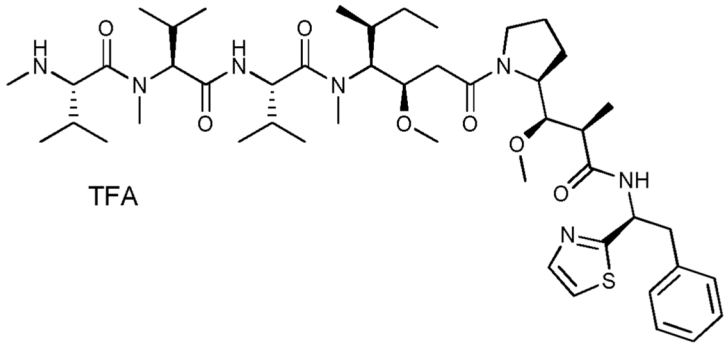

**Ejemplo 57:** El compuesto 57 se preparó siguiendo la misma secuencia de etapas que para la preparación del compuesto 54, sustituyendo Boc-Leu-OH por Boc-Ile-OH.

LC/MS/UV (Zorbax SB-Aq, 1,8 µm, 4,6 x 100 mm; MeOH al 2% (TFA al 0,05%) durante 2 minutos, a continuación, de 2% a 95% durante 12 minutos); ESI ($C_{46}H_{78}N_6O_9$, masa exacta 858,58) *m/z*: 859,6 ($MH^+$), 430,4 ($M,2H^+/2$); 12,81 min (91%, 210 nm).

$^1$H NMR: (300 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,6-7,4 (0,8H, NHCO intercambio incompleto), 7,4-7,2 (m, 5H), 4,8-0,8 (m, 69H).

**Ejemplo 58 - compuesto de referencia**

(S)-2-((S)-2-((S)-*N*,3-dimetil-2-(metilamino)butanamido)-3-metilbutanamido)-*N*-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((S)-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-l-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetilbutanamida, ácido trifluoroacético



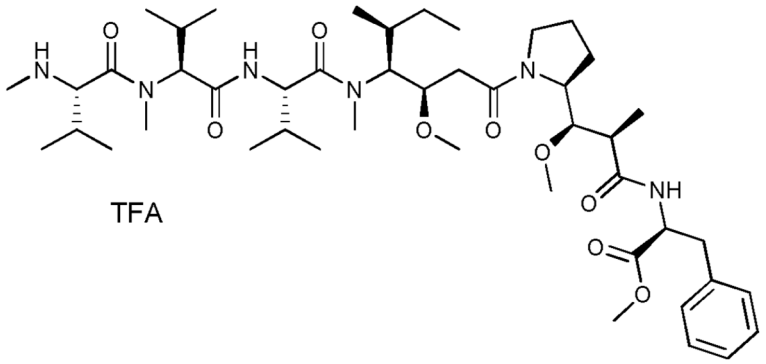

**Ejemplo 58:** El compuesto 58 se preparó siguiendo la misma secuencia de etapas que para la preparación del compuesto 52, sustituyendo Boc-Leu-OH por Boc-Val-OH.

LC/MS/UV (columna Ascentis Express C18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm; 40°C; 1,5 ml/min, de 10% a 95% de MeOH en agua (TFA al 0,05%) durante 8 minutos); ESI ($C_{47}H_{77}N_7O_7S$, masa exacta 883,56) *m/z*: 884,6 ($MH^+$), 442,9 ($M,2H^+/2$); 6,84 min (95%, 210 nm).

$^1$H NMR: (300 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,9-8,2 (1H, NHCO intercambio incompleto), 7,80 (m, 1H), 7,6-7,4 (m, 1H), 7,4-7,2 (m, 5H), 5,7-5,6 (m, 1H), 4,8-0,8 (m, 66H).

**Ejemplo 59 - compuesto de referencia**

metil (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3S,6S,9S,12S,13R)-12-((S)-*sec*-butil)-3,6,9-triisopropil-13-metoxi-5,ll-dimetil-4,7,10-trioxo-2,5,8,11-tetraazapentadecan-15-oil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoato, ácido trifluoroacético



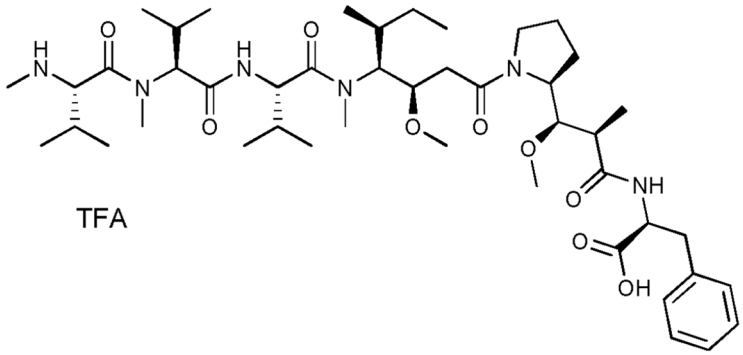

**Ejemplo 59** El compuesto 59 se preparó siguiendo la misma secuencia de etapas que para la preparación del compuesto 53, sustituyendo Boc-Leu-OH por Boc-Val-OH.

