



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 572**

51 Int. Cl.:
C07K 5/08 (2006.01)
A61K 38/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05782906 .1**
96 Fecha de presentación : **15.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1797110**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.06.2007**

54 Título: **Macrociclos IV de amida antibacterianos.**

30 Prioridad: **24.09.2004 DE 10 2004 046 307**
30.03.2005 DE 10 2005 014 240

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.05.2011

73 Titular/es: **AICURIS GmbH & Co. KG.**
Friedrich-Ebert-Strasse 475
42117 Wuppertal, DE

72 Inventor/es: **Endermann, Rainer;**
Ehlert, Kerstin;
Freiberg, Christoph;
Raddatz, Siegfried;
Michels, Martin;
Cancho-Grande, Yolanda;
Schuhmacher, Joachim y
Weigand, Stefan

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 359 572 T3

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

DESCRIPCIÓN

Macrociclos IV de amida antibacterianos

5 La invención se refiere a macrociclos de amida antibacterianos y a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades así como a su uso para producir fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de infecciones bacterianas.

En el documento WO 03/106480 y el documento WO 04/012816 se describen macrociclos de acción antibacteriana del tipo bifenomocina B con sustituyentes de amida o éster.

10 En el documento US 3.452.136, la tesis doctoral de R. U. Meyer, Universidad de Stuttgart, Alemania 1991, la tesis doctoral de V. Leiten-berger, Universidad de Stuttgart, Alemania 1991, Synthesis (1992), (10), 1025-30, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1992), (1), 123-30, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991); (10), 744, Synthesis (1991), (5), 409-13, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (5), 275-7, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1462-8, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1453-61, se describe la sustancia natural bifenomocina B como antibacterianamente eficaz. Se describen etapas parciales de la síntesis de bifenomocina B en Synlett (2003), 4, 522-526.

15 Chirality (1995), 7(4), 181-92, J. Antibiot. (1991), 44(6), 674-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7323-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7328-33, J. Org. Chem. (1987), 52(24), 5435-7, Anal. Biochem. (1987), 165(1), 108-13, J. Org. Chem. (1985), 50(8), 1341-2, J. Antibiot. (1993), 46(3), C-2, J. Antibiot. (1993), 46(1), 135-40, Synthesis (1992), (12), 1248-54, Appl. Environ. Microbiol. (1992), 58(12), 3879-8, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1992), (13), 951-3 describen una sustancia natural emparentada estructuralmente, la bifenomocina A, que presenta en el macrociclo una sustitución adicional con un grupo hidroxilo.

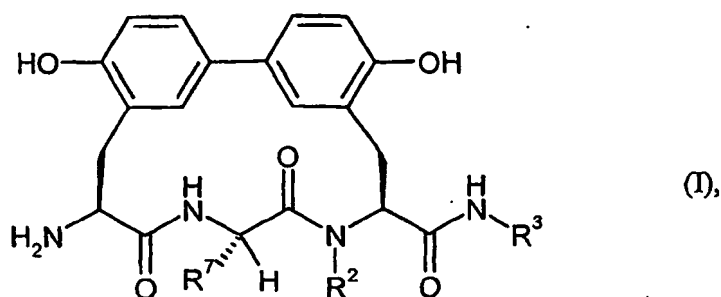
20 Las sustancias naturales no corresponden en cuanto a sus propiedades a los requisitos que se ponen al fármaco antibacteriano. En el mercado existen agentes de acción antibacteriana estructuralmente distintos, sin embargo puede llegarse regularmente a un desarrollo de resistencia. Por tanto son deseables nuevos agentes para una terapia buena y más eficaz.

25 Un objetivo de la presente invención es por tanto poner a disposición compuestos nuevos y alternativos con acción antibacteriana igual o mejorada para el tratamiento de enfermedades bacterianas en seres humanos y animales.

Sorprendentemente se encontró que determinados derivados de estas sustancias naturales, en los que se intercambia el grupo carboxilo de la sustancia natural por un grupo amida que contiene un grupo básico, son antibacterianamente eficaces frente a cepas de *S. aureus* (RN4220BiR y T17) resistentes a bifenomocina.

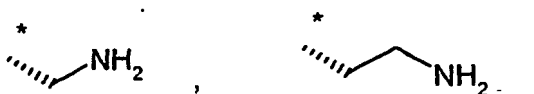
30 Los derivados muestran adicionalmente una frecuencia de resistencia espontánea mejorada frente a cepas naturales de *S. aureus* y cepas de *S. aureus* resistentes a bifenomocina.

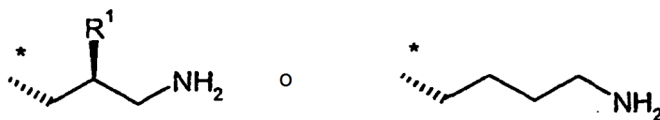
Son objeto de la invención compuestos de fórmula



en la que

R⁷ es igual a un grupo de fórmula





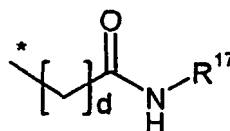
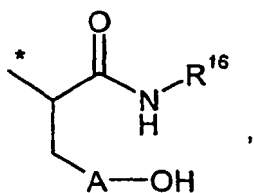
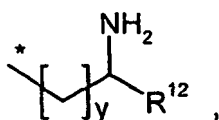
en la que

R¹ es igual a hidrógeno o hidroxilo,

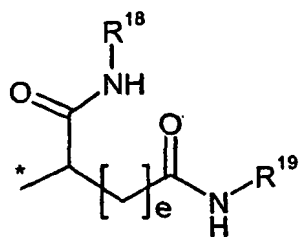
* es el sitio de unión al átomo de carbono,

5 R² es igual a hidrógeno, metilo o etilo,

R³ es igual a un grupo de fórmula



o



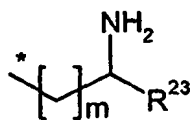
10 en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

A es igual a un enlace o fenilo,

R⁴ es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

R⁵ es un grupo de fórmula



15

en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

R²³ es hidrógeno o un grupo de fórmula $^{*}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ o $^{*}-(\text{CH}_2)_o-\text{NH}_2$,

en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

5 n y o son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,

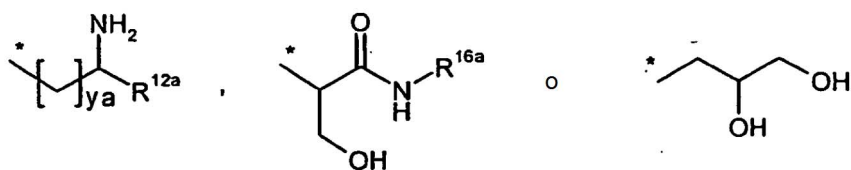
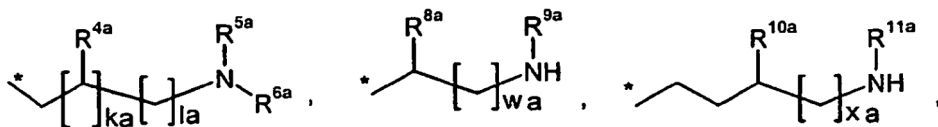
m es un número 0 ó 1,

R⁸ y R¹² son independientemente entre sí un grupo de fórmula $^{*}-\text{CONHR}^{14}$ o $^{*}-\text{CH}_2\text{CONHR}^{15}$,

en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

10 R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente entre sí un grupo de fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{4a} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

15 R^{5a} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

R^{6a} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

o

R^{5a} y R^{6a} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,

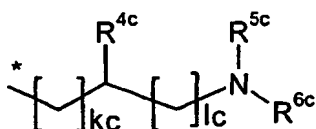
20 R^{8a} y R^{12a} son independientemente entre sí $^{*}-(\text{CH}_2)_{Z1a}-\text{OH}$, $^{*}-(\text{CH}_2)_{Z2a}-\text{NHR}^{13a}$, $^{*}-\text{CONHR}^{14a}$ o $^{*}-\text{CH}_2\text{CONHR}^{15a}$,

en los que

* es el sitio de unión al átomo de carbono, Z1a y Z2a son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3, R^{13a} es igual a hidrógeno o metilo

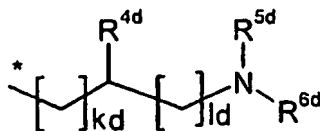
y

25 R^{14a} y R^{15a} son independientemente entre sí un grupo de fórmula



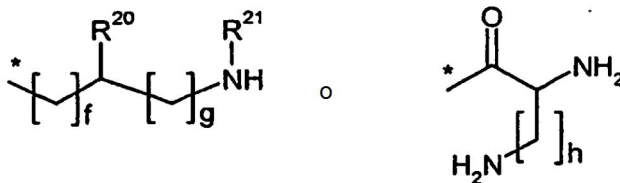
en la que

- * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
- R^{4c} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,
- R^{5c} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,
- 5 R^{6c} es igual a hidrógeno o aminoetilo,
- kc es un número 0 ó 1
- y
- lc es un número 1, 2, 3 ó 4,
- R^{9a} y R^{11a} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,
- 10 R^{10a} es igual a amino o hidroxilo,
- R^{16a} un grupo de fórmula



en la que

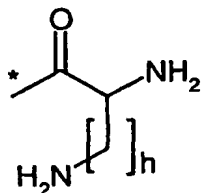
- * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
- 15 R^{4d} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,
- R^{5d} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,
- R^{6d} es igual a hidrógeno o aminoetilo,
- kd es un número 0 ó 1
- y
- 20 ld es un número 1, 2, 3 ó 4,
- ka es un número 0 ó 1 e
- la, wa, xa e ya son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,
- R⁹ y R¹¹ son independientemente entre sí hidrógeno, metilo, *-C(NH₂)=NH o un grupo de fórmula



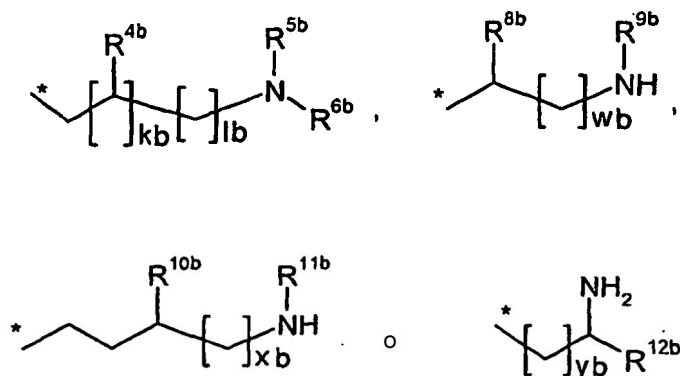
25 en la que

- * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
- R²⁰ es igual a hidrógeno o *-(CH₂)_n-NHR²²,
- en el que
- R²² es igual a hidrógeno o metilo
- 30 e

- i es un número 1, 2 ó 3,
 R^{21} es igual a hidrógeno o metilo,
 f es un número 0, 1, 2 ó 3,
 g es un número 1, 2 ó 3 y
 5 h es un número 1, 2, 3 ó 4,
 o
 R^8 es igual a $^*(CH_2)_{z1}-OH$,
 en el que
 * es el sitio de unión al átomo de carbono,
 10 $Z1$ es un número 1, 2 ó 3,
 y
 R^9 es un grupo de fórmula



- en la que
 15 * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno, y
 h es un número 1, 2, 3 ó 4,
 R^{10} es igual a amino o hidroxilo,
 R^{16} y R^{17} son independientemente entre sí un grupo de fórmula

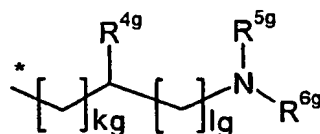


- 20 en la que
 * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
 R^{4b} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,
 R^{5b} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,
 R^{6b} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

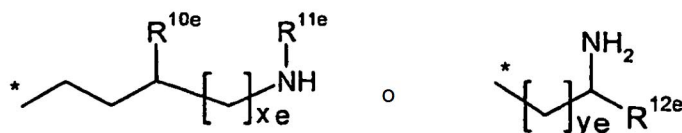
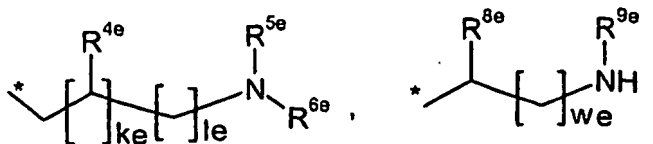
o

R^{5b} y R^{6b} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,
 R^{8b} y R^{12b} son independientemente entre sí $^{*-(CH_2)_{Z1b}-OH}$, $^{*-(CH_2)_{Z2b}-NHR^{13b}}$, $^{*-CONHR^{14b}}$ o $^{*-CH_2CONHR^{15b}}$, en los que

- 5 * es el sitio de unión al átomo de carbono,
 R^{13b} es igual a hidrógeno o metilo y
 $Z1b$ y $Z2b$ son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3, y
 R^{14b} y R^{15b} son independientemente entre sí un grupo de fórmula



- 10 en la que
* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
 R^{4g} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,
 R^{5g} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,
 R^{6g} es igual a hidrógeno o aminoetilo,
15 kg es un número 0 ó 1
e
lg es un número 1, 2, 3 ó 4,
 R^{9b} y R^{11b} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,
 R^{10b} es igual a amino o hidroxilo,
20 kb es un número 0 ó 1,
lb, wb, xb e yb son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,
 R^{18} y R^{19} son independientemente entre sí hidrógeno o un grupo de fórmula



- 25 en la que
* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
 R^{4e} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

R^{5e} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,
 R^{6e} es igual a hidrógeno o aminoetilo, o
 R^{5e} y R^{6e} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,
 R^{8e} y R^{12e} son independientemente entre sí $^{*}-(CH_2)_{Z1e}-OH$ o $^{*}-(CH_2)_{Z2e}-NHR^{13e}$,
 5 en los que
 * es el sitio de unión al átomo de carbono,
 R^{13e} es igual a hidrógeno o metilo y
 Z1e y Z2e son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,
 R^{9e} y R^{11e} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,
 10 R^{10e} es igual a amino o hidroxilo,
 ke es un número 0 ó 1
 y

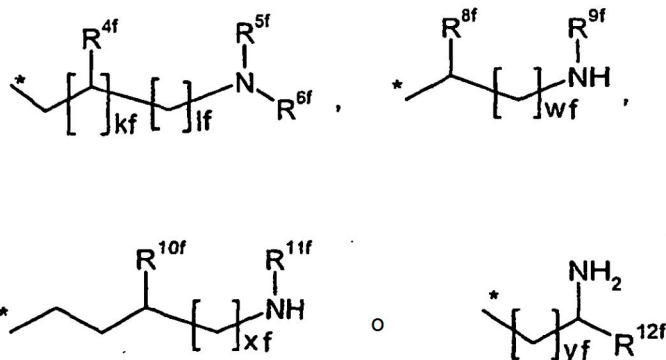
le, we, xe e ye son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,
 no siendo R¹⁸ y R¹⁹ simultáneamente hidrógeno,

15 R²⁴ es un grupo de fórmula $^{*}-CONHR^{25}$,

en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

R²⁵ un grupo de fórmula



20 en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{4f} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

R^{5f} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

R^{6f} es igual a hidrógeno o aminoetilo, o

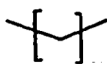
25 R^{5f} y R^{6f} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,

R^{8f} y R^{12f} son independientemente entre sí $^{*}-(CH_2)_{Z1f}-OH$ o $^{*}-(CH_2)_{Z2f}-NHR^{13f}$,

en los que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

- R^{13f} es igual a hidrógeno o metilo
- y
- Z1f y Z2f son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,
- R^{9f} y R^{11f} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,
- 5 R^{10f} es igual a amino o hidroxilo,
- kf es un número 0 ó 1
- y
- lf, wf, xf e yf son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4, d y e son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,
- 10 k es un número 0 ó 1,
- l, w, x e y son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,



w, x o y independientemente entre sí con w, x o y igual a 3 puede portar un grupo hidroxilo, y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

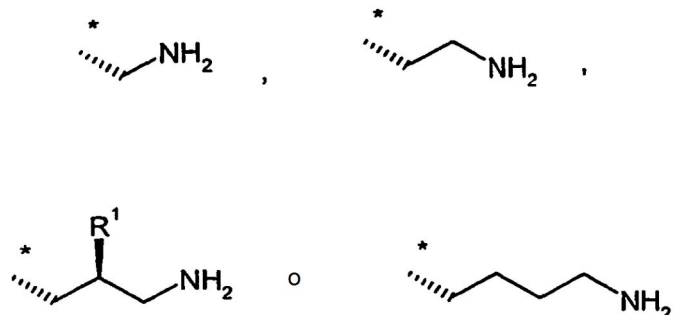
- 15 Los compuestos según la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos que están compuestos por la fórmula (I), mencionados a continuación como ejemplo(s) de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en tanto en caso de los compuestos que están comprendidos por la fórmula (I) mencionados a continuación no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.
- 20 Los compuestos según la invención pueden existir dependiendo de su estructura en forma estereoisomérica (enantiómeros, diastereómeros). La invención se refiere por tanto a los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse de manera conocida los componentes unitarios estereoisoméricos mediante procedimientos conocidos, tales como cromatografía en fase quiral o cristalización con aminas quirales o ácidos quirales.
- 25 La invención se refiere también a tautómeros de los compuestos dependiendo de la estructura de los compuestos.
- Como sales se prefieren en el contexto de la invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención.
- Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos (I) comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalindisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido trifluoroacético y ácido benzoico.
- 30 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos (I) comprenden también sales de bases habituales, tales como a modo de ejemplo y preferentemente sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales de alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoníaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de carbono, tales como a modo de ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina, arginina, lisina, etilendiamina y metilpiperidina.
- 35 Como solvatos se denominan en el contexto de la invención aquellas formas de los compuestos que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos, en los que la coordinación se realiza con agua.
- Un símbolo # en un átomo de carbono significa que el compuesto en cuanto a la configuración de este átomo de carbono se encuentra en forma enantioméricamente pura, por lo que se entiende en el contexto de la presente invención un exceso enantiomérico (*enantiomeric excess*) superior al 90% (> 90% de ee).
- 45 En las fórmulas de los grupos que R³ puede representar, el extremo de la línea junto al que se encuentra

respectivamente un * no representa un átomo de carbono o un grupo CH₂, sino que es componente del enlace al átomo de nitrógeno al que está unido R³.

5 En las fórmulas de los grupos que R⁷ puede representar, el extremo de la línea junto al que se encuentra respectivamente un * no representa un átomo de carbono o un grupo CH₂, sino que es componente del enlace al átomo de carbono al que está unido R⁷.

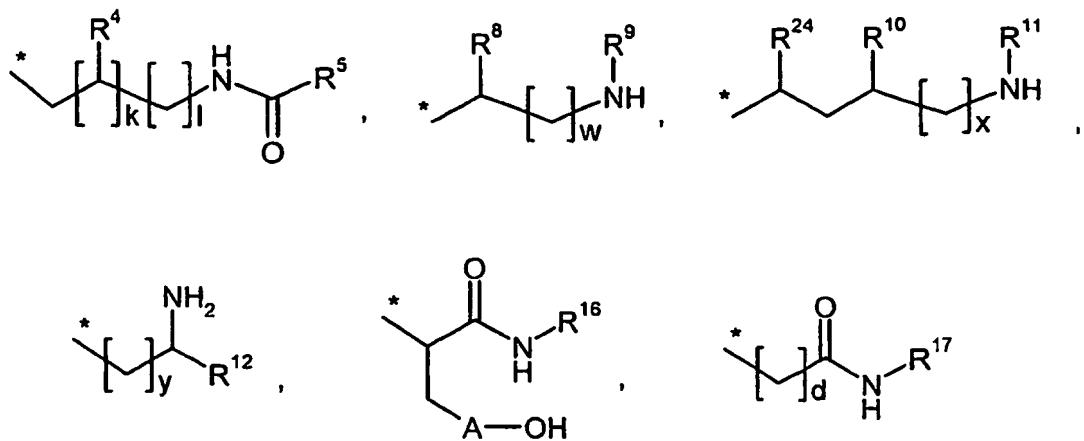
Se prefieren en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I) en los que

R⁷ es igual a un grupo de fórmula

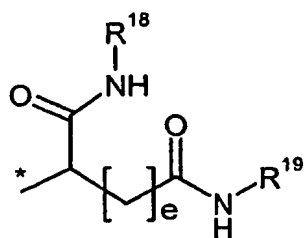


en la que

- 10 R¹ es igual a hidrógeno o hidroxilo,
 * es el sitio de unión al átomo de carbono,
 R² es igual a hidrógeno, metilo o etilo,
 R³ es igual a un grupo de fórmula

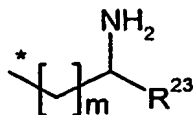


15 o



en la que

- * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
- A es igual a un enlace o fenilo,
- R⁴ es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,
- R⁵ es un grupo de fórmula

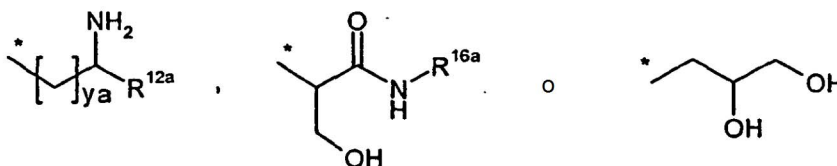
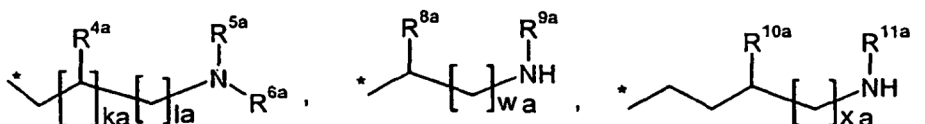


5 en la que

- * es el sitio de unión al átomo de carbono,
 - R²³ es hidrógeno o un grupo de fórmula $^{*}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ o $^{*}-(\text{CH}_2)_o-\text{NH}_2$,
- en la que

- 10 * es el sitio de unión al átomo de carbono,
 - n y o son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,
 - m es un número 0 ó 1,
 - R⁸ y R¹² son independientemente entre sí un grupo de fórmula $^{*}-\text{CONHR}^{14}$ o $^{*}-\text{CH}_2\text{CONHR}^{15}$,
- en los que

- 15 * es el sitio de unión al átomo de carbono,
- R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente entre sí un grupo de fórmula



en la que

- * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
- 20 R^{4a} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,
- R^{5a} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,
- R^{6a} es igual a hidrógeno o aminoetilo,
- o
- R^{5a} y R^{6a} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,
- 25 R^{8a} y R^{12a} son independientemente entre sí $^{*}-(\text{CH}_2)_{Z1a}-\text{OH}$, $^{*}-(\text{CH}_2)_{Z2a}-\text{NHR}^{13a}$, $^{*}-\text{CONHR}^{14a}$ o $^{*}-$



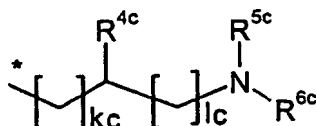
en los que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

Z1a y Z2a son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,

5 R^{38a} es igual a hidrógeno o metilo y

R^{14a} y R^{15a} son independientemente entre sí un grupo de fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

10 R^{4c} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

R^{5c} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

R^{6c} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

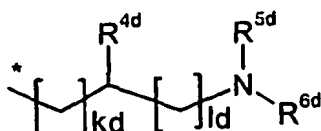
kc es un número 0 ó 1 y

lc es un número 1, 2, 3 ó 4,

15 R^{9a} y R^{11a} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

R^{10a} es igual a amino o hidroxilo,

R^{16a} es un grupo de fórmula



en la que

20 * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{4d} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

R^{5d} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

R^{6d} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

kd es un número 0 ó 1 y

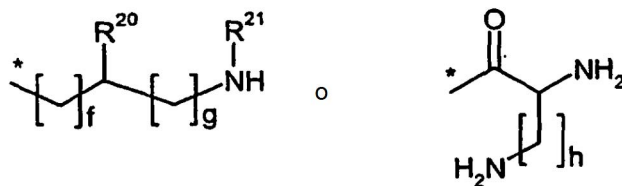
25 ld es un número 1, 2, 3 ó 4,

ka es un número 0 ó 1

y

la, wa, xa e ya son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,

R^9 y R^{11} son independientemente entre sí hidrógeno, metilo, $^*\text{-C(NH}_2\text{)=NH}$ o un grupo de fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R²⁰ es igual a hidrógeno o $^{*}-(CH_2)_i-NHR^{22}$, en el que

5 R²² es igual a hidrógeno o metilo

e

i es un número 1, 2 ó 3,

R²¹ es igual a hidrógeno o metilo,

f es un número 0, 1, 2 ó 3,

10 g es un número 1, 2 ó 3

y

h es un número 1, 2, 3 ó 4,

o

R⁸ es igual a $^{*}-(CH_2)_{z1}-OH$,

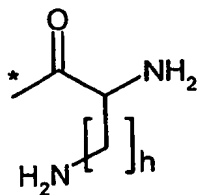
15 en el que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

Z1 es un número 1, 2 ó 3,

y

R⁹ es un grupo de fórmula



20

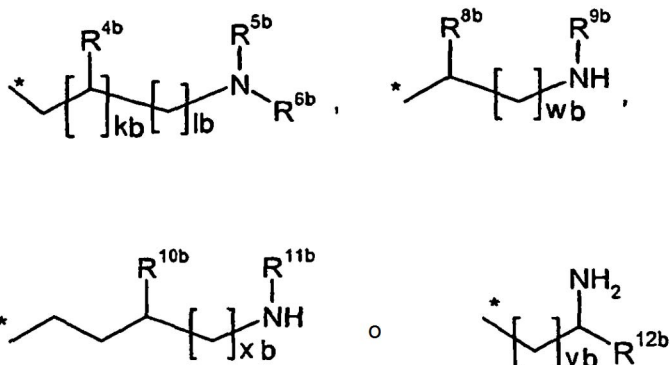
en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno, y

h es un número 1, 2, 3 ó 4,

R¹⁰ es igual a amino o hidroxilo,

25 R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente entre sí un grupo de fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{4b} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

5 R^{5b} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

R^{6b} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

o

R^{5b} y R^{6b} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,

R^{8b} y R^{12b} son independientemente entre sí $^*(\text{CH}_2)_{Z1b}\text{-OH}$ o $^*\text{-CH}_2)_{Z2b}\text{-NHR}^{13b}$,

10 en los que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

R^{13b} es igual a hidrógeno o metilo

y

Z1b y Z2b son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,

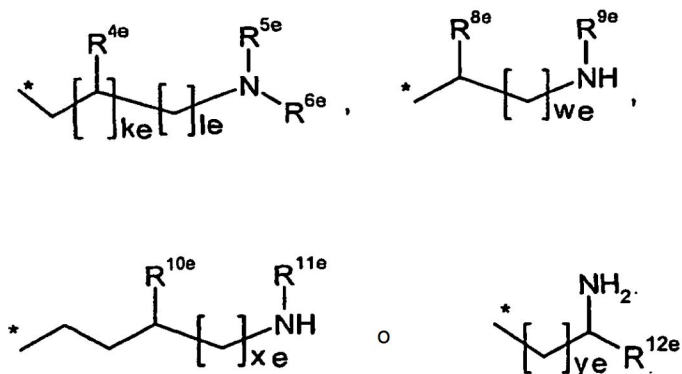
15 R^{9b} y R^{11b} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

R^{10b} es igual a amino o hidroxilo,

kb es un número 0 ó 1,

lb, wb, xb e yb son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,

R¹⁸ y R¹⁹ son independientemente entre sí hidrógeno o un grupo de fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{4c} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

5 R^{5c} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

R^{6e} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

o

R^{5e} y R^{6e} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,

R^{8e} y R^{12e} son independientemente entre sí $^{*-(CH_2)_{Z1e}-OH}$ o $^{*-(CH_2)_{Z2e}-NHR^{13e}}$,

10 en los que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

R^{13e} es igual a hidrógeno o metilo

y

Z1e y Z2e son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,

15 R^{9e} y R^{11e} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

R^{10e} es igual a amino o hidroxilo,

ke es un número 0 ó 1

y

le, we, xe e ye son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,

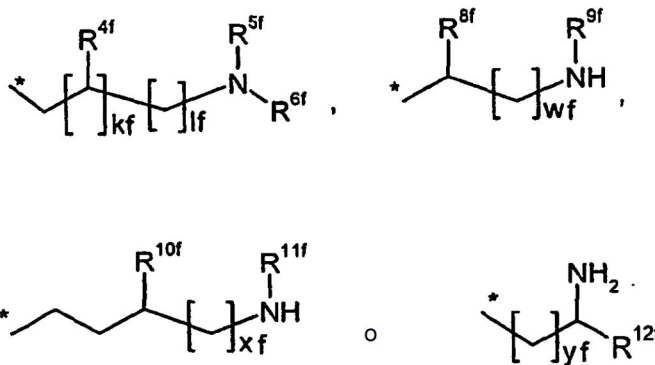
20 no siendo R¹⁸ y R¹⁹ simultáneamente hidrógeno,

R²⁴ es un grupo de fórmula $^{*-\text{CONHR}^{25}}$,

en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

R²⁵ un grupo de fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{4f} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

5 R^{5f} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

R^{6f} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

o

R^{5f} y R^{6f} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,

R^{8f} y R^{12f} son independientemente entre sí $^{*-(CH_2)_{Z1f}-OH}$ o $^{*-(CH_2)_{Z2f}-NHR^{13f}}$,

10 en los que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

R^{13f} es igual a hidrógeno o metilo

y

Z1f y Z2f son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,

15 R^{9f} y R^{11f} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

R^{10f} es igual a amino o hidroxilo,

kf es un número 0 ó 1

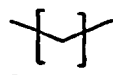
y

lf, wf, xf e yf son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,

20 d y e son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,

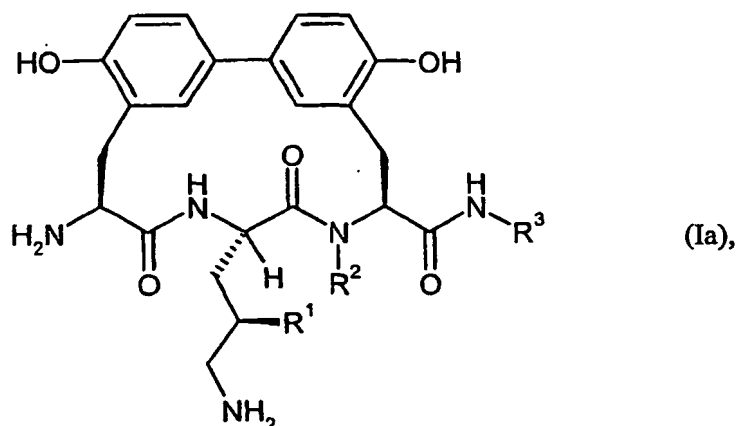
k es un número 0 ó 1,

l, w, x e y son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,



25 w, x o y independientemente entre sí con w, x o y igual a 3 puede portar un grupo hidroxilo, y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula



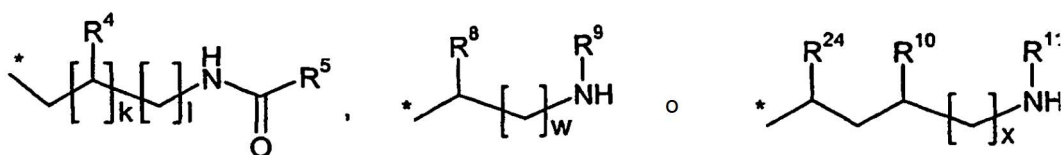
en los que

R¹ es igual a hidrógeno o hidroxilo,

R² es igual a hidrógeno, metilo o etilo,

5 R³ se define como anteriormente, y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales. Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I) o (Ia) en los que

R³ es igual a un grupo de fórmula

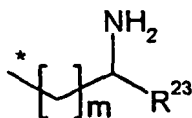


en la que

10 * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R⁴ es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

R⁵ es un grupo de fórmula



en la que

15 * es el sitio de unión al átomo de carbono,

R²³ es hidrógeno o un grupo de fórmula $^{*}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ o $^{*}-(\text{CH}_2)_o-\text{NH}_2$,

en la que

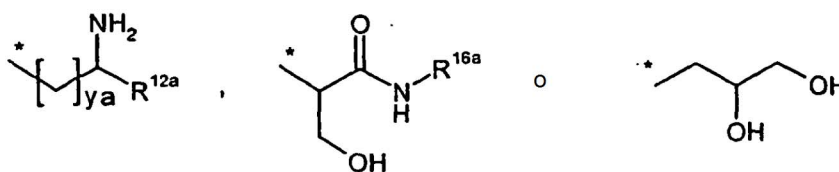
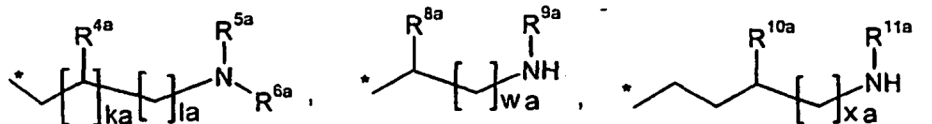
* es el sitio de unión al átomo de carbono,

n y o son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,

20 m es un número 0 ó 1,

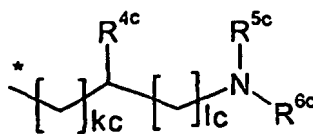
R⁸ es un grupo de fórmula $^{*}-\text{CONHR}^{14}$ o $^{*}-\text{CH}_2\text{CONHR}^{15}$, en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,
 R^{14} y R^{15} independientemente entre sí un grupo de fórmula



en la que

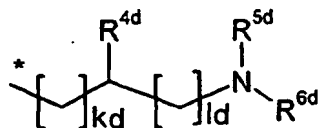
- 5 * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
 R^{4a} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,
 R^{5a} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,
 R^{6a} es igual a hidrógeno o aminoetilo,
 o
- 10 R^{5a} y R^{6a} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,
 R^{8a} y R^{12a} son independientemente entre sí $^*-(CH_2)_{Z1a}-OH$, $^*-(CH_2)_{Z2a}-NHR^{13a}$, $^*-CONHR^{14a}$ o $^*-CH_2CONHR^{15a}$, en los que
- * es el sitio de unión al átomo de carbono,
 $Z1a$ y $Z2a$ son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,
- 15 R^{13a} es igual a hidrógeno o metilo
 y
 R^{14a} y R^{15a} son independientemente entre sí un grupo de fórmula



en la que

- 20 * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
 R^{4c} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,
 R^{5c} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,
 R^{6c} es igual a hidrógeno o aminoetilo,
 kc es un número 0 ó 1
- 25 y

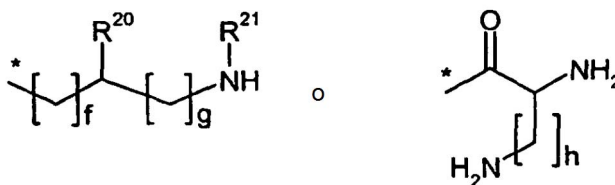
- lc es un número 1, 2, 3 ó 4,
 R^{9a} y R^{11a} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,
 R^{10a} es igual a amino o hidroxilo,
 R^{16a} es un grupo de fórmula



5

en la que

- * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
 R^{4d} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,
 R^{5d} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,
 10 R^{6d} es igual a hidrógeno o aminoetilo,
 kd es un número 0 ó 1
 y
 ld es un número 1, 2, 3 ó 4,
 ka es un número 0 ó 1 y
 15 la, wa, xa y ya son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,
 R^9 y R^{11} son independientemente entre sí hidrógeno, metilo, $^*C(NH_2)=NH$ o un grupo de fórmula



en la que

- * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
 20 R^{20} es igual a hidrógeno o $^*-(CH_2)_i-NHR^{22}$, en el que
 R^{22} es igual a hidrógeno o metilo
 y
 i es un número 1, 2 ó 3,
 R^{21} es igual a hidrógeno o metilo,
 25 f es un número 0, 1, 2 ó 3,
 g es un número 1, 2 ó 3
 y
 h es un número 1, 2, 3 ó 4,
 o

R⁸ es igual a $^{*}-(CH_2)_{Z1}-OH$,

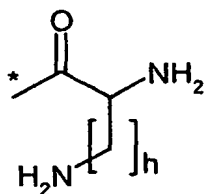
en el que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

Z1 es un número 1, 2 ó 3,

5 y

R⁹ es un grupo de fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

10 y

h es un número 1, 2, 3 ó 4,

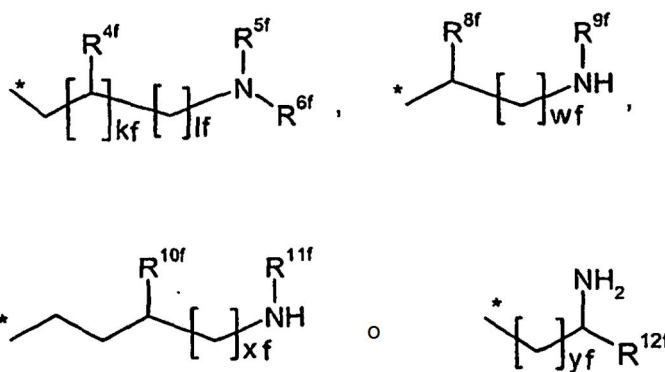
R¹⁰ es igual a amino o hidroxilo,

R²⁴ es un grupo de fórmula $^{*}-CONHR^{25}$,

en el que

15 *

R²⁵ es un grupo de fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

20 R^{4f} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

R^{5f} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

R^{6f} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

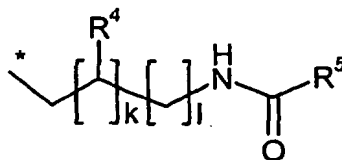
o

R^{5f} y R^{6f} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,

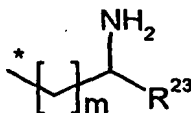
- R^{8f} y R^{12f} son independientemente entre sí $^{*}-(CH_2)_{Z1f}-OH$ o $^{*}-(CH_2)_{Z2f}-NHR^{13f}$,
 en los que
 * es el sitio de unión al átomo de carbono,
 R^{13f} es igual a hidrógeno o metilo
 5 y
 $Z1f$ y $Z2f$ son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,
 R^{9f} y R^{11f} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,
 R^{10f} es igual a amino o hidroxilo,
 kf es un número 0 ó 1
 10 y
 lf , wf , xf y yf son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,
 k es un número 0 ó 1,
 l , w y x son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,



- 15 w o x independientemente entre sí con w o x igual a 3 puede portar un grupo hidroxilo,
 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.
 Se prefieren especialmente en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I) o (Ia) en los que
 R^3 es igual a un grupo de fórmula



- 20 en la que
 * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
 R^4 es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo;
 R^5 es un grupo de fórmula



- 25 en la que
 * es el sitio de unión al átomo de carbono,
 R^{23} es hidrógeno o un grupo de fórmula $^{*}-(CH_2)_n-OH$ o $^{*}-(CH_2)_o-NH_2$,
 en la que
 * es el sitio de unión al átomo de carbono,

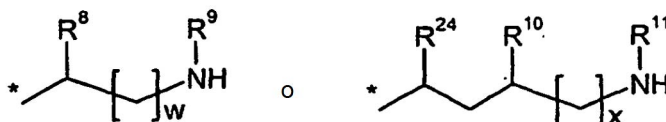
n y o son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,

m es un número 0 ó 1,

k es un número 0 ó 1,

5 l es un número 1, 2, 3 ó 4, y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales. Se prefieren especialmente en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I) o (Ia) en los que