LC/MS/UV (Zorbax SB-Aq, 1,8 µm, 4,6 x 100 mm; MeOH al 30% (TFA al 0,05%) durante 1 minuto, a continuación de 30% a 95% durante 13 minutos); ESI ($C_{46}H_{78}N_6O_9$, masa exacta 858,58) *m/z*: 859,6 ($MH^+$), 430,4 ($M,2H^+/2$); 12,18 min (91%, 210 nm).

$^1$H NMR: (300 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 8,5-8,0 (0,6H, NHCO intercambio incompleto), 7,3-7,1 (m, 5H), 4,8-0,8 (m, 70H).

**Ejemplo 60 - compuesto de referencia**

Ácido (S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3S,6S,9S,12S,13R)-12-((S)-*sec*-butil)-3,6,9-triisopropil-13-metoxi-5,ll-dimetil-4,7,10-trioxo-2,5,8,11-tetraazapentadecan-15-oil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanamido)-3-fenilpropanoico, ácido trifluoroacético



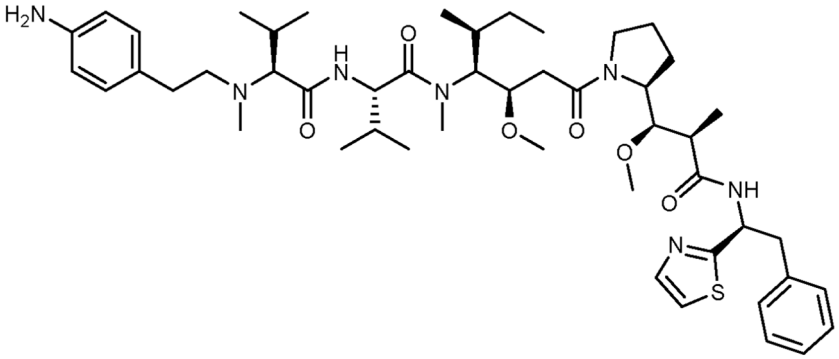

**Ejemplo 60:** El compuesto 60 se preparó siguiendo la misma secuencia de etapas que para la preparación del compuesto 54, sustituyendo Boc-Leu-OH por Boc-Val-OH.

LC/MS/UV (Zorbax SB-Aq, 1,8 µm, 4,6 x 100 mm; MeOH al 30% (TFA al 0,05%) durante 1 minuto, a continuación de 30% a 95% por 13 minutos); ESI ($C_{45}H_{76}N_6O_9$, masa exacta 844,57) *m/z*: 845,6 ($MH^+$), 423,4 ($M,2H^+/2$); 11,64 min (86%, 210 nm).

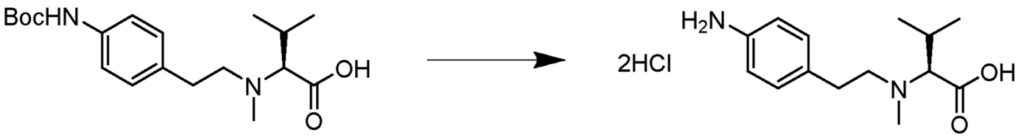
$^1$H NMR: (300 MHz, $CD_3OD$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros) 7,7-7,4 (0,6H, NHCO intercambio incompleto), 7,3-7,2 (m, 5H), 4,8-0,8 (m, 67H).

**Ejemplo 61 - compuesto de referencia**

(S)-2-((S)-2-((4-aminofenetil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((S)-2-((IR,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-2-fenil-1-(tiazol-2-il) etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4- l)-*N*,3-dimetilbutanamida



**Ejemplo 61A:** diclorhidrato de *N*-(4-aminofenetil)-*N*-metil-*L*-valina



El compuesto 11D (962 mg, 2,75 mmoles) se disolvió en 10 ml de una solución comercialmente disponible de HCl en propan-2-ol (5 - 6 M), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por TLC indicó el consumo completo del material de partida. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el sólido amarillo resultante se trituró con $Et_2O$ (2 x 10 ml). El producto se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto 61A como un sólido amarillo (322 mg, 47%).

**Ejemplo 61:** El ácido carboxílico 61A (73 mg, 0,23 mmoles, 1 eq) y amina 1Y (150 mg, 0,23 mmoles, 1 eq) se disolvieron en DMF seco (2 ml). Se añadieron DIEA (158 µl, 0,90 mmoles, 4 eq.) y DECP (51 µl, 0,34 mmoles, 1,5 eq.) y la reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El análisis por LC-MS mostró el consumo completo del material de partida. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto 61 como un sólido de color amarillo claro (83 mg, 40%).