R³ es igual a un grupo de fórmula



en la que

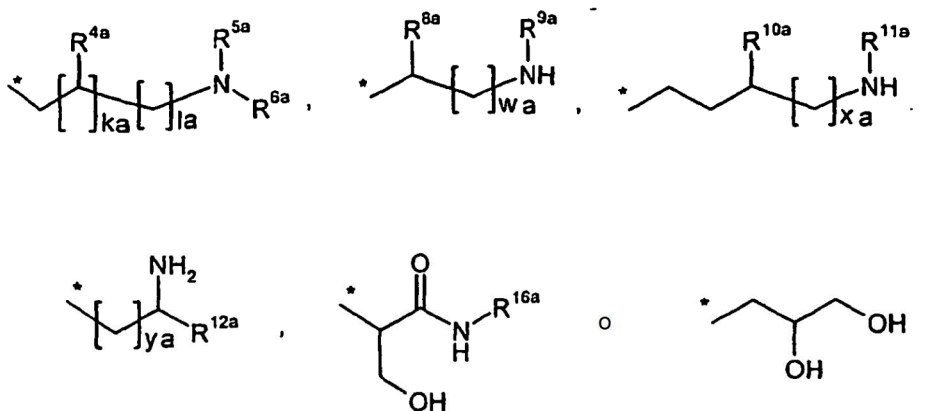
* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

10 R⁸ es un grupo de fórmula *-CONHR¹⁴ o *-CH₂CONHR¹⁵,

en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente entre sí un grupo de fórmula



15 en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{4a} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

R^{5a} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

R^{6a} es igual a hidrógeno o aminoetilo, o

20 R^{5a} y R^{6a} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,

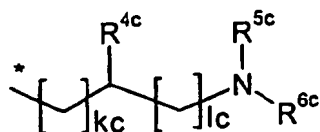
R^{8a} y R^{12a} independientemente entre sí *(CH₂)_{Z1a}-OH, *(CH₂)_{Z2a}-NHR^{13a}, *-CONHR^{14a} o *-CH₂CONHR^{15a},

en los que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

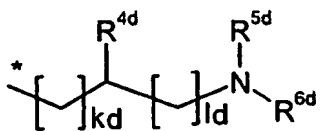
Z1a y Z2a son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,

R^{13a} es igual a hidrógeno o metilo y
 R^{14a} y R^{15a} son independientemente entre sí un grupo de fórmula

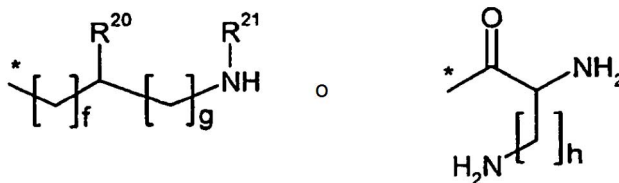


en la que

- 5 * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
- R^{4c} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,
- R^{5c} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,
- R^{6c} es igual a hidrógeno o aminoetilo,
- kc es un número 0 ó 1
- 10 y
- lc es un número 1, 2, 3 ó 4,
- R^{9a} y R^{11a} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,
- R^{10a} es igual a amino o hidroxilo,
- R^{16a} es un grupo de fórmula



- 15 en la que
- * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
- R^{4d} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,
- R^{5d} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,
- 20 R^{6d} es igual a hidrógeno o aminoetilo,
- kd es un número 0 ó 1 y
- ld es un número 1, 2, 3 ó 4,
- ka es un número 0 ó 1 y
- la, wa, xa e ya son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,
- 25 R⁹ y R¹¹ son independientemente entre sí hidrógeno, metilo, *-C(NH₂)=NH o un grupo de fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R²⁰ es igual a hidrógeno o $^{*}-(\text{CH}_2)_i-\text{NHR}^{22}$, en el que

5 R²² es igual a hidrógeno o metilo

e

i es un número 1, 2 ó 3,

R²¹ es igual a hidrógeno o metilo,

f es un número 0, 1, 2 ó 3,

10 g es un número 1, 2 ó 3

y

h es un número 1, 2, 3 ó 4,

o

R⁸ es igual a $^{*}-(\text{CH}_2)_{z1}-\text{OH}$,

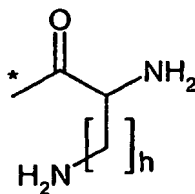
15 en el que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

Z1 es un número 1, 2 ó 3,

y

R⁹ es un grupo de fórmula



20

en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

y

h es un número 1, 2, 3 ó 4,

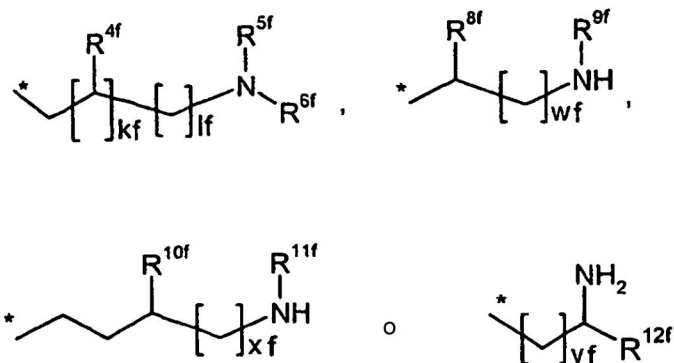
25 R¹⁰ es igual a amino o hidroxilo,

R²⁴ es un grupo de fórmula $^{*}-\text{CONHR}^{25}$,

en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

R²⁵ es un grupo de fórmula



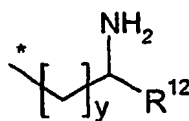
en la que

- * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
- 5 R^{4f} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,
- R^{5f} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,
- R^{6f} es igual a hidrógeno o aminoetilo,
- o
- R^{5f} y R^{6f} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,
- 10 R^{8f} y R^{12f} son independientemente entre sí $^*(\text{CH}_2)_{Z1f}\text{-OH}$ o $^*(\text{CH}_2)_{Z2f}\text{-NHR}^{13f}$,
- en los que
- * es el sitio de unión al átomo de carbono,
- R^{13f} es igual a hidrógeno o metilo
- y
- 15 Z1f y Z2f son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,
- R^{9f} y R^{11f} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,
- R^{10f} es igual a amino o hidroxilo,
- kf es un número 0 ó 1
- y
- 20 If, wf, xf e yf son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,
- w y x son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,



w o x independientemente entre sí, con w o x igual a 3, puede portar un grupo hidroxilo, y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

- 25 Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I) o (Ia) en los que
- R³ es igual a un grupo de fórmula



en la que

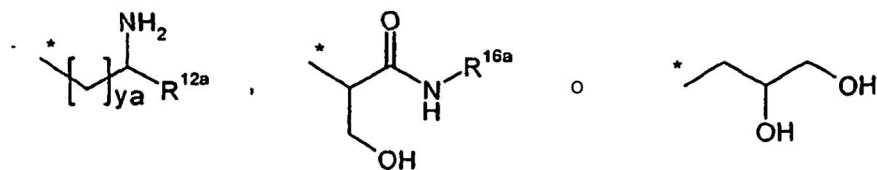
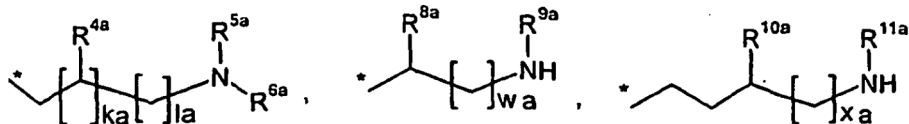
* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R¹² es un grupo de fórmula *-CONHR¹⁴ o *-CH₂CONHR¹⁵,

5 en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente entre sí un grupo de fórmula



en la que

10 * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{4a} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

R^{5a} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

R^{6a} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

o

15 R^{5a} y R^{6a} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,

R^{8a} y R^{12a} son independientemente entre sí *-(CH₂)_{Z1a}-OH, *-(CH₂)_{Z2a}-NHR^{13a}, *-CONHR^{14a} o CH₂CONHR^{15a},

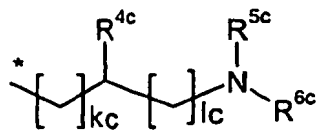
en los que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

Z1a y Z2a son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,

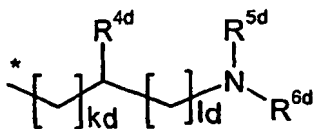
20 R^{13a} es igual a hidrógeno o metilo y

R^{14a} y R^{15a} son independientemente entre sí un grupo de fórmula



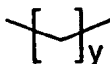
en la que

- * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
- R^{4c} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,
- 5 R^{5c} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,
- R^{6c} es igual a hidrógeno o aminoetilo,
- kc es un número 0 ó 1
- y
- lc es un número 1, 2, 3 ó 4,
- 10 R^{9a} y R^{11a} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,
- R^{10a} es igual a amino o hidroxilo,
- R^{16a} un grupo de fórmula



en la que

- 15 * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
- R^{4d} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,
- R^{5d} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,
- R^{6d} es igual a hidrógeno o aminoetilo,
- kd es un número 0 ó 1
- 20 y
- ld es un número 1, 2, 3 ó 4,
- ka es un número 0 ó 1
- y
- la, wa, xa y ya son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,
- 25 y es un número 1, 2, 3 ó 4,

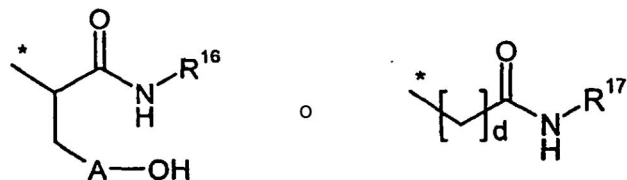


con y igual a 3 puede portar un grupo hidroxilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales. Se prefieren en el contexto de la presente invención también

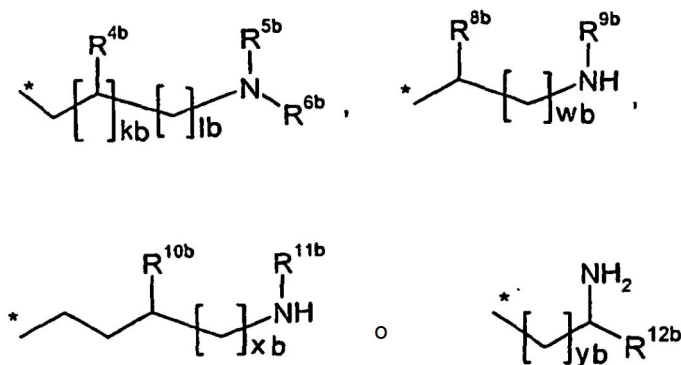
compuestos de fórmula (I) o (Ia) en los que

R^3 es igual a un grupo de fórmula



en la que

- 5 * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
 A es igual a un enlace o fenilo,
 R^{16} y R^{17} son independientemente entre sí un grupo de fórmula

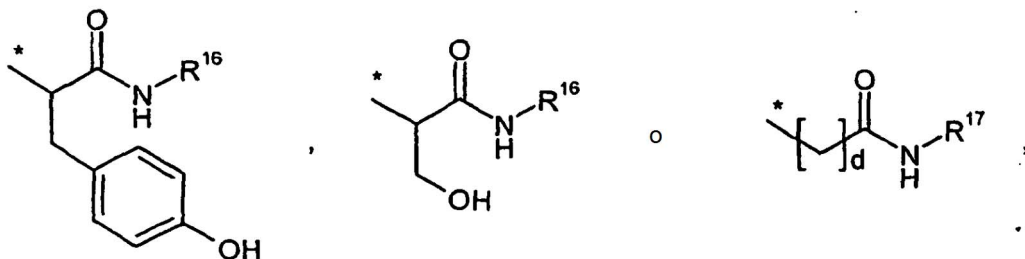


en la que

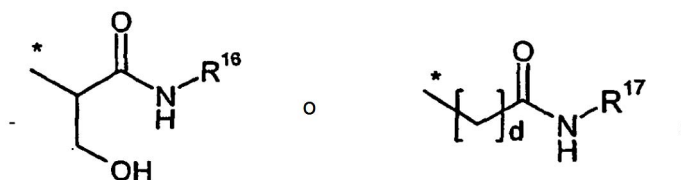
- 10 * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
 R^{4b} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,
 R^{5b} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,
 R^{6b} es igual a hidrógeno o aminoetilo,
 o
 15 R^{5b} y R^{6b} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,
 R^{8b} y R^{12b} son independientemente entre sí $*(CH_2)_{Z1b}-OH$ o $*(CH_2)_{Z2b}-NHR^{13b}$,
 en los que
 * es el sitio de unión al átomo de carbono,
 R^{13b} es igual a hidrógeno o metilo y
 20 $Z1b$ y $Z2b$ son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,
 R^{9b} y R^{11b} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,
 R^{10b} es igual a amino o hidroxilo,
 kb es un número 0 ó 1,
 lb , wb , xb y yb son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,

d es un número 1, 2 ó 3, y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se prefieren especialmente compuestos entre los que R³ es un grupo de fórmula

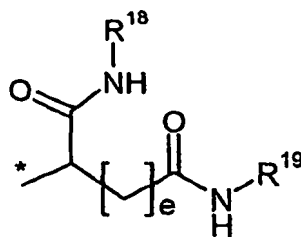


especialmente es un grupo de fórmula



5

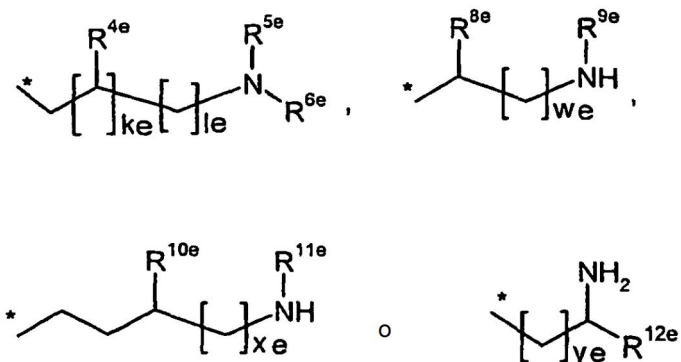
Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I) o (Ia) en los que R³ es igual a un grupo de fórmula



en la que

10

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno, R¹⁸ y R¹⁹ son independientemente entre sí hidrógeno o un grupo de fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{4e} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

R^{5e} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

5 R^{6e} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

o

R^{5e} y R^{6e} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,

R^{8e} y R^{12e} son independientemente entre sí *-CH₂)_{Z1e}-OH o *-(CH₂)_{Z2e}-NHR^{13e},

* en los que

10 es el sitio de unión al átomo de carbono,

R^{13e} es igual a hidrógeno o metilo y

Z1e y Z2e son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,

R^{9c} y R^{11e} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

R^{10c} es igual a amino o hidroxilo,

15 ke es un número 0 ó 1

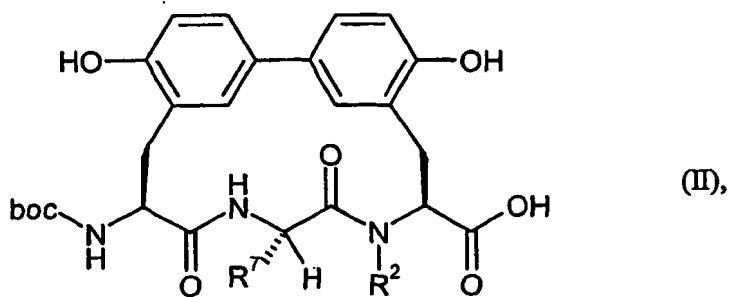
y

le, we, xe e ye son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4, no siendo R¹⁸ y R¹⁹ simultáneamente hidrógeno,

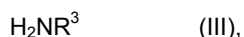
e es un número 1, 2 ó 3, y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

20 Es objeto de la invención además un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) o sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales, haciéndose reaccionar según el procedimiento

[A] compuestos de fórmula



25 en la que R² y R⁷ tienen el significado indicado anteriormente y boc es igual a *tert*-butoxicarbonilo, en un procedimiento de dos etapas primeramente en presencia de uno o varios reactivos de deshidratación, con compuestos de fórmula

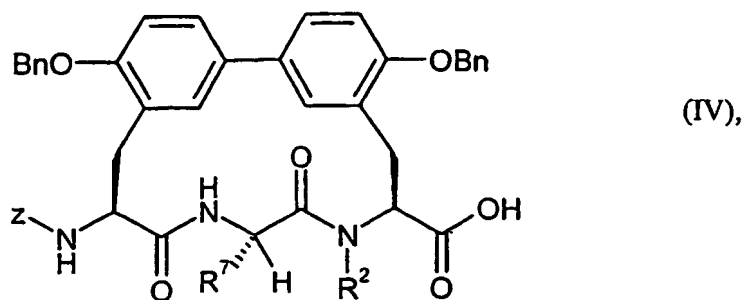


en la que R³ tiene el significado indicado anteriormente,

y a continuación con un ácido y/o mediante hidrogenólisis,

30 o

[B] compuestos de fórmula



en la que R^2 y R^7 tienen el significado indicado anteriormente y Z es igual a benciloxicarbonilo, en un procedimiento de dos etapas primeramente en presencia de uno o varios reactivos de deshidratación, con compuestos de fórmula



- 5 en la que R^3 tiene el significado indicado anteriormente, y a continuación con un ácido o mediante hidrogenólisis.

La base libre de las sales puede obtenerse por ejemplo mediante cromatografía en una columna de fase inversa con un gradiente de acetonitrilo-agua con la adición de una base, especialmente mediante el uso de una columna C18(2) RP18 Phenomenex Luna y dietilamina como base.

- 10 Es objeto adicional de la invención un procedimiento para producir los compuestos de fórmula (I) o sus solvatos según la reivindicación 1, en el que sales de los compuestos o solvatos de las sales de los compuestos se convierten mediante cromatografía con la adición de una base en los compuestos.

El grupo hidroxilo en R^1 está protegido dado el caso durante la reacción con compuestos de fórmula (III) con un grupo *tert*-butildimetilsililo, que se separa en la segunda etapa de reacción.

- 15 Las funcionalidades reactivas en el resto R^3 de compuestos de fórmula (III) se protegen ya con grupos protectores (por ejemplo boc) introducidos en la síntesis, que son preferentemente lábiles a ácidos. Tras realizar la reacción para dar compuestos de fórmula (I) pueden separarse los grupos protectores mediante reacción de desprotección. Esto se realiza según procedimientos habituales de la química de grupos protectores. Preferentemente son reacciones de desprotección en condiciones ácidas o mediante hidrogenólisis.

- 20 La reacción de la primera etapa de los procedimientos [A] y [B] se realiza generalmente en disolventes inertes, dado el caso en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de 0°C a 40°C a presión normal.

- 25 A este respecto como reactivos de deshidratación son adecuados por ejemplo carbodiimidas tales como por ejemplo *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-d ciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de *N*-(3-dimetilamino-isopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), *N*-ciclohexilcarbodiimido-*N'*-propiloximetil-poliestireno (PS-carbodiimida) o compuestos de carbonilo tales como carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio tales como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-*tert*-butil-5-metil-isoxazolio, o compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidro-quinolina, o anhídrido de ácido propanfosfónico, o clorformiato de isobutilo, o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo o hexafluorosulfato de benzotriazoliloxi-tri(dimetilamino)fosfonio, o hexafluorosulfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetra-metiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), o mezclas de éstos, o mezclas de éstos junto con bases.

Las bases son por ejemplo carbonatos alcalinos, tales como por ejemplo carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o bases orgánicas tales como trialkilaminas por ejemplo trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina.

- 35 Preferentemente se realiza la condensación con HATU en presencia de una base, especialmente diisopropiletilamina, o con EDC y HOBt en presencia de una base, especialmente trietilamina.

Los disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como diclorometano o triclorometano, hidrocarburo como benceno, o nitrometano, dioxano, dimetilformamida o acetonitrilo. Igualmente es posible utilizar mezclas de los disolventes. Es especialmente preferible dimetilformamida.

- 40 La reacción con un ácido en la segunda etapa de los procedimientos [A] y [B] se realiza preferentemente en un intervalo de temperatura de 0°C a 40°C a presión normal.