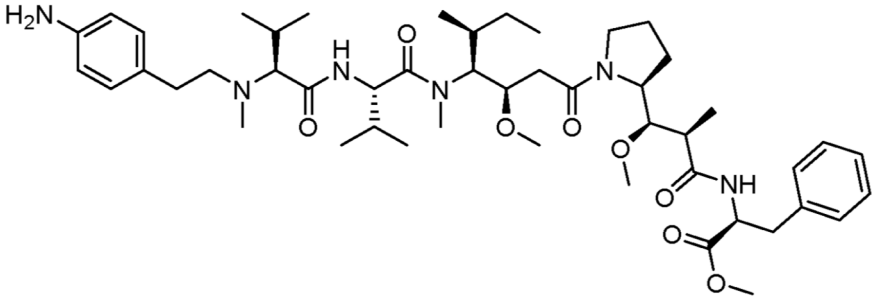
$^1$H NMR: (500 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros), 8,86 (d, 0,5H, NHCO); 8,65 (d, 0,5H, NHCO), 8,11-8,05 (m, 1H, NHCO), 7,80 (d, 0,5H, tiazol), 7,78 (d, 0,5H, tiazol), 7,65 (d, 0,5H, tiazol), 7,63 (d, 0,5H, tiazol), 7,32-7,12 (m, 5H), 6,83 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 6,45 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 5,56-5,49 (m, 0,5H), 5,42-5,35 (m, 0,5H), 4,78 (s, 2H, $NH_2$), 4,74-4,46 (m, 2H), 4,01-0,66 (m, 57H).

HPLC (XBridge Shield C18, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm; 3,5 ml/min, 40°C, de 0 a 95% de MeCN en agua (TFA al 0,1%) durante 2,25 minutos y a continuación 95% de MeCN por 0,5 minutos, Tr = 1,31 min (96,5%, 220 nm).

*m/z* (Q-TOF ESI$^+$) 890,5558 (2%, $MH^+$, $C_{49}H_{76}N_7O_6S$ requiere 890,5572), 445,7834 (100%, $(MH_2)^{2+}$, $C_{49}H_{77}N_7O_6S$ requiere 445,7823).

**Ejemplo 62 - compuesto de referencia**

Metil ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-((4-aminofenetil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*,3-dimetilbutanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanoil)-*L*-fenilalaninato



**Ejemplo 62:** El compuesto 62 se preparó de la misma manera que para el compuesto 61, utilizando ácido carboxílico 61A (69 mg, 0,21 mmoles, 1 eq), amina 3D (135 mg, 0,21 mmoles, 1 eq), DIEA (75 µl, 0,43 mmoles, 2

eq.) y DECP (49 µl, 0,32 mmoles, 1,5 eq.). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto 62 como un sólido de color amarillento (82 mg, 45%).

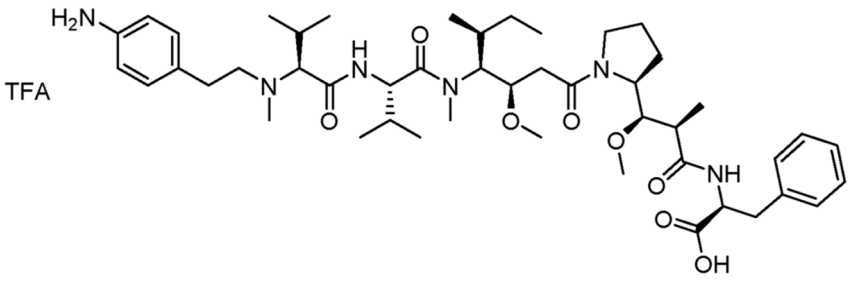
$^1$H NMR: (500 MHz, DMSO-*d*$_6$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros), 8,50 (d, *J*= 8,3, 0,5H, NHCO); 8,27 (d, *J*= 8,0, 0,5H, NHCO), 8,15-8,04 (m, 1H, NHCO), 7,27-7,13 (m, 5H), 6,86-6,79 (m, 2H), 6,48-6,42 (m, 2H), 4,78 (s, 2H, $NH_2$), 4,74-4,44 (m, 3H), 4,01-3,72 (m, 1,5H), 3,66 (s, 1,5H, $CO_2Me$), 3,63 (s, 1,5H, $CO_2Me$), 3,57-0,65 (m, 55,5H).

HPLC (XBridge Shield C18, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm; 3,5 ml/min, 40°C, de 0 a 95% de MeCN en agua (TFA al 0,1%) durante 2,25 minutos y a continuación MeCN al 95% durante 0,5 minutos, Tr = 1,29 min (95,3%, 220 nm).

*m/z* (Q-TOF ESI$^+$) 865,5800 (2%, $MH^+$, $C_{48}H_{77}N_6O_8$ requiere 865,5797), 433,2937 (100%, $(MH_2)^{2+}$, $C_{48}H_{78}N_6O_8$requires 433,2935).

**Ejemplo 63 - compuesto de referencia**

((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-((4-aminofenetil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*,3-dimetilbutanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanoil)-*L*-fenilalanina-2,2,2-trifluoroacetato



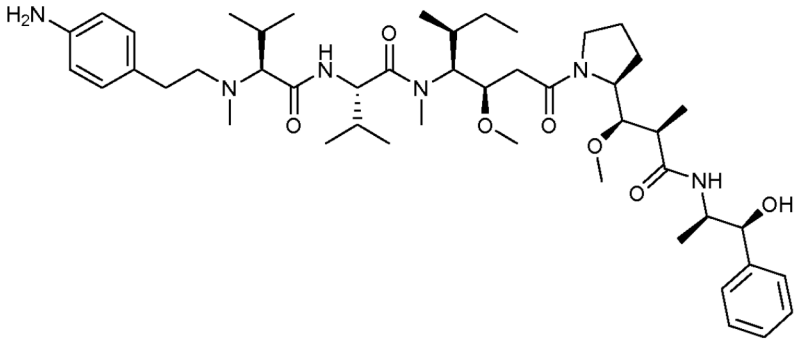

**Ejemplo 63:** El compuesto 62 (23 mg, 0,03 mmoles) se disolvió en una mezcla de agua (1 ml) y acetonitrilo (1 ml). Se añadió piperidina (0,75 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El análisis por TLC indicó el consumo completo del material de partida. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil: agua/MeCN con pH regulado con TFA al 0,1%; gradiente de 20% a 40% de MeCN por 10 minutos, a continuación, del 40% al 100% de MeCN durante 2 minutos; Detector UV Waters 2545 a 254 nm y 220 nm). El compuesto 63 se obtuvo como un sólido blanco (14 mg, 66%).

$^1$H NMR: (500 MHz, DMSO-*d*$_6$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros), 12,7 (s(br), 1H, $CO_2H$), 9,58 (m(br), 1H); 9,04-8,89 (m, 1H), 8,41 (d, 0,6H, NHCO), 8,15 (d, 0,4H, NHCO), 7,27-7,13 (m, 5H), 7,13-6,99 (m(br), 2H), 6,90-6,64 (s(br), 2H), 4,77-3,40 (m, 10H), 3,34-2,75 (m, 20H), 2,34-1,94 (m, 4H), 1,90-0,7 (m, 25H). HPLC (XBridge Shield C18, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm; 3,5 ml/min, 40°C, de 0 a 95% de MeCN en agua (TFA de 0,1%) durante 2,25 minutos y a continuación 95% de MeCN durante 0,5 minutos, Tr = 1,24 min (100%, 220 nm).

*m/z* (Q-TOF ESI$^+$) 851,5641 (6%, $MH^+$, $C_{47}H_{75}N_6O_8$ requiere 851,5641), 426,2854 (100%, $(MH_2)^{2+}$, requiere 426,2857).

**Ejemplo 64 - compuesto de referencia**

(S)-2-((S)-2-((4-aminofenetil)(metil)amino)-3-metilbutanamido)-*N*-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)amino)-l-metoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-*N*,3-dimetilbutanamida



El compuesto 64 se preparó de la misma manera que para el compuesto 61, utilizando ácido carboxílico 61A (93 mg, 0,29 mmoles, 1 eq.), amina 2D (174 mg, 0,29 mmoles, 1 eq.), DIEA (100 µl, 0,58 mmoles, 2 eq.) y DECP (66 µl, 0,43 mmoles, 1,5 eq.). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto 64 como un sólido de color blanquecino (51 mg, 21%).

$^1$H NMR: (500 MHz, DMSO-*d*$_6$, *ppm*): δ (Presencia de rotámeros), 9,61 (m(br), 1H); 9,05-8,89 (m, 1H), 7,93 (d, 0,6H, NHCO), 7,64 (d, 0,4H, NHCO), 7,36-6,98 (m, 7H), 6,92-6,70 (m(br), 2H), 5,45 (s(br), 1H), 4,80-4,41 (m, 3H), 4,06-3,44 (m, 4H), 3,37-2,79 (m, 18H), 2,45-2,21 (m, 3H), 2,17-0,70 (m, 35H).

HPLC (XBridge Shield C18, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm; 3,5 ml/min, 40°C, de 0 a 95% de MeCN en agua (TFA al 0,1%) durante 2,25 minutos y a continuación 95% de MeCN durante 0,5 minutos, Tr = 1,20 min (100%, 220 nm).

*m/z* (Q-TOF ESI$^+$) 837,5826 (33%, MH$^+$, $C_{47}H_{77}N_6O_7$ requiere 837,5848), 419,2956 (100%, $(MH_2)^{2+}$, $C_{47}H_{76}N_6O_8$ requiere 419,2961).

II - La actividad biológica de los compuestos de la invención

Los derivados de la presente invención son agentes citotóxicos potentes. Sus actividades antiproliferativas se determinaron en estirpes tumorales según los siguientes procedimientos y técnicas.

Método:

Cultivo de células. Las células A549 (células no pequeñas de cáncer de pulmón - ATCC CCL-185) y MDA-MB-231 (adenocarcinoma de mama - ATCC HTB-26) se cultivaron en medio esencial mínimo de Eagle (MEM) con 5% de suero de ternera fetal (FCS) y medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) con 10% de FCS, respectivamente. Las células MCF7 (carcinoma ductal de mama - ATCC HTB-22) y SN-12C (carcinoma de riñón - ATCC) se mantuvieron en medio RPMI1640 (sin rojo fenol para las células MCF7) que contenía 10% de FCS. Todos los medios fueron suplementados con fungizona (1,25 µg/mL) y penicilina-estreptomicina (100 U/100 µg/mL). Las células se cultivaron bajo condiciones estándares en una incubadora a 37°C, 5% de $CO_2$ y 95% de humedad atmosférica.