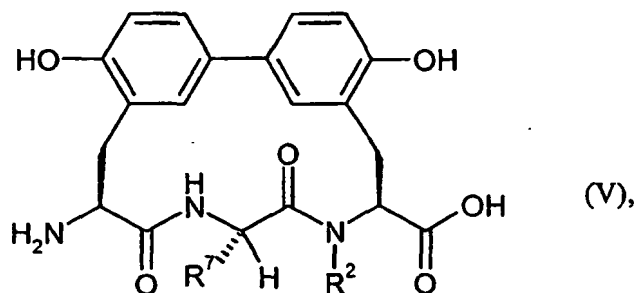
Como ácidos son adecuados a este respecto ácido clorhídrico en dioxano, ácido bromhídrico en ácido acético o ácido trifluoroacético en cloruro de metileno.

La hidrogenólisis en la segunda etapa del procedimiento [B] se realiza generalmente en un disolvente en presencia de hidrógeno y paladio en carbón activo, preferentemente en un intervalo de temperatura de 0°C a 40°C a presión normal.

5 Los disolventes son por ejemplo alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol o iso-propanol, en una mezcla con agua y ácido acético glacial, preferentemente es una mezcla de etanol, agua y ácido acético glacial.

Los compuestos de fórmula (III) se conocen o pueden prepararse de manera análoga a procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula (II) se conocen o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula



10 en la que R^2 y R^7 tienen el significado indicado anteriormente, con dicarbonato de di-(*terc*-butilo) en presencia de una base.

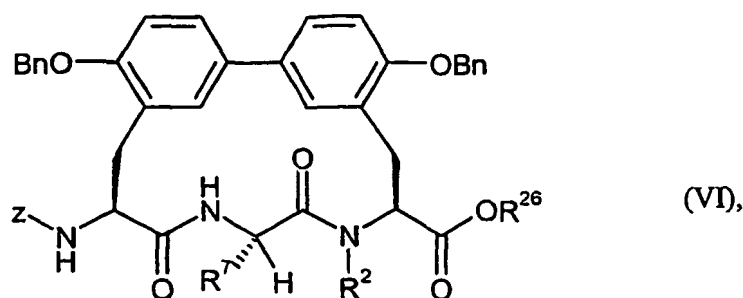
La reacción se realiza generalmente en un disolvente, preferentemente en un intervalo de temperatura de 0°C a 40°C a presión normal.

15 Las bases son por ejemplo hidróxidos alcalinos tales como hidróxido de sodio o potasio, o carbonatos alcalinos tales como carbonato de cesio, carbonato de sodio o potasio, u otras bases tales como DBU, trietilamina o diisopropiletilamina, preferentemente es hidróxido de sodio o carbonato de sodio.

Los disolventes son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano, alcoholes tales como metanol, etanol o iso-propanol, o agua.

Preferentemente se realiza la reacción con hidróxido de sodio en agua o carbonato de sodio en metanol.

Los compuestos de fórmula (V) se conocen o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula



20 en la que R^2 y R^7 tienen el significado indicado anteriormente, y R^{26} es igual a bencilo, metilo o etilo, con un ácido o mediante hidrogenólisis, tal como se describe para la segunda etapa del procedimiento [B], dado el caso mediante reacción posterior con una base para saponificar el éster metílico o etílico.

25 La saponificación puede realizarse, por ejemplo, tal como se describe en la reacción de compuestos de fórmula (VI) para dar compuestos de fórmula (IV).

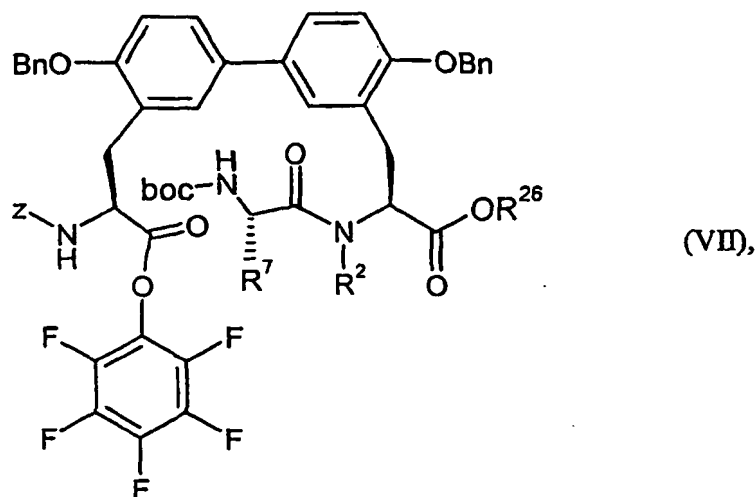
Los compuestos de fórmula (IV) se conocen o pueden prepararse saponificando el éster bencilico, metílico o etílico en compuestos de fórmula (VI).

La reacción se realiza generalmente en un disolvente, en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de 0°C a 40°C a presión normal.

Las bases son por ejemplo hidróxido alcalinos tales como hidróxido de litio, sodio o potasio, preferentemente es hidróxido de litio.

Los disolventes son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como diclorometano o triclorometano, éteres tales como tetrahidrofurano o dioxano, o alcoholes tales como metanol, etanol o iso-propanol, o dimetilformamida. Igualmente es posible utilizar mezclas de los disolventes o mezclas de los disolventes con agua. Especialmente preferibles son tetrahidrofurano o una mezcla de metanol y agua.

Los compuestos de fórmula (VI) se conocen o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula



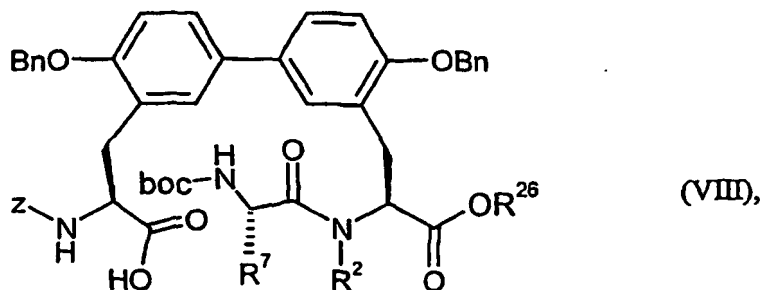
en la que R^2 , R^7 y R^{26} tienen el significado indicado anteriormente, en la primera etapa con ácidos, tal como se describe para la segunda etapa de los procedimientos [A] y [B], y en la segunda etapa con bases.

En la segunda etapa la reacción con bases se realiza generalmente en un disolvente, preferentemente en un intervalo de temperatura de 0°C a 40°C a presión normal.

Las bases son por ejemplo hidróxidos alcalinos tales como hidróxido de sodio o de potasio, o carbonatos alcalinos tales como carbonato de cesio, carbonato de sodio o potasio, u otras bases tales como DBU, trietilamina o diisopropiltilamina, preferentemente es trietilamina.

Los disolventes son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano, o tetrahidrofurano, o mezclas de los disolventes, preferentemente es cloruro de metileno o tetrahidrofurano.

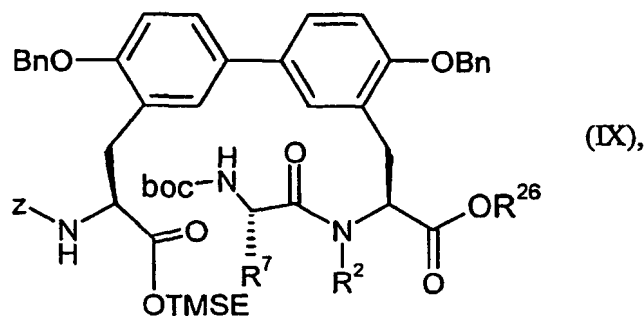
Los compuestos de fórmula (VII) se conocen o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula



en la que R^2 , R^7 y R^{26} tienen el significado indicado anteriormente, con pentafluorofenol en presencia de reactivos de deshidratación, tal como se describe para la primera etapa de los procedimientos [A] y [B].

La reacción se realiza preferentemente con DMAP y EDC en diclorometano en un intervalo de temperatura de -40°C a 40°C a presión normal.

Los compuestos de fórmula (VIII) se conocen o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula

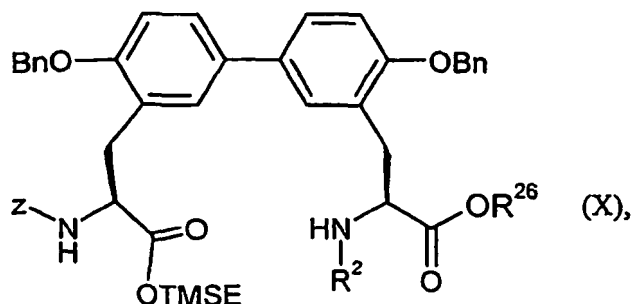


en la que R^2 , R^7 y R^{26} tienen el significado indicado anteriormente, con fluoruro, especialmente con fluoruro de tetrabutilamonio.

5 La reacción se realiza generalmente en un disolvente, preferentemente en un intervalo de temperatura de -10°C a 30°C a presión normal.

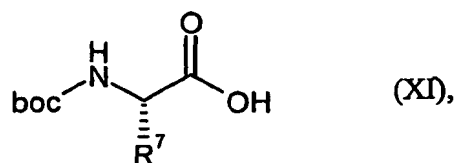
Los disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, o hidrocarburos tales como benceno o tolueno, o éteres tales como tetrahidrofurano o dioxano, o dimetilformamida. Igualmente es posible utilizar mezclas de los disolventes. Los disolventes preferidos son tetrahidrofurano y dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (IX) se conocen o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula



10

en la que R^2 y R^{26} tienen el significado indicado anteriormente, con compuestos de fórmula



en la que R^7 tiene el significado indicado anteriormente, en presencia de reactivos de deshidratación, tal como se describe para la primera etapa de los procedimientos [A] y [B].

15 Los compuestos de fórmula (X) se conocen o pueden prepararse de manera análoga a los procedimientos descritos en la parte de ejemplos.

Los compuestos de fórmula (XI) se conocen o pueden prepararse de manera análoga a procedimientos conocidos.

Los compuestos según la invención muestran un espectro de acción farmacológico y farmacocinético valioso, no previsible.

20 Por tanto son adecuados para su uso como fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

Los compuestos según la invención pueden utilizarse debido a sus propiedades farmacológicas solos o en combinación con otros principios activos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades infecciosas,

especialmente de infecciones bacterianas.

Por ejemplo pueden tratarse y/o prevenirse enfermedades locales y/o sistémicas que se producen por los siguientes agentes patógenos o por mezclas de los siguientes agentes patógenos:

5 Cocos Gram-positivos, por ejemplo estafilococos (*Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*) y estreptococos (*Strept. agalactiae*, *Strept. faecalis*, *Strept. pneumoniae*, *Strept. pyogenes*); cocos Gram-negativos (*Neisseria gonorrhoeae*) así como bacterias en forma de varilla Gram-negativas tales como enterobacteriáceas, por ejemplo *Escherichia coli*, *Hämophilus influenzae*, *Citrobacter* (*Citrob. freundii*, *Citrob. diversis*), *Salmonella* y *Shigella*; además *Klebsiella* (*Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxytocy*), *Enterobacter* (*Ent. aerogenes*, *Ent. agglomerans*), *Hafnia*, *Serratia* (*Serr. marcescens*), *Proteus* (*Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri*, *Pr. vulgaris*), *Providencia*, *Yersinia*, así como el género *Acinetobacter*. El espectro antibacteriano comprende además el género *Pseudomonas* (*Ps. aeruginosa*, *Ps. maltophilia*) así como bacterias estrictamente anaerobias tales como por ejemplo *Bacteroides fragilis*, precursores del género peptococos, peptoestreptococos así como el género clostridio; además micoplasmas (*M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. urealyticum*) así como micobacterias, por ejemplo *Mycobacterium tuberculosis*.

15 La lista anterior de agentes patógenos es únicamente a modo de ejemplo y no ha de tomarse de ningún modo como limitativa. Como enfermedades que pueden producirse por los agentes patógenos mencionados o infecciones mixtas y pueden curarse, mejorarse o prevenirse mediante las preparaciones que pueden emplearse tópicamente según la invención, se mencionan por ejemplo:

20 enfermedades infecciosas en seres humanos tales como por ejemplo infecciones sépticas, infecciones óseas y articulares, infecciones de la piel, infecciones de heridas postoperatorias, abscesos, flemones, infecciones de heridas, quemaduras infectadas, quemaduras, infecciones en la zona de la boca, infecciones tras intervenciones quirúrgicas dentales, artritis séptica, mastitis, tonsilitis, infecciones genitales e infecciones oculares.

Aparte de en seres humanos, pueden tratarse infecciones bacterianas también en otras especies. Se mencionan a modo de ejemplo:

25 cerdo: diarrea por *coli*, enterotoxemias, septicemia, disentería, salmonelosis, síndrome metritis-mastitis-agalactia, mastitis;

rumiantes (vaca, oveja, cabra): diarrea, septicemia, bronconeumonía, salmonelosis, pasteurelosis, micoplasmosis, infecciones genitales;

caballo: bronconeumonía, poliartritis septicémica, infecciones puerperales y postpuerperales;

perro y gato: bronconeumonía, diarrea, dermatitis, otitis, infecciones de vía urinaria, prostatitis;

30 aves (gallina, pavo, codorniz, paloma, pájaros domésticos y otros): micoplasmosis, infecciones por *E. coli*, enfermedades de las vías respiratorias crónicas, salmonelosis, pasteurelosis, psitacosis.

35 Igualmente pueden tratarse enfermedades bacterianas en la crianza y explotación de peces domésticos y de criadero, extendiéndose el espectro antibacteriano además de los agentes patógenos mencionados anteriormente a otros agentes patógenos tales como por ejemplo *Pasteurella*, *Brucella*, *Campilobacter*, *Listeria*, *Erysipelothris*, corinobacterias, *Borrelia*, *Treponema*, *Nocardia*, *Rickettsia*, *Yersinia*.

Es objeto adicional de la presente invención el uso de los compuestos según la invención para producir un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente.

40 Los compuestos según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin pueden aplicarse de manera adecuada tal como por ejemplo por vía oral, por vía parenteral, por vía pulmonar, por vía nasal, por vía sublingual, por vía lingual, por vía bucal, por vía rectal, por vía dérmica, por vía transdérmica, por vía conjuntival, por vía ótica o como implante o endoprótesis.

Para estas vías de administración pueden administrarse los compuestos según la invención en formas de administración adecuadas.

45 Para la administración oral son adecuadas según el estado de la técnica formas de administración que actúan de manera rápida y/o modificada que liberan los compuestos según la invención, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tal como por ejemplo comprimidos (comprimidos no cubiertos o cubiertos, por ejemplo con revestimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven de manera retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos que se desintegran rápidamente en la cavidad bucal o láminas/oblas, láminas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), grajeas, granulados, pastillas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o disoluciones.

50 La administración parenteral puede realizarse evitando una etapa de resorción (por ejemplo intravenosa,

intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbaramente) o insertando una resorción (por ejemplo intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitonealmente). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración entre otras preparaciones para inyección e infusión en forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

- 5 Para los otros modos de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas de inhalación (entre otros, inhaladores de polvo, nebulizadores), pulverizaciones, disoluciones, gotas nasales; comprimidos, láminas/oblas o cápsulas que van a aplicarse por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tales como por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos en dispersión, implantes o endoprótesis.

- 10 Los compuestos según la invención pueden transformarse en las formas de administración mencionadas. Esto puede realizarse de manera en sí conocida mediante mezclas con sustancias auxiliares inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen entre otros vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicol líquido), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxido de hierro) y agentes correctores del sabor y/o el olor.

- 20 Son objeto adicional de la presente invención fármacos que contienen al menos un compuesto según la invención, habitualmente junto con una o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.

Generalmente ha resultado ventajoso en caso de administración parenteral administrar cantidades de aproximadamente 5 mg/kg a 250 mg/kg de peso corporal cada 24 h para lograr resultados eficaces. En caso de administración oral, la cantidad asciende a aproximadamente 5 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal cada 24 h.

- 25 A pesar de ello puede ser necesario dado el caso desviarse de las cantidades mencionadas, y concretamente dependiendo del peso corporal, modo de aplicación, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento o intervalo en el, o con el, que se realiza la administración. De ese modo puede ser suficiente en algunos casos conseguir el objetivo con menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior mencionado. En el caso de administración de
- 30 cantidades mayores puede ser recomendable dividir éstas en varias tomas individuales a lo largo del día.

Los datos en porcentajes en los siguientes ejemplos y pruebas son porcentajes en peso, siempre que no se indique lo contrario; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de dilución y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

A. Ejemplos

35 Abreviaturas utilizadas:

| | |
|----------------------|---|
| abs. | absoluto |
| ac. | acuoso |
| Bn | bencilo |
| boc | <i>terc</i> -butoxicarbonilo |
| 40 CDCl ₃ | cloroformo |
| CH | ciclohexano |
| d | doblete (en RMN ¹ H) |
| dd | doblete de dobletes (en RMN ¹ H) |
| CCF | cromatografía en capa fina |
| 45 DCC | diciclohexilcarbodiimida |
| DIC | diisopropilcarbodiimida |
| DIEA | diisopropiletilamina (base de Hünig) |
| DMSO | dimetilsulfóxido |

| | | |
|----|----------------|---|
| | DMAP | 4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina |
| | DMF | dimetilformamida |
| | d. t. | del teórico |
| | EDC | HCl de <i>N</i> '-(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida |
| 5 | EE | acetato de etilo (éster etílico del ácido acético) |
| | ESI | ionización por electropulverización (en EM) |
| | Fmoc | 9-fluorenilmetoxicarbonilo |
| | sat. | saturado |
| | HATU | hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio |
| 10 | HBTU | hexafluorofosfato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio |
| | HOBt | 1-hidroxi-1 <i>H</i> -benzotriazol x H ₂ O |
| | h | hora(s) |
| | HPLC | cromatografía de líquidos de alta resolución, a alta presión |
| | CL-EM | espectroscopia de masas acoplada con cromatografía de líquidos |
| 15 | m | multiplete (en RMN ¹ H) |
| | min. | minuto |
| | EM | espectroscopia de masas |
| | RMN | espectroscopia de resonancia nuclear |
| | MTBE | metil- <i>terc</i> -butil éter |
| 20 | Pd/C | paladio/carbón |
| | porc. | porcentaje |
| | q | cuadruplete (en RMN ¹ H) |
| | R _f | índice de retención (en CCF) |
| | RP | fase inversa (en HPLC) |
| 25 | TA | temperatura ambiente |
| | R _t | tiempo de retención (en HPLC) |
| | s | singlete (en RMN ¹ H) |
| | t | triplete (en RMN ¹ H) |
| | TBS | <i>terc</i> -butildimetilsililo |
| 30 | TFA | ácido trifluoroacético |
| | THF | tetrahidrofurano |
| | TMSE | 2-(trimetilsilil)-etilo |
| | TPTU | tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1(2 <i>H</i>)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio |
| | Z | benciloxicarbonilo |

Procedimientos de CL-EM y HPLC:

- Procedimiento 1 (HPLC):** instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de ácido perclórico/l agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min. 2% de B, 0,5 min. 2% de B, 4,5 min. 90% de B, 6,5 min. 90% de B; flujo: 0,75 ml/min.; estufa: 30°C; detección UV: 210 nm.
- 5 **Procedimiento 2 (CL-EM):** instrumento Micromass Platform LCZ; columna Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; temperatura: 40°C; flujo: 0,5 ml/min.; eluyente A: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico, eluyente B: agua+ 0,1% ácido fórmico, gradiente: 0,0 min. 10% de A → 4 min. 90% de A →6 min. 90% de A.
- Procedimiento 3 (CL-EM):** instrumento: Waters Alliance 2790 LC; columna: Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: agua + 0,1% de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min. 5% de B → 5,0 min. 10% de B → 6,0 min. 10% de B; temperatura: 50°C; flujo: 1,0 ml/min.; detección UV: 210 nm.
- 10 **Procedimiento 4 (CL-EM):** ZMD Waters; columna: Inertsil ODS3 50 mm x 2,1 mm, 3 µm; temperatura: 40°C; flujo: 0,5 ml/min.; eluyente A: agua + 0,05% de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico, gradiente: 0,0 min. 5% de B → 12 min. → 100% de B → 15 min. 100% de B.
- Procedimiento 5 (CL-EM):** MAT 900, Finnigan MAT, Bremen; columna: X-terra 50 mm x 2,1 mm, 2,5 µm; temperatura: 25°C; flujo: 0,5 ml/min.; eluyente A: agua + 0,01% de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,01% de ácido fórmico, gradiente: 0,0 min. 10% de B → 15 min. → 90% de B → 30 min. 90% de B.
- 15 **Procedimiento 6 (CL-EM):** TSQ 7000, Finnigan MAT, Bremen; columna: Inertsil ODS3 50 mm x 2,1 mm, 3 µm; temperatura: 25°C; flujo: 0,5 ml/min.; eluyente A: agua + 0,05% de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico, gradiente: 0,0 min. 15% de B → 15 min. → 100% de B → 30 min. 100% de B.
- 20 **Procedimiento 7 (CL-EM):** 7 Tesla Apex II con fuente de iones para electropulverización externa, Bruker Daltronics; columna: X-terra C18 50 mm x 2,1 mm, 2,5 µm; temperatura: 25°C; flujo: 0,5 ml/min.; eluyente A: agua +0,1% de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo +0,1% de ácido fórmico, gradiente: 0,0 min. 5% de B → 13 min. → 100% de B → 15 min. 100% de B.
- Procedimiento 8 (CL-EM):** tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 x 4,6 mm; eluyente A: agua + 500 µl de ácido fórmico al 50%/l; eluyente B: acetonitrilo + 500 µl de ácido fórmico al 50%/l; gradiente: 0,0 min. 10% de B→ 2,0 min. 95% de B→ 4,0 min. 95% de B; horno: 35 °C; flujo: 0,0 min. 1,0 ml/min.→ 2,0 min. 3,0 ml/min.→ 4,0 min. 3,0 ml/min.; detección UV: 210 nm.
- 25 **Procedimiento 9 (CL-EM):** instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 µm; eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 100% de A → 0,2 min. 100% de A → 2,9 min. 30% de A → 3,1 min. 10% de A → 4,5 min. 10% de A; horno: 55°C; flujo: 0,8 ml/min.; detección UV: 210 nm.
- 30 **Procedimiento 10 (CL-EM):** tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 x 4,6 mm; eluyente A: agua + 500 µl de ácido fórmico al 50%/l; eluyente B: acetonitrilo + 500 µl de ácido fórmico al 50%/l; gradiente: 0,0 min. 10% de B→ 3,0 min. 95% de B→ 4,0 min. 95% de B; horno: 35°C; flujo: 0,0 min. 1,0 ml/min.→ 3,0 min. 3,0 ml/min.→ 4,0 min. 3,0 ml/min.; detección UV: 210 nm.
- 35 **Procedimiento 11 (CL-EM):** tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2790; columna: Uptisphere C 18, 50 mm x 2,0 mm, 3,0 µm; eluyente B: acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico, eluyente A: agua + 0,05% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min. 5% de B→ 2,0 min. 40% de B → 4,5 min. 90% de B→ 5,5 min. 90% de B; horno: 45°C; flujo: 0,0 min. 0,75 ml/min. → 4,5 min. 0,75 ml/min.→ 5,5 min. 1,25 ml/min.; detección UV: 210 nm.
- 40 **Procedimiento 12 (CL-EM):** tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2 µ Hydro-RP Mercury 20 x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 90% de A (flujo: 1 ml/min.) → 2,5 min. 30% de A (flujo: 2 ml/min.)→ 3,0 min. 5% de A (flujo: 2 ml/min.) → 4,5 min. 5% de A (flujo: 2 ml/min.); horno: 50°C; detección UV: 210 nm.
- 45 **Procedimiento 13 (CL-EM):** tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP serie 1100; UV DAD; columna: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 x 2 mm, 3,0 µm; eluyente A: agua + 500 µl de ácido fórmico al 50%/l, eluyente B: acetonitrilo + 500 µl de ácido fórmico al 50%/l; gradiente: 0,0 min. 70% de B → 4,5 min. 90% de B; horno: 50°C, flujo: 0,8 ml/min., detección UV: 210 nm.
- 50 **Procedimiento 14 (CL-EM):** instrumento: Micromass Quattro LCZ, con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 µm; eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l

de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 100% de A → 0,2 min. 100% de A → 2,9 min. 30% de A → 3,1 min. 10% de A → 4,5 min. 10% de A; horno: 55°C; flujo: 0,8 ml/min.; detección UV: 208-400 nm.

5 **Procedimiento 15 (CL-EM):** tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2790; columna: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 x 2 mm, 3,0 μm; eluyente A: agua + 500 μl de ácido fórmico al 50%; eluyente B: acetonitrilo + 500 μl de ácido fórmico al 50%/l; gradiente: 0,0 min. 5% de B → 2,0 min. 40% de B → 4,5 min. 90% de B → 5,5 min. 90% de B; horno: 45°C; flujo: 0,0 min. 0,75 ml/min. → 4,5 min. 0,75 ml 5,5 min. → 5,5 min. 1,25 ml; detección UV: 210 nm.

10 **Procedimiento 16 (HPLC):** instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 μm; eluyente A: 5 ml de ácido perclórico/l agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min. 2% de B, 0,5 min. 2% de B, 4,5 min. 90% de B, 15 min. 90% de B; flujo: 0,75 ml/min.; horno: 30°C; detección UV: 210 nm.

15 **Procedimiento 17 (CL-EM):** tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP serie 1100; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 90% de A → 2,5 min. 30% de A → 3,0 min. 5% de A → 4,5 min. 5% de A; flujo: 0,0 min. 1 ml/min., 2,5 min./3,0 min./4,5 min. 2 ml/min.; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

20 **Procedimiento 18 (CL-EM):** instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 90% de A → 2,5 min. 30% de A → 3,0 min. 5% de A → 4,5 min. 5% de A; flujo: 0,0 min. 1 ml/min., 2,5 min./3,0 min./4,5 min. 2 ml/min.; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

25 **Procedimiento 19 (CL-EM):** instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 90% de A → 2,5 min. 30% de A → 3,0 min. 5% de A → 4,5 min. 5% de A; flujo: 0,0 min. 1 ml/min., 2,5 min./3,0 min./4,5 min. 2 ml/min.; horno: 50°C; detección UV: 208-400 nm.

30 **Procedimiento 20 (CL-EM):** instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: ThermoHypersil-Keystone HyPurity Aquastar, 50 mm x 2,1 mm, 3 μm; eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 100% de A → 0,2 min. 100% de A → 2,9 min. 30% de A → 3,1 min. 10% de A → 4,5 min. 10% de A; horno: 55°C; flujo: 0,8 ml/min.; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 21 (HPLC/RP-HPLC preparativa): columna: RP18 Phenomenex Luna C18(2) (New Column), 250 mm x 21,2 mm, 5 μm (empresa Phenomenex, Aschaffenburg, Alemania), eluyente: acetonitrilo - agua gradiente con la adición del 0,2% de dietilamina.

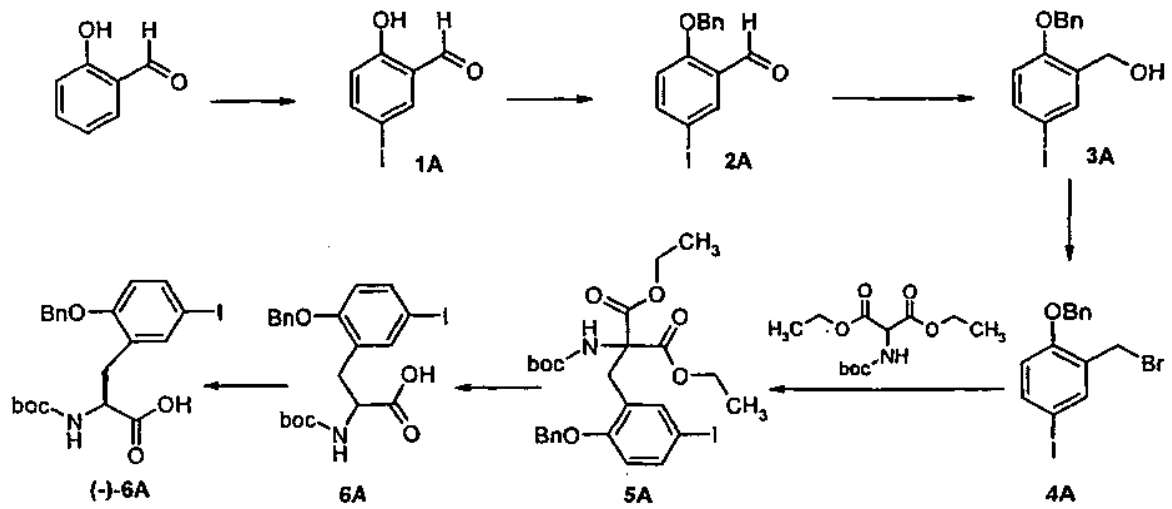
35 **Procedimiento 22 (HPLC):** instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 μm; eluyente A: 5 ml de ácido perclórico/l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min. 2% de B, 0,5 min. 2% de B, 4,5 min. 90% de B, 9 min. 90% de B; flujo: 0,75 ml/min.; horno: 30°C; detección UV: 210 nm.

40 **Procedimiento 23 (CL-EM):** instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD-3μ 20 x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 100% de A → 0,2 min. 100% de A → 2,9 min. 30% de A → 3,1 min. 10% de A → 5,5 min. 10% de A; horno: 50°C; flujo: 0,8 ml/min.; detección UV: 210 nm.

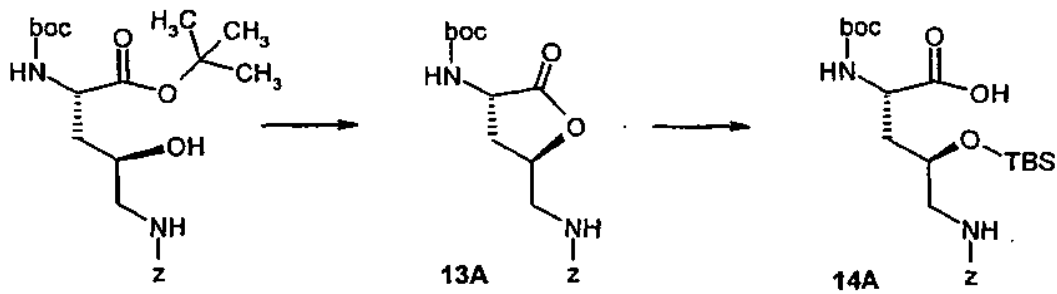
Síntesis química de los ejemplos

Síntesis de los compuestos de partida:

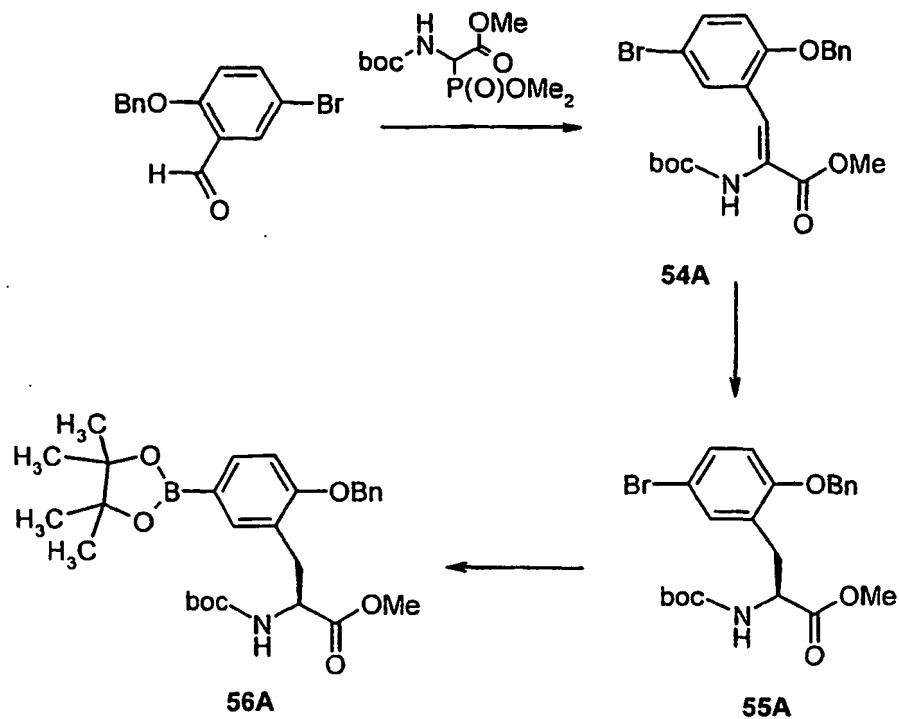
Síntesis de derivados de fenilalanina sustituidos en el ejemplo de ácido (-)-3-(2-benciloxi-5-yodofenil)-2(S)-terc-butoxicarbonilamino-propiónico [(-)-6A]



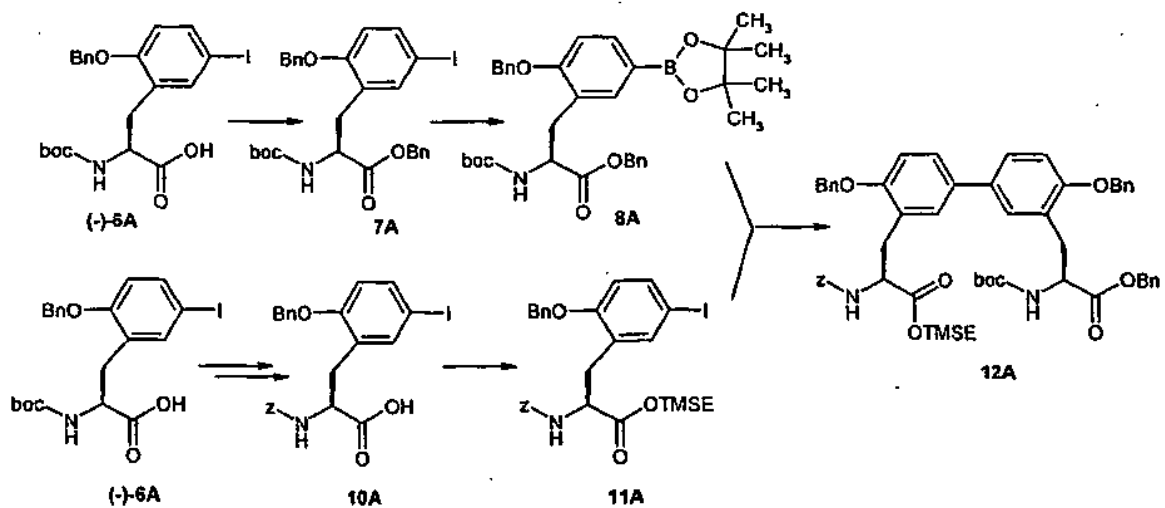
Síntesis de derivados de hidroxiorritina protegidos en el ejemplo de ácido 5-benciloxycarbonilamino-2(S)-*tert*-butoxicarbonil-amino-4(R)-(tert-butildimetilsililoxi)-pentanoico (14A)



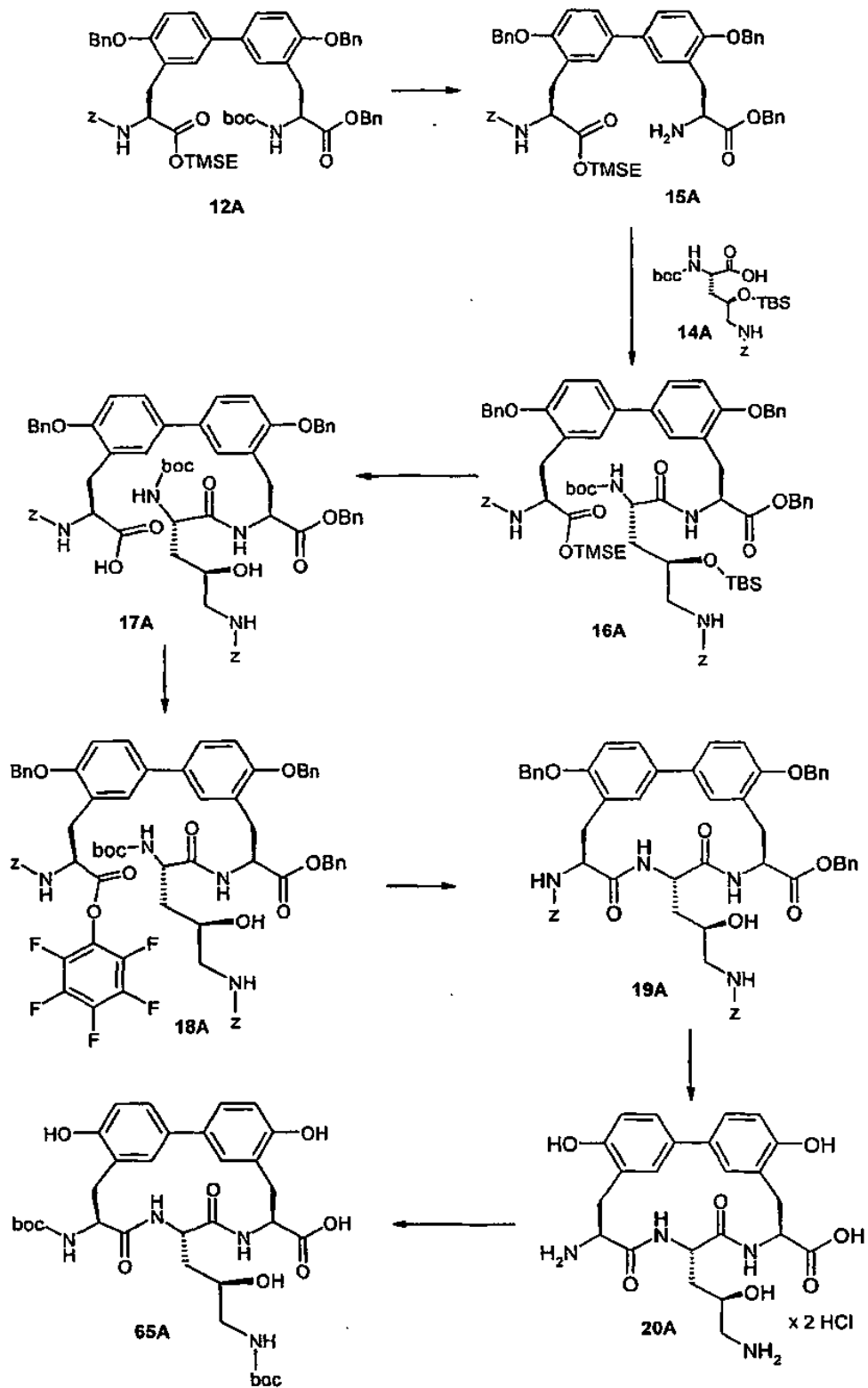
- 5 Síntesis de derivados de fenilalanina sustituidos en el ejemplo de 2-(benciloxi)-N-[(benciloxi)carbonil]-5-bromo-L-fenilalaninato] de metilo (56A)



Síntesis de bifeníl-bisaminoácidos protegidos en el ejemplo de éster 2(S)-trimetilsilanil-etílico del ácido 2(S)-benciloxi-carbonilamino-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2(S')-benciloxicarbonil-2(S)-*tert*-butoxicarbonil-aminoetil)-bifenil-3-*il*]-propiónico (12A)

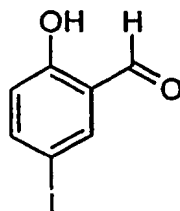


5 Ciclación de los bifeníl-bisaminoácidos



Compuestos de partida**Ejemplo 1A**

2-Hidroxi-5-yodo-benzaldehído

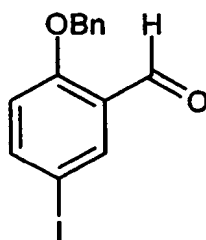


- 5 A una disolución de 188 g (1,54 mol) de salicilaldehído en 1 l de diclorometano anhidro en un matraz calentado se añade gota a gota una disolución de 250 g (1,54 mol) de cloruro de yodo en 600 ml de diclorometano anhidro bajo argón durante 2 h. Tras agitar durante 3 días a TA se añade una disolución acuosa saturada de sulfito de sodio con agitación fuerte. Se separa la fase orgánica, se lava una vez con agua y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Se evapora el disolvente y se recrystaliza el residuo en éster etílico del ácido acético. Se obtienen 216 g (57% d. t.) del producto.