Actividad antiproliferativa en 4 estirpes celulares tumorales. Los compuestos según la invención se investigaron para su actividad antiproliferativa usando un ensayo de proliferación ATPlite (Perkin Elmer, Villebon sur Yvette, Francia) en un amplio panel de 4 estirpes celulares. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos ($10^3$ células/pocillo para A549, $2{,}10^3$ para MCF7, MDA-MB-231 y SN12C) al día 0 a una concentración para asegurar que las células permanecieran en fase de crecimiento celular logarítmico a lo largo del período de tratamiento de fármacos de 72 h. A continuación de un período de incubación de 24 horas, todas las células se trataron con diluciones seriadas de los compuestos ensayados (11 µl de una solución 10X en DMSO al 1% - 6 pocillos/condición). Para evitar la adherencia de los compuestos sobre las puntas, las puntas se cambiaron entre dos diluciones consecutivas. Las células se colocaron entonces en una incubadora a 37°C y 5% de $CO_2$. Al día 4, la viabilidad celular se evaluó mediante la dosificación de la ATP liberada por las células viables. Se analizó el número de células viables en comparación con el número de células tratadas con el disolvente. Se determinaron los valores de $EC_{50}$ con el análisis de ajuste de curva (modelo de regresión no lineal con una respuesta de dosis sigmoidal, coeficiente de pendiente variable de Hill), realizado con el algoritmo proporcionado por el software GraphPad (GraphPad Software Inc., CA, EUA).

Resultados:

Diversos compuestos:

Los diversos compuestos según la invención se ensayaron para determinar su actividad antiproliferativa sobre la estirpe celular MDA-MB-231 siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Las actividades medidas

proporcionaron valores de $EC_{50}$ < 0,1 µM.

Los pocos ejemplos siguientes, seleccionados de entre los compuestos según la invención, ilustran sus propiedades antiproliferativas completamente excepcionales:

Ejemplo 3*: $CE_{50}$ = 4,10xl0$^{-10}$ M; Ejemplo 12*: $CE_{50}$ = 5,80xl0$^{-10}$ M; Ejemplo 13*: $CE_{50}$ = 7,95xl0$^{-8}$ M; Ejemplo 15*: $CE_{50}$ = 1,70xl0$^{-10}$ M; Ejemplo 27*: $CE_{50}$ = 1,20xl0$^{-10}$ M.

***Compuestos de referencia**

Diversas estirpes celulares:

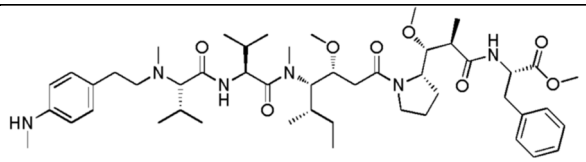
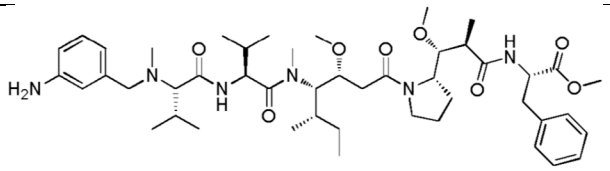
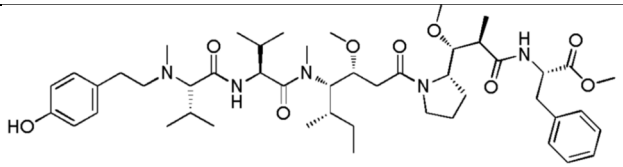
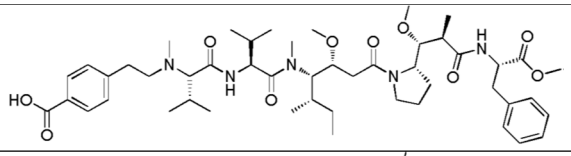
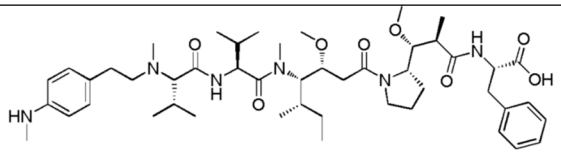
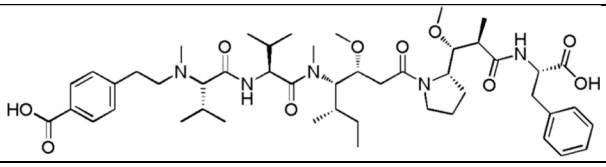
El compuesto 15 se ensayó en diferentes estirpes celulares (A549, MDA-MB-231, MCF-7, SN12C) siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Las actividades medidas proporcionaron valores de $EC_{50}$ <0,1 µM.

| **$EC_{50}$ (M)** | **A549** | **MDA-MB-231** | **MCF-7** | **SN12C** |
|---|---|---|---|---|
| Compuesto 15* | 1,45x10$^{-10}$ | 1,70x10$^{-10}$ | 7,15x10$^{-10}$ | 2,18x10$^{-10}$ |