CL-EM (ESI, procedimiento 4): m/z = 246 (M-H)-.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,7 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 9,83 (s, 1H), 10,95 (s, 1H).**Ejemplo 2A**

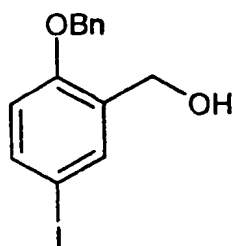
2-Benciloxi-5-yodobenzaldehído



- 15 A una disolución de 100 g (0,40 mol) de 2-hidroxi-5-yodobenzaldehído (ejemplo 1A) en 1,5 l de dimetilformamida se añaden 67,2 g (0,48 mol) de carbonato de potasio y tras algunos minutos se añaden 51 ml (0,44 mol) de cloruro de bencilo. La mezcla de reacción se agita durante 24 h a 120°C en reflujo. Tras agitar 24 h adicionales a TA y añadir 1,5 l de agua cristaliza un sólido. Se separa por filtración con succión el precipitado, se lava dos veces con agua y se seca al vacío. Es sólido se recrystaliza en 230 ml de etanol. Se obtienen 122,9 g (90% d. t.) del producto.

CL-EM (ESI, procedimiento 4): m/z = 338 (M+H)⁺.RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 5,18 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,33-7,45 (m, 5H), 7,78 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 10,4 (s, 1H).**Ejemplo 3A**

(2-Benciloxi-5-yodo-fenil)-metanol



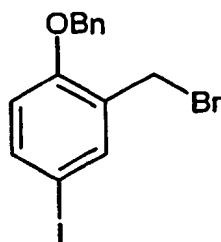
- 25 A una disolución enfriada a 0°C de 33,98 g (100,5 mmol) de 2-benciloxi-5-yodo-benzaldehído (ejemplo 2A) en 200 ml de diclorometano se añaden 100 ml de una disolución de hidruro de diisobutilaluminio 1 M en diclorometano. Tras

agitar durante 2 h a 0°C se añade con refrigeración una disolución saturada de tartrato de potasio y sodio (reacción fuertemente exotérmica) y se agita adicionalmente la mezcla de reacción durante 2 h. Tras separar las fases se lava la fase orgánica dos veces con agua y una vez con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El disolvente se evapora al vacío. Se obtienen 31,8 g (93% d. t.) del producto.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,17 (t, 1H), 4,68 (d, 2H), 5,1 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 7.,2-7,42 (m, 5H), 7,54 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H).

Ejemplo 4A

1-Benciloxi-2-bromometil-4-yodobenceno

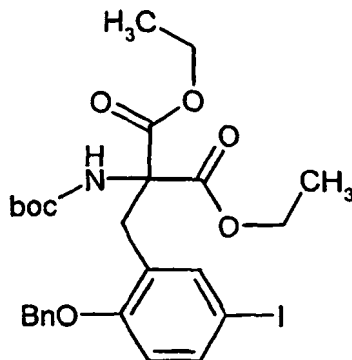


- 10 A una disolución de 35 g (103 mmol) de (2-benciloxi-5-yodo-fenil)-metanol (ejemplo 3A) en 350 ml de tolueno se añaden gota a gota a 40°C 3,3 ml (35 mmol) de tribromuro de fósforo. En el plazo de 15 min. se eleva la temperatura de la mezcla de reacción hasta 100°C y se agita durante 10 min. adicionales a esta temperatura. Tras enfriar se separan las dos fases. La fase orgánica se lava dos veces con agua destilada y una vez con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El rendimiento asciende a 41 g (99% d. t.).
- 15

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 4,45 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 7,30 (m, 8H).

Ejemplo 5A

Éster dietílico del ácido 2-(2-benciloxi-5-yodo-bencil)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-malónico

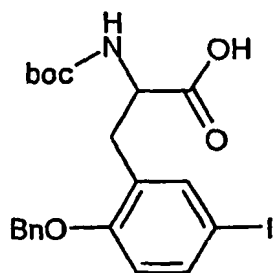


- 20 A una disolución de 28 g (101,7 mmol) de éster dietílico del ácido 2-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)amino]malónico y 7,9 ml (101,7 mmol) de etilato de sodio en 300 ml de etanol se añaden 41 g (101,7 mmol) de 1-benciloxi-2-bromometil-4-yodobenceno (ejemplo 4A). Tras agitar durante 3 h a TA se aspira el producto precipitado. Tras secar al vacío se aíslan 55 g (90% d. t.) de producto.

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,12 (t, 6 H), 1,46 (s, 9H), 3,68 (s, 2H), 3,8-3,9 (m, 2H), 4,15-4,25 (m, 2H), 5,0 (s, 2H), 5,7 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,28-7,4 (m, 6H), 7,4 (dd, 1H).

Ejemplo 6A

Ácido (+/-)-3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico

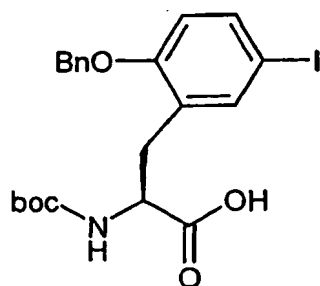


5 A una suspensión de 58 g (97 mmol) de éster dietílico del ácido 2-(2-benciloxi-5-yodo-bencil)-2-*tert*-butoxi-carbonilamino-malónico (ejemplo 5A) en 800 ml de una mezcla de etanol y agua (7:3) se añaden 400 ml de disolución de hidróxido sódico 1 N. Tras 3 h en reflujo se ajusta el valor del pH de la mezcla de reacción tras enfriar a temperatura ambiente con ácido clorhídrico concentrado a aproximadamente pH 2. La mezcla de reacción se evapora. El residuo se suspende en MTBE y agua. La fase acuosa se extrae tres veces con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. Tras secar al vacío se obtienen 47 g (97% d. t.) del producto.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (s, 9H), 2,68 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 4,25 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,88 (d, 1 H), 7,08 (d, 1H), 7,30-7,40 (m, 3 H), 7,45-7,55 (m, 3 H).

Ejemplo (-)-6A

Ácido 3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-2(*S*)-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico

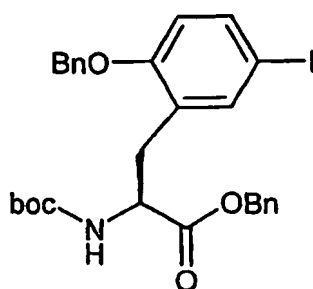


15 El racemato del ejemplo 6A [ácido (+/-)-3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-2(*S*)-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico] se separa en una fase de gel de sílice estacionaria quiral, a base del selector de poli(*N*-metacrilóil-*L*-leucina-diciclopropilmetilamida), con una mezcla de *i*-hexano/acetato de etilo como eluyente. El primer enantiómero eluido (98,9% de ee) es dextrógiro en diclorometano ([α]_D²¹: + 3,0°, c = 0,54, diclorometano) y corresponde al (*R*)-enantiómero del ejemplo (+)-6A, tal como se determinó mediante el análisis de estructura por rayos X de cristal único. La pureza del segundo enantiómero levógiro del ejemplo (-)-6A, es decir el (*S*)-enantiómero, asciende a > 99% de ee.

20

Ejemplo 7A

Éster bencilico del ácido 3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-2(*S*)-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico



25 Bajo argón se disuelven 10 g (20,11 mmol) de ácido (-)-3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-2(*S*)-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico (ejemplo (-)-6A) en 200 ml de acetonitrilo. Para ello se añaden 246 mg (2,01 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y 4,16 ml (40,22 mmol) de alcohol bencilico. La mezcla se enfría hasta -10°C y se mezcla con

4,63 g (24,13 mmol) de EDC. Se deja llegar todo lentamente a TA y se agita durante la noche. Tras aproximadamente 16 h se evapora la mezcla en rotavapor al vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano). Rendimiento: 10,65 g (88% d. t.).

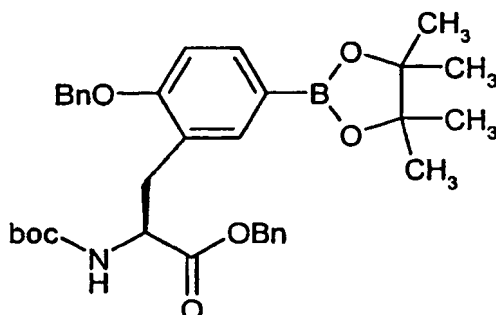
HPLC (procedimiento 1): $R_t = 6,03$ min.; CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 4,70$ min.

5 EM (DCI): $m/z = 605 (M \pm NH_4)^+$.

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1,38$ (s, 9H), 2,97 (dd, 1H), 3,12 (dd, 1H), 4,50-4,70 (m, 1H), 5,00-5,10 (m, 4H), 5,22 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,28-7,36 (m, 7H), 7,37-7,52 (m, 5H).

Ejemplo 8A

10 Éster bencílico del ácido 3-[2-benciloxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2(S)-*tert*-butoxi-carbonilamino-propiónico



15 A una disolución de 10,30 g (17,53 mol) de éster bencílico del ácido 3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico (ejemplo 7A) en 70 ml de DMSO se añaden 5,15 g (52,60 mmol) de acetato de potasio. La mezcla se desoxigena, pasándose argón por la disolución fuertemente agitada durante 15 min. de duración. Entonces se añaden 5,17 g (20,16 mmol) de bis(pinacolato)diborano y 515 mg (0,70 mmol) de cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II). Se calienta en corriente de argón ligera a 80°C y tras 6 h se deja enfriar. Se filtra la mezcla en gel de sílice (eluyente: diclorometano). Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano: acetato de etilo 4:1).

Rendimiento: 8,15 g (79% d. t.).

20 HPLC (procedimiento 1): $R_t = 6,26$ min.

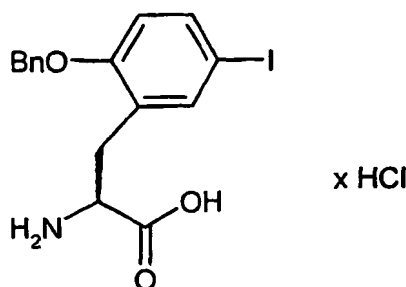
CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 5,93$ y 6,09 min.

EM (EI): $m/z = 588 (M+H)^+$.

25 RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1,26$ (s, 6H), 1,33 (s, 9H), 1,36 (s, 6H), 2,91-3,10 (m, 1H), 3,12-3,28 (m, 1H), 4,49-4,68 (m, 1H), 5,05 (dd, 2H), 5,11 (dd, 2H), 5,30 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,27-7,37 (m, 7H), 7,38-7,42 (m, 3H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H).

Ejemplo 9A

Clorhidrato del ácido 2(S)-amino-3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-propiónico



30 Se añaden 12 g (24,13 mmol) de ácido 3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico (ejemplo (-)-6A) bajo argón en 60 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 M y se agitan durante 2 h a

TA. Se concentra la disolución de reacción y se seca al vacío.

Rendimiento: 10,47 g (100% d. t.).

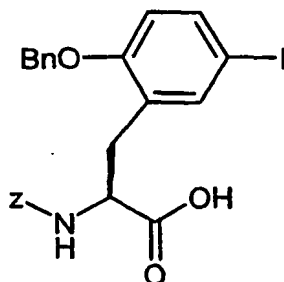
HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,10$ min.

EM (EI): $m/z = 398$ (M+H-HCl)⁺.

- 5 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,17-3,31$ (m, 1H), 3,33-3,47 (m, 1H), 4,22 (t, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,69 (d, 1 H), 7,24-7,40 (m, 2H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,66 (s a, 2H).

Ejemplo 10A

Ácido 2(S)-benciloxycarbonilamino-3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-propiónico



- 10 Se mezcla una disolución de 10,46 g (24,13 mmol) de clorhidrato del ácido 2(S)-amino-3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-propiónico (ejemplo 9A) en DMF con 9,25 ml (53,09 mol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Para ello se añaden 6,615 g (26,54 mmol) de *N*-(benciloxycarbonil)succinimida (Z-OSuc). Se agita la disolución resultante durante la noche y después se evapora en rotavapor al vacío. Se suspende el residuo en diclorometano y se extrae respectivamente dos veces con disolución de ácido clorhídrico 0,1 N y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca, se filtra y se concentra. Se purifica la mezcla mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/dietiléter 9:1 a 8:2).
- 15

Rendimiento: 8,30 g (65% d. t.).

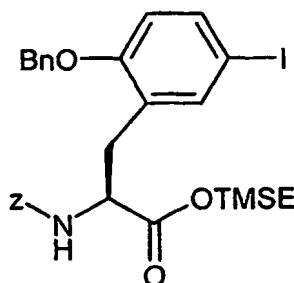
HPLC (procedimiento 1): $R_t = 5,01$ min.

EM (EI): $m/z = 532$ (M+H)⁺

- 20 RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3,14-3,3$ (m, 2 H), 4,25-4,45 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,88 (d, 1 H), 7,20-7,56 (m, 12 H), 7,62 (d, 1 H), 12,73 (s a, 1H).

Ejemplo 11A

Éster (2-trimetilsilil)-etílico del ácido 2(S)-benciloxycarbonilamino-3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-propiónico



- 25 Se disponen 8,35 g (15,7 mmol) de ácido 2(S)-benciloxycarbonilamino-3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-propiónico (ejemplo 10A) en 150 ml de THF y se mezclan con 2,14 g (18,07 mmol) de 2-trimetilsililetanol y 250 mg (2,04 mmol) de 4-dimetilamino-piridina. Se enfría la mezcla a 0°C y se mezcla con 2,38 g (2,95 ml, 18,86 mmol) de *N,N*-diisopropilcarbodiimida, disuelta en 40 ml de THF. Se agita durante la noche a TA y se evapora en rotavapor al vacío para el procesamiento. Se suspende el residuo en diclorometano y se extrae respectivamente dos veces con disolución de ácido clorhídrico 0,1 N y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca, se
- 30

filtra y se concentra. Se purifica la mezcla mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/dietiléter 9:1 a 8:2).

Rendimiento: 8,2 g (83% d. t.).

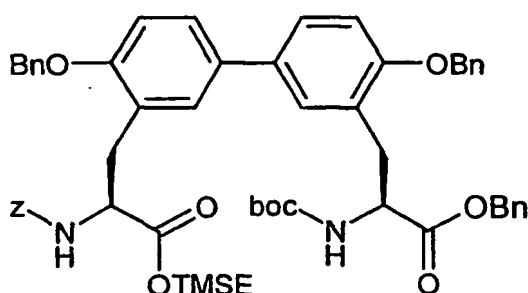
HPLC (procedimiento 1): $R_t = 6,42$ min.

5 EM (EI): $m/z = 532$ ($M+H$)⁺.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,01$ (s, 9H), 0,88 (t, 2H), 2,96 (dd, 1H), 3,13 (dd, 1H), 4,04-4,17 (m, 2H), 4,51-4,62 (m, 1H), 4,95-5,05 (m, 4H), 5,44 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,25-7,33 (m, 7 H), 7,37 (dd, 4H), 7,45 (dd, 1H).

Ejemplo 12A

10 Éster 2-(trimetilsilil)-etílico del ácido 2(S)-benciloxicarbonilamino-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2(S)-benciloxicarbonil-2-*terc*-butoxicarbonilamino-etil)-bifenil-3-il]-propiónico



15 A una disolución de 0,316 g (0,5 mmol) de éster (2-trimetilsilil)-etílico del ácido 2(S)-benciloxicarbonilamino-3-(2-benciloxi-5-yodo-fenil)-propiónico (ejemplo 11A) en 2,5 ml de DMF desgasificada se añaden bajo argón a TA 45,8 mg (0,5 mmol) de cloruro de bis (difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (PdCl₂(dppf)) y 0,325 g (1,0 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se calienta a 40°C. En el plazo de 30 min. se añade gota a gota una disolución de 0,294 g (0,5 mmol) de éster bencilíco del ácido 3-[2-benciloxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2(S)-*terc*-butoxi-carbonilamino-propiónico (ejemplo 8A) en 2,5 ml de DMF desgasificada. La mezcla de reacción se agita durante 4 h a 40°C y durante 2 h adicionales a 50°C. Se evapora el disolvente y se suspende el residuo en éster etílico del ácido acético. La fase orgánica se extrae dos veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con diclorometano/éster etílico del ácido acético (30/1). Se obtienen 0,320 g (66% d. t.) del producto.

20

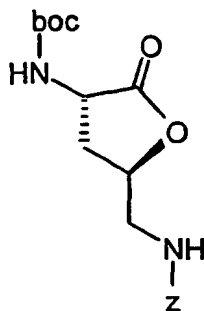
HPLC (procedimiento 1): $R_t = 7,65$ min.

EM (EI): $m/z = 987$ ($M+Na$), 965 ($M+H$)⁺.

25 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,00$ (s, 9H), 0,90 (t, 2H), 1,37 (s, 9H), 3,02-3,35 (m, 4H) 4,06-4,25 (m, 2H), 4,55-4,73 (m, 2H), 4,98-5,18 (m, 8H), 5,40 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 6,88-7,00 (m, 2H), 7,19-7,39 (m, 20H), 7,42-7,53 (m, 4H).

Ejemplo 13A

{{(2*R*,4*S*)-4-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]-5-oxotetrahidrofuran-2-il}metil}carbamato de bencilo



30 Una disolución de 7,60 g (17,3 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 5-benciloxicarbonilamino-2(S)-*terc*-butoxicarbonilamino-4(*R*)-hidroxi-pentanoico (Org. Lett., 2001, 3, 20, 3153-3155) en 516 ml de diclorometano y 516

ml de ácido trifluoroacético se agita durante 2 h a TA. Se evapora el disolvente. El producto bruto que queda se disuelve en 2,6 l de metanol anhidro, y con agitación a 0°C se añaden 6,3 g (28,8 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo y 7,3 ml (52,43 mmol) de trietilamina. Tras 15 h se evapora la disolución de reacción y se suspende el residuo en 1 l de éster etílico del ácido acético. Tras la separación de las fases se extrae la fase orgánica dos veces con una disolución de ácido cítrico al 5%, dos veces con agua y una vez con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice con tolueno/acetona (5/1). Se obtienen 4,92 g (78% d. t.) del producto.

CL-EM-HR-FT-ICR (procedimiento 7):

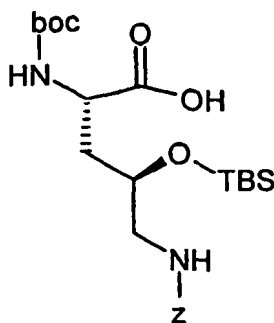
calculado para $C_{18}H_{28}N_3O_6$ ($M+NH_4$)⁺ 382,19726

10 hallado 382,19703.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,45 (s, 9H), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 1H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,5-3,6 (m, 1H), 4,17-4,28 (m, 1H), 4,7-4,8 (m, 1H), 5,0-5,15 (m, 4H), 7,3-7,4 (m, 5H).

Ejemplo 14A

Ácido 5-benzitoxicarbonilamino-2(*S*)-*tert*-butoxicarbonilamino-4(*R*)-(tert-butildimetilsilaniloxi)-pentanoico



15

Procedimiento A:

A una disolución de 0,73 g (2 mmol) del compuesto del ejemplo 13A en 50 ml de 1,4-dioxano se añaden a 0°C 2 ml de disolución de hidróxido de sodio 1 M. La disolución de reacción se agita 2 h y entonces se evapora. Se suspende el residuo en 50 ml de diclorometano. A esta disolución se añaden 1,38 ml (6 mmol) de éster *tert*-butil-dimetilsilílico del ácido trifluorometansulfónico. Tras agitar durante 3 h a TA se diluye la mezcla de reacción con diclorometano. La fase orgánica se lava con disolución de bicarbonato de sodio 1 N, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El producto bruto se disuelve en 7,4 ml de 1,4-dioxano y se mezcla con 36,2 ml de disolución de hidróxido de sodio 0,1 N. Tras agitar durante 3 h a TA se evapora la disolución de reacción y se suspende el residuo en agua y éster etílico del ácido acético. La fase orgánica se extrae tres veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. Se obtienen 0,90 g (90% d. t.) del producto.

Procedimiento B:

Una disolución de 14,0 g (38 mmol) de éster bencilico del ácido 2(*S*)-*tert*-butoxicarbonilamino-4(*R*)-hidroxi-5-nitropentanoico (ejemplo 22A) en 840 ml de etanol/agua 9/1 se mezcla con 1,96 g de paladio en carbón (al 10%) y se hidrogena en presión normal durante 24 h a TA. Se filtra a través de tierra de diatomeas, y se mezcla el filtrado con 14,7 g (114 mmol) de diisopropiletilamina. A continuación se añaden 11,4 g (45,6 mmol) de *N*-(benciloxicarbonilo)-succinimida, y se agita durante 4 h a TA. Se concentra la disolución, se suspende el residuo en diclorometano y se extrae dos veces con ácido clorhídrico 0,1 N. Se separa la fase orgánica y se ajusta a alcalinidad con 14,7 g (114 mmol) de diisopropilamina. Se enfría la disolución hasta 0°C, se mezcla con 30,1 g (114 mmol) de éster *tert*-butilsilílico del ácido trifluorometansulfónico y se agita a TA durante 2,5 h.

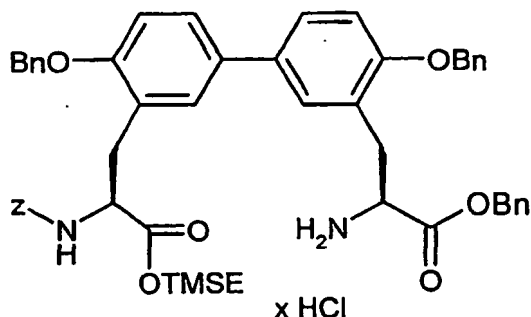
La fase orgánica se lava con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora en rotavapor. Se disuelve el residuo en 50 ml de dioxano, se mezcla con 200 ml de disolución de hidróxido de sodio 0,1 N y se agita durante 3 h a TA. Se extrae varias veces con éster etílico del ácido acético, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacío. Se somete a cromatografía el residuo en gel de sílice (eluyente: diclorometano/etanol 20/1, 9/1). Se obtienen 8,11 g (43% d. t.) del producto.

EM (ESI): $m/z = 497$ ($M+H$)⁺.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,00 (s, 6H), 0,99 (s, 9H), 1,33 (s, 9H), 1,59 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,75-3,15 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,96 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,30 (m, 5H), 12,37 (s a, 1H).

Ejemplo 15A

5 Clorhidrato del éster 2-(trimetilsilil)-etílico del ácido 3-[3'-(2(S)-amino-2-benciloxicarbonil-etil)-4,4'-bis-benciloxi-bifenil-3-il]-2(S)-bencil-oxicarbonil-amino-propiónico



10 A una disolución enfriada a 0°C de 2,65 g (2,75 mmol) de éster 2-(trimetilsilil)-etílico del ácido 2(S)-benciloxicarbonil-amino-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2(S)-benciloxicarbonil-2-*tert*-butoxicarbonil-amino-etil)-bifenil-3-il]-propiónico (ejemplo 12A) en 50 ml de dioxano anhidro se añaden 50 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 M durante aproximadamente 20 min. Tras agitar durante 3 h se evapora la disolución de reacción y se seca sobre alto vacío.

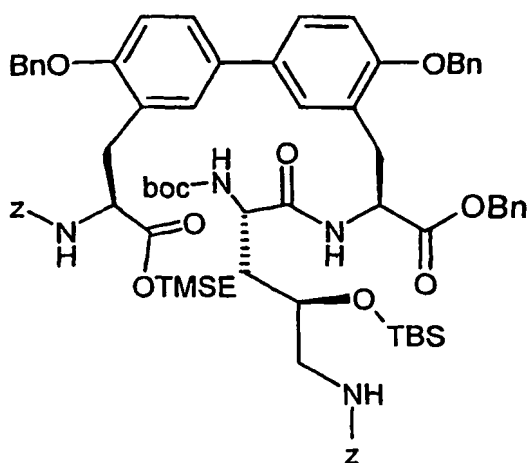
Rendimiento: 100% d. t.

HPLC (Procedimiento 1): R_t = 5,96 min.

EM (EI): m/z = 865 (M+H) $^+$.

15 Ejemplo 16A

Éster bencilico del ácido 2(S)-[5-benciloxicarbonil-amino-2(S)-*tert*-butoxicarbonil-amino-4(R)-(tert-butildimetilsililoxi)-pentanoil-amino]-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-[2(S)-benciloxicarbonil-amino-2-(2-trimetilsilil-etoxicarbonil)-etil]-bifenil-3-il]-propiónico



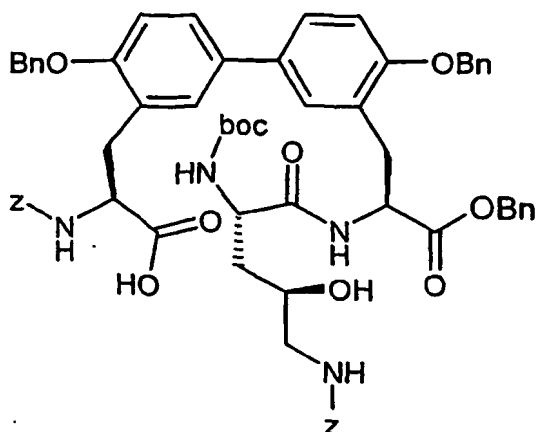
20 A una disolución enfriada a 0°C de 0,520 g (0,58 mmol) de clorhidrato del éster (2-trimetilsilil)-etílico del ácido 3-[3'-(2(S)-amino-2-benciloxicarbonil-etil)-4,4'-bis-benciloxi-bifenil-3-il]-2(S)-benciloxicarbonil-amino-propiónico (ejemplo 15A) y 0,287 g (0,58 mmol) de ácido 5-benciloxicarbonil-amino-2(S)-*tert*-butoxicarbonil-amino-4(R)-(tert-butildimetilsililoxi)-pentanoico (ejemplo 14A) en 7,3 ml de DMF anhidra se añaden 0,219 g (0,58 mmol) de HATU y 0,082 g (0,63 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Tras agitar durante 30 min. a 0°C se añaden 0,164 g (1,26 mmol) adicionales de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a TA. Entonces se evapora el disolvente y se suspende el residuo en éster etílico del ácido acético. La fase orgánica se lava tres veces con agua y una vez con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El

producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con diclorometano/éster etílico del ácido acético (gradiente 30/1→20/1→10/1). Se obtienen 533 mg (66% d. t.) del producto.

CL-EM (ESI, procedimiento 6): $m/z = 1342 (M+H)^+$, $1365 (M+Na)^+$.

Ejemplo 17A

- 5 Ácido 2(S)-benciloxycarbonilamino-3-{4,4'-bis-benciloxi-3'-[2(S)-benciloxycarbonil-2-(5-benciloxycarbonilamino-2(S)-*tert*-butoxycarbonilamino-4(R)-hidroxi-pentanoilamino)-etil]-bifenil-3-il}-propiónico



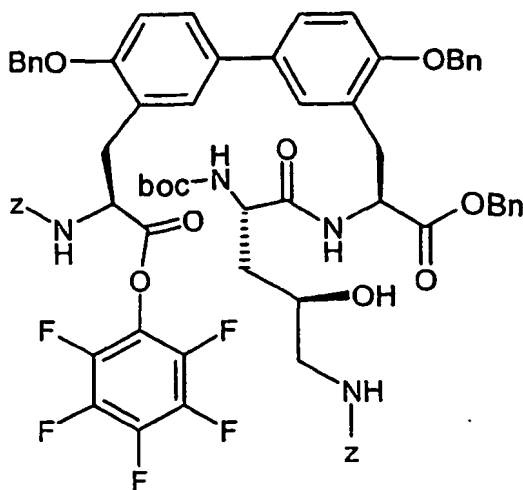
- 10 A una disolución de 800 mg (0,6 mmol) de éster bencilico del ácido 2(S)-[5-benciloxycarbonilamino-2(S)-*tert*-butoxycarbonilamino-4(R)(*tert*-butildimetilsililoxi)-pentanoilamino]-3-{4,4'-bis-benciloxi-3'-[2(S)-benciloxycarbonilamino-2-(2-trimetilsilil-etoxicarbonil)-etil]-bifenil-3-il}-propiónico (ejemplo 16A) en 26 ml de DMF absoluto se añaden a TA gota a gota 1.8 ml de fluoruro de tetrabutilamonio 1 N en THF. Tras 25 min. a TA se enfría hasta 0°C y se mezcla con mucho agua helada. Se mezcla inmediatamente con acetato de etilo y disolución de ácido clorhídrico aproximadamente 1 N, se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio, se concentra y se seca durante 1 h a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

- 15 CL-EM (ESI, procedimiento 4): $m/z = 1129 (M+H)^+$.

CL-EM-HR-FT-ICR (procedimiento 7): calculado para $C_{65}H_{69}N_4O_{14} (M+H)^+$ 1129,48048 hallado 1129,48123.

Ejemplo 18A

Éster bencilico del ácido 2(S)-(5-benciloxycarbonilamino-2(S)-*tert*-butoxycarbonilamino-4(R)-hidroxi-pentanoilamino)-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2(S)-benciloxycarbonilamino-2-pentafluorofeniloxycarbonil-etil)-bifenil-3-il]-propiónico



Se disponen 691 mg (mezcla bruta, aproximadamente 0,6 mmol) de ácido 2(S)-benciloxycarbonilamino-3-{4,4'-bis-benciloxi-3'-[2(S)-benciloxycarbonil-2-(5-benciloxycarbonilamino-2(S)-*tert*-butoxycarbonilamino-4(R)-hidroxi-

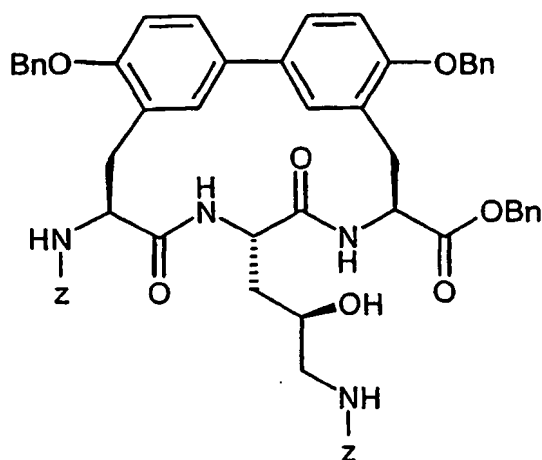
5 pentanoilamino)-etil]-bifenil-3-il]-propiónico (ejemplo 17A) en 25 ml de diclorometano y se mezclan con 547,6 mg (2,98 mmol) de pentafluorofenol, disueltos en 6 ml de diclorometano. Se añaden 7,3 mg (0,06 mmol) de DMAP y se enfría hasta -25°C (baño de etanol/dióxido de carbono). A -25°C se añaden 148 mg (0,774 mmol) de EDC. Se calienta la mezcla durante la noche lentamente hasta TA. Se concentra la mezcla de reacción al vacío y se seca brevemente a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

CL-EM (ESI, procedimiento 5): m/z = 1317 (M+Na)⁺, 1295 (M+H)⁺.

CL-EM-HR-FT-ICR (procedimiento 7): calculado para C₇₁H₆₈F₅N₄O₁₄ (M+H)⁺ 1295,46467 hallado 1295,46430.

Ejemplo 19A

10 Éster bencílico del ácido 5,17-bis-benciloxi-14(S)-benciloxicarbonilamino-11(S)-(3-benciloxicarbonilamino-2(R)-hidroxi-propil)-10,13-dioxo-9,12-diaza-triciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(S)-carboxílico



Procedimiento A:

15 A una disolución de 119,3 mg de éster bencílico del ácido 2(S)-(5-benciloxicarbonilamino-2(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(R)-hidroxi-pentanoilamino)-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2(S)-benciloxicarbonilamino-2-pentafluorofeniloxycarbonil-etil)-bifenil-3-il]-propiónico (ejemplo 18A) en 2,7 ml de 1,4-dioxano se añaden 4 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 M. Hasta el final de la reacción se añaden 1,5 ml adicionales de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 M. Se evapora la disolución de reacción y se destila conjuntamente dos veces con cloroformo. El producto bruto (CL-EM-HR-FT-ICR, procedimiento 7: calculado para C₆₆H₆₀F₅N₄O₁₂ (M+H)⁺ 1195,41224, hallado 1195,41419) se disuelve en 100 ml de cloroformo y se añade gota a gota durante 3 h a una suspensión muy bien agitada de 200 ml de cloroformo y 100 ml de disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla de reacción se agita durante 2 h fuertemente. Tras separar las dos fases se extrae la fase acuosa con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con disolución acuosa de ácido cítrico al 5%, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta sequedad. El producto bruto se lava con acetonitrilo y se seca a alto vacío.

25 Rendimiento: 60,5 mg (65% d. t.)

CL-EM (ESI, procedimiento 5): m/z= 1011 (M+H)⁺.

Procedimiento B:

30 Se disuelven 771 mg (0,595 mmol) de éster bencílico del ácido 2(S)-(5-benciloxicarbonilamino-2(S)-terc-butoxicarbonil-amino-4(R)-hidroxi-pentanoilamino)-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2(S)-benciloxi-carbonil-amino-2-pentafluorofeniloxycarbonil-etil)-bifenil-3-il]-propiónico (ejemplo 18A) en 8 ml de dioxano y entonces se mezclan a 0°C con 16 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N gota a gota. Tras 45 min. se realiza una nueva adición de 6 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N y tras 5 min. de nuevo 8 ml. La mezcla se agita durante 30 min. a 0°C, antes de concentrar suavemente la disolución de reacción, se destila conjuntamente con cloroformo (dos veces) y se seca brevemente a alto vacío. El producto bruto (732 mg, 0,59 mmol) se disuelve en 1000 ml de cloroformo y se mezcla gota a gota con una disolución de 6 ml de trietilamina en 50 ml de cloroformo. Se agita durante la noche a TA. Para el procesamiento se evapora en rotavapor suavemente la mezcla al vacío y se mezcla el residuo en acetonitrilo. Se separan por filtración con succión los cristales producidos, se lavan con acetonitrilo y se secan a alto vacío.

Rendimiento: 360 mg (60% d. t.).

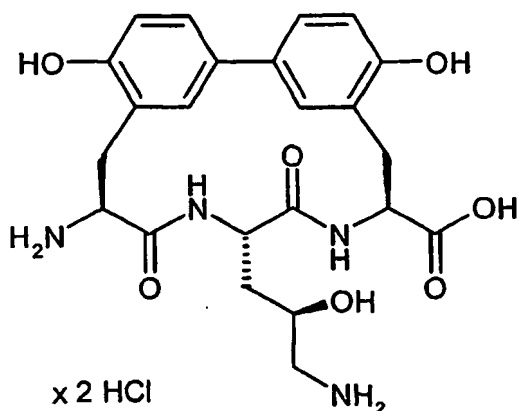
EM (EI): $m/z = 1011 (M+H)^+$.

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 5,59 \text{ min.}$

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,52\text{-}1,65$ (m, 1H), $1,73\text{-}1,84$ (m, 1H), $2,82\text{-}3,01$ (m, 3H), $3,02\text{-}3,11$ (m, 1H), $3,46$ (s, 1H), $3,57\text{-}3,68$ (m, 1H), $4,47\text{-}4,56$ (m, 1H), $4,64\text{-}4,71$ (m, 1H), $4,73\text{-}4,85$ (m, 2H), $4,88\text{-}5,00$ (m, 4H), $5,09$ (s, 2H), $5,14\text{-}5,20$ (m, 4H), $6,29$ (d, 1H), $7,00\text{-}7,11$ (m, 4H), $7,21\text{-}7,40$ (m, 20H), $7,41\text{-}7,48$ (m, 9H), $8,77$ (d, 1H), $8,87$ (d, 1H).

Ejemplo 20A

Diclorhidrato de ácido 14 (S)-amino-11(S)-(3-amino-2(R)-hidroxi-propil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(S)-carboxílico (bifenomicina B)



10 Se añaden 200 mg (0,20 mmol) de éster bencílico del ácido 5,17-bis-benciloxi-14(S)-benciloxicarbonilamino-11(S)-(3-benciloxicarbonilamino-2(R)-hidroxi-propil)-10,13-dioxo-9,12-diaza-triciclo[14.3.1.1^{2,6}]-hencosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(S)-carboxílico (ejemplo 19A) a una mezcla de 220 ml de ácido acético/agua/etanol 4:1:1 (etanol puede sustituirse por THF). A éste se le añaden 73 mg de paladio al 10%/carbón (10% de Pd/C) y se hidrogena a continuación 15 h a presión normal. La mezcla de reacción se filtra a través de tierra de diatomeas previamente lavada y se evapora el filtrado en rotavapor al vacío. Se mezcla el residuo con 4,95 ml de ácido clorhídrico acuoso 0,1 N y se concentra. Se mezcla el residuo con 10 ml de dietiléter y se separa por decantación. El sólido que queda se seca a alto vacío.

15

Rendimiento: 103 mg (95% d. t.).

20 HPLC (procedimiento 1): $R_t = 3,04 \text{ min.}$;

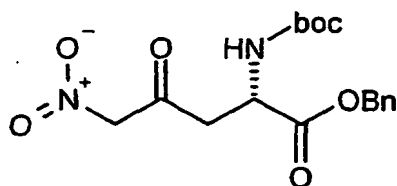
CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,38 \text{ min.}$

EM (EI): $m/z = 473 (M+H)^+$.

25 RMN ^1H (400 MHz, D₂O): $\delta = 2,06\text{-}2,20$ (m, 1H), $2,74\text{-}2,89$ (m, 1H), $2,94\text{-}3,05$ (m, 1H), $3,12\text{-}3,25$ (m, 2H), $3,53$ (d, 1H), $3,61\text{-}3,72$ (m, 1H), $3,97\text{-}4,07$ (m, 1H), $4,53$ (s, 1H), $4,61$ (d, 1H), $4,76\text{-}4,91$ (m, 12H), $7,01\text{-}7,05$ (m, 2H), $7,07$ (s, 1H), $7,40\text{-}7,45$ (m, 2H), $7,51$ (d, 1H).