*Compuesto de referencia

**Ejemplos comparativos:**

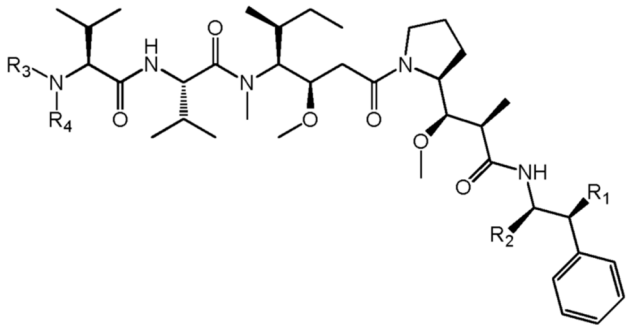
La sustitución en el anillo fenilo (amino/hidroxilo v. carboxilo) se estudió en los ejemplos comparativos a continuación que muestran la mejora de la actividad antiproliferativa de los fármacos según la invención que comprende un sustituyente amino o hidroxilo.

| **N°** | **Estructura** | **$EC_{50}$ (M)** | |
|---|---|---|---|
| | | **A549** | **MDA-MB-231** |
| 12* |  | 1,48x10$^{-10}$ | 5,80x10$^{-10}$ |
| 15* |  | 1,45x10$^{-10}$ | 1,70x10$^{-10}$ |
| 27* |  | 8,60x10$^{-11}$ | 1,20x10$^{-10}$ |
| Ejemplo comparativo |  | 3,76x10$^{-9}$ | 2,29x10$^{-9}$ |
| 13* |  | 2,71x10$^{-8}$ | 7,95x10$^{-8}$ |
| Ejemplo comparativo |  | 4,03x10$^{-7}$ | 9,75x10$^{-7}$ |

*Compuestos de referencia

**REIVINDICACIONES**

1. Compuesto de la fórmula (I) siguiente:



(I)

en la que:

- $R_1$ es H u OH,
- $R_2$ es un grupo alquilo ($C_1$-$C_6$), COOH, COO-(alquilo ($C_1$-$C_6$)) o tiazolilo,
- $R_3$ es H o un grupo alquilo ($C_1$-$C_6$), y
- $R_4$ es:

  - una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada, que presenta 1 a 8 átomos de carbono tal como un grupo alquilo ($C_1$-$C_8$), estando dicha cadena sustituida por uno o más grupos seleccionados de entre OH y $NR_5R_6$ con $R_5$ y $R_6$ cada uno independientemente del otro representando H o un grupo alquilo ($C_1$-$C_6$), o

  - un grupo $-(CH_2CH_2X_1)(CH_2CH_2X_2)_{a2}(CH_2CH_2X_3)_{a3}(CH_2CH_2X_4)_{a4}(CH_2CH_2X_5)_{a5}R_7$ con $X_1$, $X_2$, $X_3$, $X_4$ y $X_5$ cada uno independientemente del otro representando O o $NR_8$, a2, a3, a4 y a5 cada uno independientemente del otro representando 0 o 1, $R_7$ representando H y $R_8$ representando H o un grupo alquilo ($C_1$-$C_6$),

o sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que:

- $R_1$ = OH y $R_2$ representa un grupo alquilo ($C_1$-$C_6$), o
- $R_1$ = H y $R_2$ representa un grupo COOH, COO-alquilo ($C_1$-$C_6$) o tiazol.

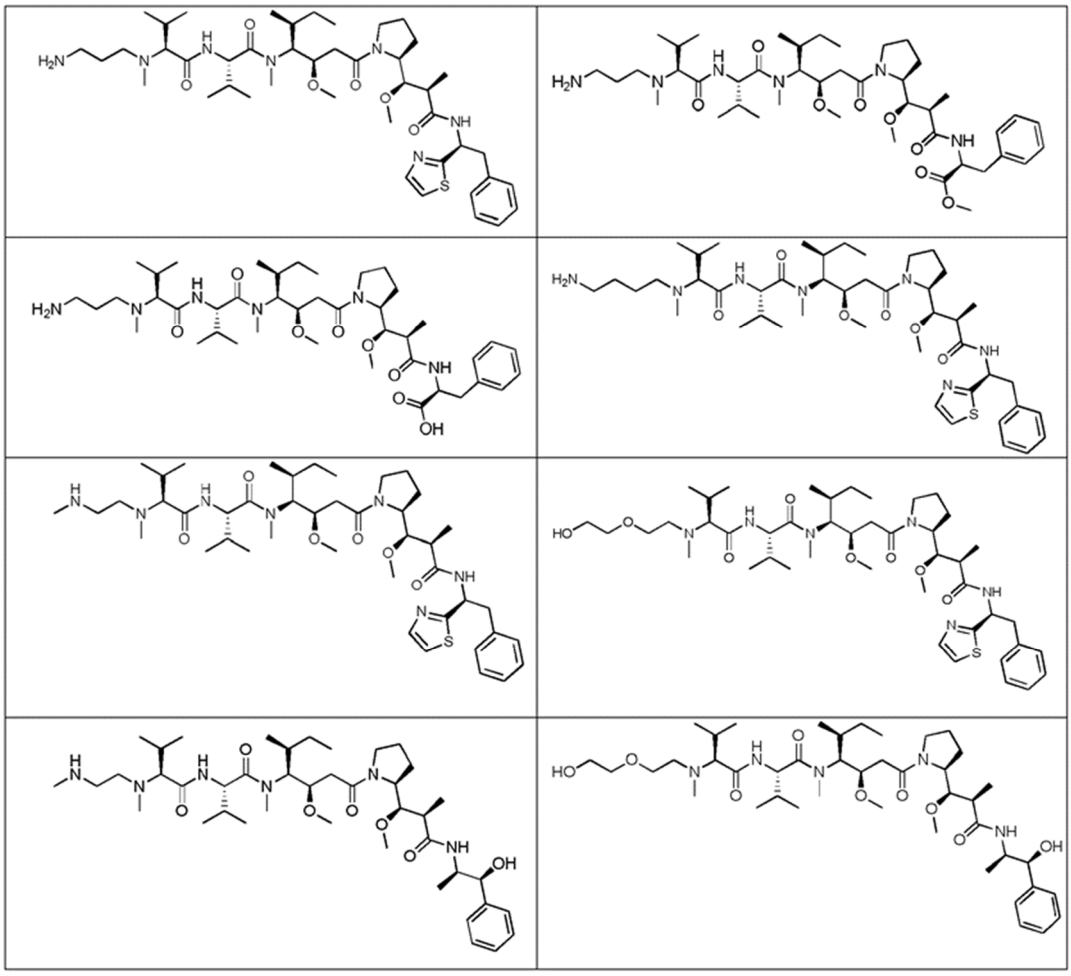
3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que $R_1$ representa H y $R_2$ representa COOH o COOMe.

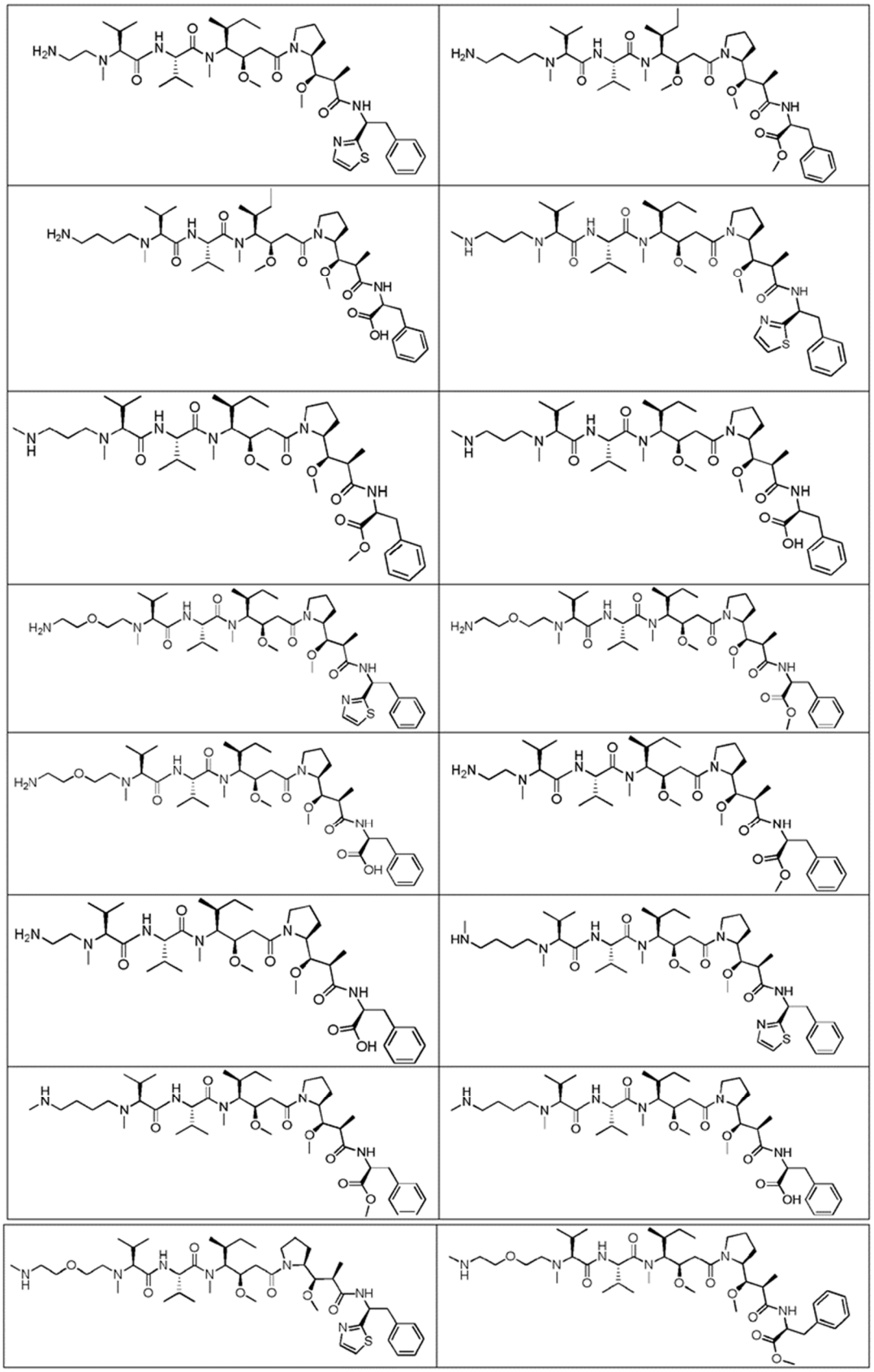
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que $R_3$ representa H o un grupo metilo.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que $R_4$ representa uno de los grupos siguientes:

- alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido por un grupo seleccionado de entre OH y $NR_5R_6$, o
- $-(CH_2CH_2X_1)(CH_2CH_2X_2)_{a2}(CH_2CH_2X_3)_{a3}R_7$.

6. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre:





y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tales como las sales formadas con ácido trifluoroacético.

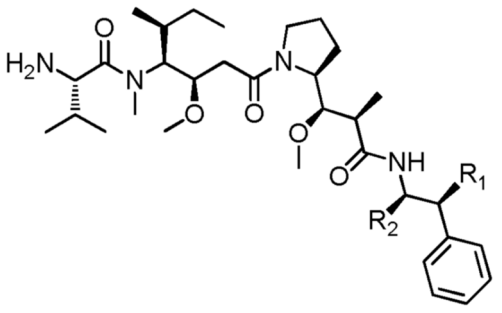
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su utilización como una especialidad farmacéutica.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su utilización como especialidad farmacéutica destinada al tratamiento del cáncer o de los trastornos proliferativos benignos.

9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

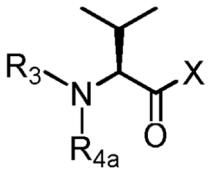
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, que comprende además otro principio activo, seleccionado ventajosamente de entre los agentes anticancerosos, comprendiendo en particular agentes anticancerosos citotóxicos tales como navelbina, vinflunina, taxol, taxoter, 5-fluorouracilo, metotrexato, doxorrubicina, camptotecina, gemcitabina, etopósido, cisplatino o carmustina; y agentes anticancerosos hormonales tales como el tamoxifeno o la medroxiprogesterona.

11. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende una reacción de condensación entre un compuesto de la fórmula (VI) siguiente:



(VI)

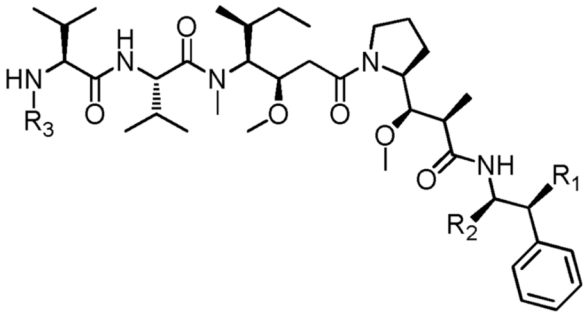
en la que $R_1$ y $R_2$ son como se define en la reivindicación 1, y un compuesto de la fórmula (VII) siguiente:



(VII)

en la que $R_3$ es como se define en la reivindicación 1, $R_{4a}$ representa un grupo $R_4$ como se define en la reivindicación 1, opcionalmente en forma protegida, y X es OH o Cl.

12. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende una reacción de sustitución entre un compuesto de la fórmula (VIII) siguiente:



(VIII)

en la que $R_1$, $R_2$, y $R_3$ son como se define en la reivindicación 1, y

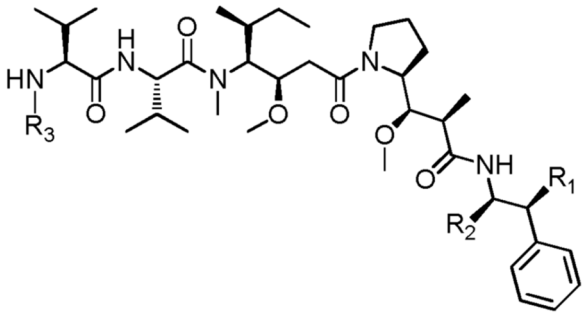
un compuesto de la fórmula (X) siguiente:

$$R_{4a}–Y \quad (X)$$

en la que $R_{4a}$ representa un grupo $R_4$ como se define en la reivindicación 1, opcionalmente en forma protegida, e Y es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, $OSO_2CH_3$, $OSO_2CF_3$ u O-Tosilo.

13. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que $R_4$ representa un grupo $-CH_2R_{4b}$ con $R_{4b}$ representando:

- OH, $NR_5R_6$, un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende 1 a 7 átomos de carbono sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre OH y $NR_5R_6$, o
- $-CH_2X_1(CH_2CH_2X_2)_{a2}(CH_2CH_2X_3)_{a3}(CH_2CH_2X_4)_{a4}(CH_2CH_2X_5)_{a5}R_7$, que comprende una reacción de aminación reductiva entre un compuesto de la fórmula (VIII) siguiente:



(VIII)

en la que $R_1$, $R_2$ y $R_3$ son como se define en la reivindicación 1, y un compuesto de la fórmula (XI) siguiente:

$$R_{4b}–CHO \quad (XI)$$

en la que $R_{4b}$ es como se define anteriormente.