Ejemplo 21A

Éster bencílico del ácido 2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-5-nitro-4-oxo-pentanoico



30 Una disolución A de 10 g (30,9 mmol) de éster 1-bencílico del ácido 2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-succínico y 5,27 g (32,5 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol en 100 ml de tetrahidrofurano se agita durante 5 h a TA. A una disolución B

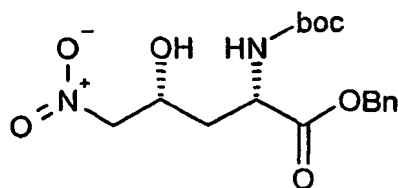
- de 3,2 g (34,2 mmol) de *tert*-butilato de potasio en 100 ml de tetrahidrofurano se añaden gota a gota a 0°C 18,8 g (30,9 mmol) de nitrometano. Se agita posteriormente la disolución B con calentamiento hasta TA, y a continuación se añade gota a gota la disolución A a TA. La mezcla resultante se agita durante 16 h a TA y se ajusta con ácido clorhídrico al 20% hasta pH 2. Se evapora el disolvente. Se suspende el producto bruto que queda en éster etílico del ácido acético/agua. Tras separar las fases se extrae la fase orgánica dos veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se obtienen 13 g (99% d. t.) del producto.

EM (ESI): $m/z = 334 (M+H)^+$

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,37$ (s, 9H), 2,91 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,81 (m, 2H), 7,2-7,5 (m, 5H).

10 **Ejemplo 22A**

Éster bencílico del ácido 2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-4(R)-hidroxi-5-nitro-pentanoico



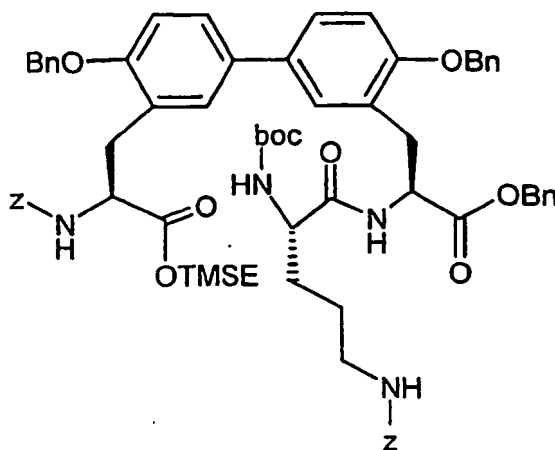
- Una disolución de 11,3 g (30,8 mmol) de éster bencílico del ácido 2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-5-nitro-4-oxo-pentanoico en 300 ml de tetrahidrofurano se enfría hasta -78°C, se mezcla gota a gota con 30,8 ml de una disolución 1 M de L-Selectrid® en tetrahidrofurano y se agita posteriormente durante 1 h a -78°C. Tras calentar hasta TA se mezcla la disolución cuidadosamente con disolución saturada de cloruro de amonio. Se concentra la disolución de reacción y se suspende el residuo en agua y éster etílico del ácido acético. Se extrae la fase acuosa tres veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. El producto bruto se purifica previamente en gel de sílice 60 (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 10/1), se concentran las fracciones combinadas y se extraen mediante agitación con ciclohexano/éster etílico del ácido acético 5/1. Los cristales que quedan se separan por filtración con succión y se secan. Se obtienen 2,34 g (21% d. t.) del diastereómero deseado. A partir de la disolución madre se obtiene mediante separación cromatográfica en Lichrospher Diol 10 mM (eluyente: etanol/*iso*-hexano 5/95) 0,8 g (6,7% d. t.) adicionales del producto.

EM (ESI): $m/z = 369 (M+H)^+$

- 25 RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,38$ (s, 9H), 1,77 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 4,10-4,44 (m, 3H), 4,67 (m, 1H), 5,12 (m, 2H), 5,49 (d, 1H), 7,25-7,45 (m, 5H).

Ejemplo 23A

Éster bencílico del ácido 2 (S)-[S-benciloxicarbonilamino-2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-pentanoilamino]-3-(4,4'-bis-benciloxi-3'-[2(S)-benciloxicarbonilamino-2-(2-trimetilsilil-etoxi-carbonil)-etil]-bifenil-3-il)-propiónico



La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 16A a partir de 0,47 g (0,51 mmol) del compuesto del ejemplo 15A y 0,19 g (0,51 mmol) de N^2 -[(benciloxi)carbonil]- N^2 -(*tert*-butoxicarbonil)-L-ornitina con 0,19 g (0,51 mmol) de HATU y 0,35 ml (1,65 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 5,55 ml de DMF seca.

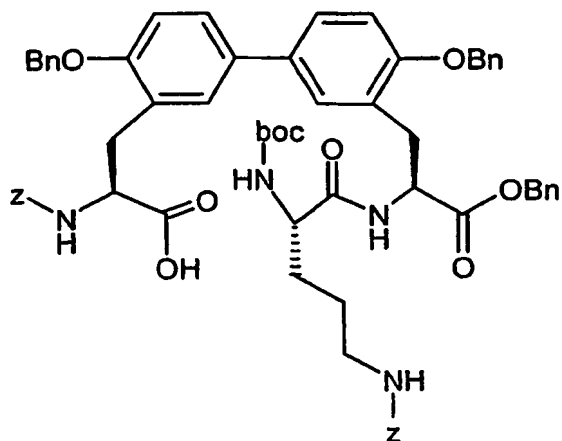
Rendimiento: 0,58 g (92% d. t.)

CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 3,46$ min.

EM (ESI): $m/z = 1212$ (M+H)⁺

Ejemplo 24A

- 5 Ácido 2(S)-benciloxycarbonilamino-3-{4,4'-bis-benciloxi-3'-[2(S)-benciloxycarbonil-2-(5-benciloxycarbonilamino)-2(S)-*tert*-butoxycarbonilamino-pentanoilamino)-etil]-bifenil-3-il}-propiónico



La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 17A a partir de 0,82 g (0,68 mmol) del compuesto del ejemplo 23A con 2 equivalentes (1,3 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) en 30 ml de DMF seca.

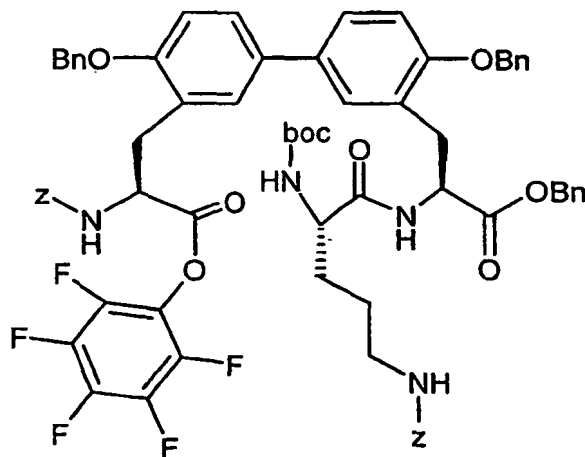
- 10 Rendimiento: 772 mg (94% d. t.)

CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,62$ min.

EM (ESI): $m/z = 1112$ (M+H)⁺

Ejemplo 25A

- 15 Éster bencilico del ácido 2(S)-(5-benciloxycarbonilamino- 2 (S)-*tert*-butoxycarbonilamino-pentanoilamino)-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2(S)-benciloxycarbonilamino-2-pentafluorofeniloxycarboniletil)-bifenil-3-il]-propiónico



La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 18A a partir de 422 mg (0,38 mmol) del compuesto del ejemplo 24A y 349 mg (1,9 mmol) de pentafluorofenol con 80 mg (0,42 mmol) de EDC y 4,63 mg (0,04 mmol) de DMAP en 4 ml de diclorometano.

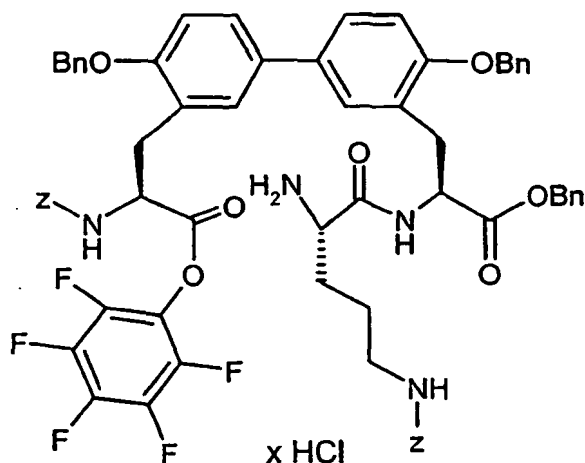
- 20 Rendimiento: 502 mg (95% d. t.)

CL-EM (Procedimiento 11): $R_t = 3,13$ min.

EM (ESI): $m/z = 1278$ (M+H)⁺

Ejemplo 26A

5 Clorhidrato del éster bencílico del ácido 2(S)-(5-benciloxicarbonilamino-2(S)-amino-pentanoilamino)-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2-(S)-benciloxicarbonilamino-2-pentafluorofeniloxicarbonil-etil)-bifenil-3-il]-propiónico



Se mezclan 215 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 25A en un baño de hielo con agitación con 5 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N. Se agita durante una hora y se evapora todo al vacío hasta obtener el peso constante.

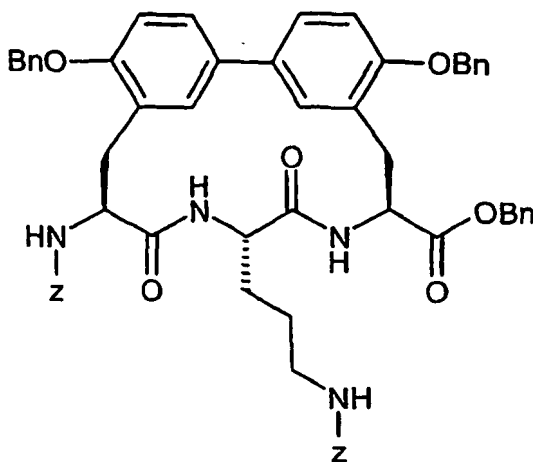
10 Rendimiento: 200 mg (92% d. t.)

CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 4,25$ min.

EM (ESI): $m/z = 1178$ (M-HCl+H)⁺

Ejemplo 27A

15 Éster bencílico del ácido 5,17-bis-benciloxi-14(S)-benciloxicarbonil-amino-11(S)-(3-benciloxicarbonilamino-propil)-10,13-dioxo-9,12-diaza-triciclo[14.3.1.1^{2,6}]-henciosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(S)-carboxílico



20 Se disponen 1,35 g (0,91 mmol) del compuesto del ejemplo 26A en 3 l de cloroformo y se mezcla con agitación fuerte en el curso de 20 min. a TA con 2,54 ml (18,2 mmol) de trietilamina en 50 ml de cloroformo. Se deja agitar posteriormente durante la noche y se evapora todo al vacío hasta sequedad. Se mezcla el residuo con 5 ml de acetonitrilo, se filtra y se seca el residuo hasta obtener el peso constante.

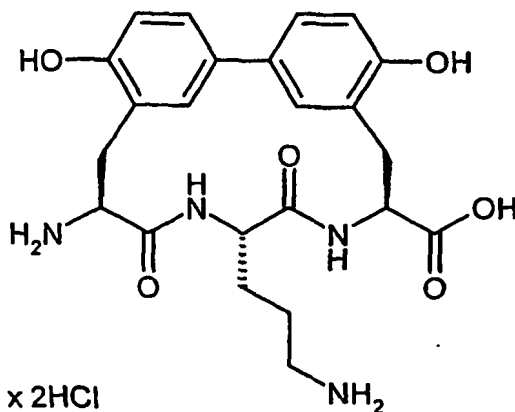
Rendimiento: 890 mg (93% d. t.)

CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 5,10$ min.

EM (ESI): $m/z = 994$ (M+H)⁺

Ejemplo 28A

- 5 Diclorhidrato del ácido (8S,11S,14S)-14-amino-11-(3-aminopropil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9.12-diazatriciclo-[14.3.1.1^{2,6}]-hencosa-1(20),2(21),3,5,6,18-hexaen-8-carboxílico



- 10 Se suspenden 50 mg (0,05 mmol) del compuesto del ejemplo 27A en 50 ml de ácido acético glacial/agua/etanol (4/1/1), se mezclan con 30 mg de catalizador Pd/C (al 10%) y se hidrogenan durante 20 horas a TA. Tras separar por filtración el catalizador a través de tierra de diatomeas se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad y se mezcla con agitación con 2,5 ml de ácido clorhídrico 0,1 N. Se evapora al vacío hasta sequedad y se seca hasta obtener un peso constante.

Rendimiento: 17 mg (63% d. t.)

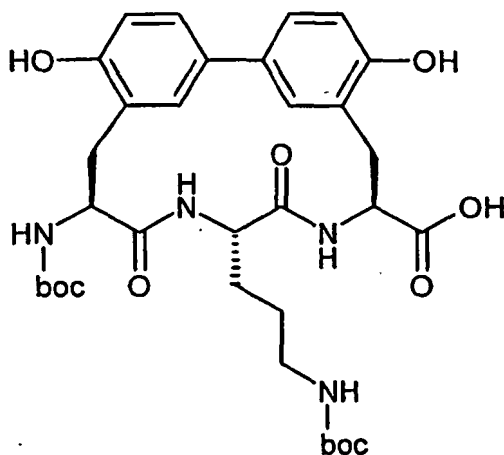
CCF (metanol/diclorometano/amoníaco al 25% = 5/3/2): $R_f = 0,6$

- 15 CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 0,28$ min.

EM (ESI): $m/z = 457$ (M-2HCl+H)⁺

Ejemplo 29A

Ácido (8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino-11-[3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]-hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico



20

Se disuelven 600 mg (1,13 mmol) del compuesto del ejemplo 28A en 6 ml (5,66 mmol) de disolución de hidróxido de sodio 1 N y se mezclan a temperatura ambiente con agitación con 740,8 mg (3,39 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-

butilo, disuelto en 5 ml de metanol. Tras una hora se finaliza la reacción (control DDF, eluyente: diclorometano/metanol/amoníaco = 80/20/2). Mediante goteo de ácido clorhídrico 0,1 N se ajusta el pH = 3. Se extrae tres veces cada vez con 20 ml de éster etílico del ácido acético, se seca con sulfato de sodio y se evapora al vacío hasta obtener un peso constante.

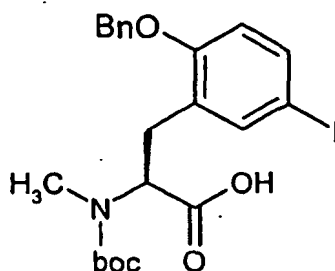
5 Rendimiento: 622 mg (84% d. t.)

CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 1,96$ min.

EM (ESI): $m/z = 656$ (M+H)⁺

Ejemplo 30A

2-(Benciloxi)-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-5-yodo-*N*-metil-L-fenilalanina



10

Bajo una atmósfera de argón se disuelven 500 mg (1 mmol) del compuesto del ejemplo (-)-6A en 20 ml de THF, se mezclan con 90,5 mg (3,02 mmol) de hidruro de sodio y 0,51 ml (1141,6 mg; 8,04 mmol) de yoduro de metilo (al 80%) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se diluye con 25 ml de éster etílico del ácido acético y 25 ml de agua y se ajusta con ácido clorhídrico 0,1 N a pH = 9. Se concentra al vacío hasta un volumen pequeño. Se mezcla con 10 ml de éster etílico del ácido acético y 10 ml de agua, se agita todo intensamente y se separa la fase orgánica. Tras secar con sulfato de sodio y concentrar al vacío se obtienen 140 mg de producto (19% d. t.). La fase acuosa se acidifica (pH = 3) y se extrae tres veces con 20 ml de éster etílico del ácido acético. Tras concentrar y secar al vacío se obtienen 351 mg de producto (68% d. t.).

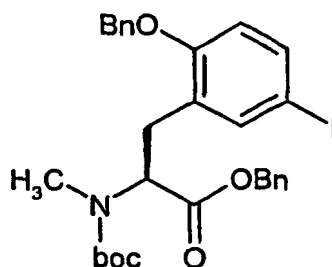
15

CL-EM (procedimiento 9): $R_t = 3,9$ min.

20 EM (EI): $m/z = 511$ (M+M)⁺

Ejemplo 31A

2-(Benciloxi)-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-5-yodo-*N*-metil-L-fenilalaninato de bencilo



25

La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 7A a partir 350 mg (0,68 mmol) del compuesto del ejemplo 30A, 8,29 mg (0,07 mmol) de DMAP, 148 mg (1,37 mmol) alcohol bencilico y 157,46 mg (0,82 mmol) de EDC en 3 ml de acetonitrilo.

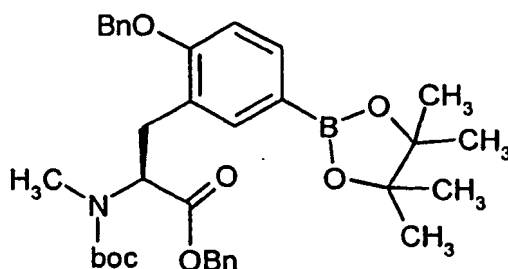
Rendimiento: 382 mg (93% d. t.)

CL-EM (procedimiento 9): $R_t = 4,8$ min.

EM (EI): $m/z = 601$ (M+H)⁺

30 **Ejemplo 32A**

2-(Benciloxi)-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-*L*-fenilalaninato de bencilo



De manera análoga al ejemplo 8A se disponen 380 mg (0,63 mmol) del compuesto del ejemplo 31A en un matraz calentado en 4 ml de DMF y se mezclan con agitación a temperatura ambiente con 184,5 mg (0,73 mmol) de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, 186 mg (1,9 mmol) de acetato de potasio y 23,15 mg (0,03 mmol) de cloruro de bis(difenilfosfina)-ferroceno-paladio(II). Se deja reaccionar durante 4 h a 80°C. Tras el procesamiento y la cromatografía (gel de sílice 60, eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético = 4/1) se obtiene el producto.

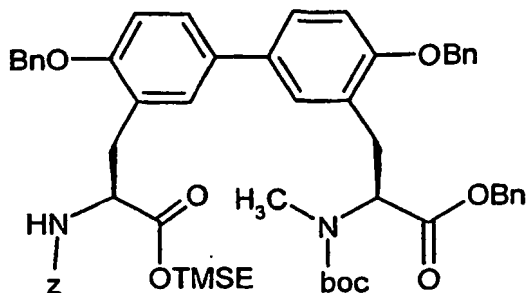
Rendimiento: 196 mg

10 CL-EM (procedimiento 9): $R_t = 4,9$ min.

EM (EI): $m/z = 601$ (M+H)⁺

Ejemplo 33A

Éster 2-(trimetilsilil)-etílico del ácido 2(*S*)-benciloxicarbonilamino-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2(*S*)-benciloxi-carbonil-(2-*tert*-butoxicarbonil-2-metil)amino-etil)-bifenil-3-il]-propiónico



15 La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 12A a partir de 190 mg (0,32 mmol) del compuesto del ejemplo 32A, 199,5 mg (0,32 mmol) del compuesto del ejemplo 11A, 195,5 mg (0,63 mmol) de carbonato de cesio y 23,15 mg (0,03 mmol) de Cloruro de bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) en 1,5 ml de DMF bajo una atmósfera de argón.

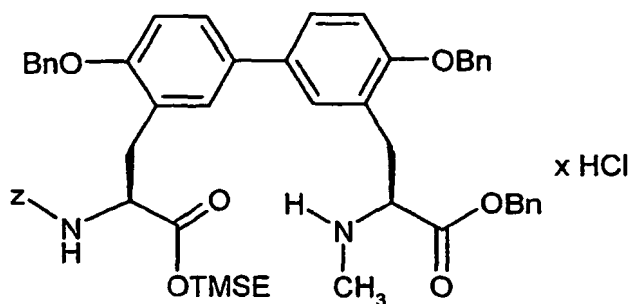
20 Rendimiento: 212 mg (66% d. t.)

CL-EM (procedimiento 13): $R_t = 4,86$ min.

EM (EI): $m/z = 978$ (M+H)⁺

Ejemplo 34A

25 Clorhidrato del éster 2-(trimetilsilil)-etílico del ácido 2(*S*)-benciloxicarbonilamino-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2(*S*)-benciloxi-carbonil-2-metilaminoetil-bifenil-3-il)-propiónico



La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 15A a partir de 930 mg (0,95 mmol) del compuesto del ejemplo 33A y 22,14 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 M en 15 ml de dioxano.

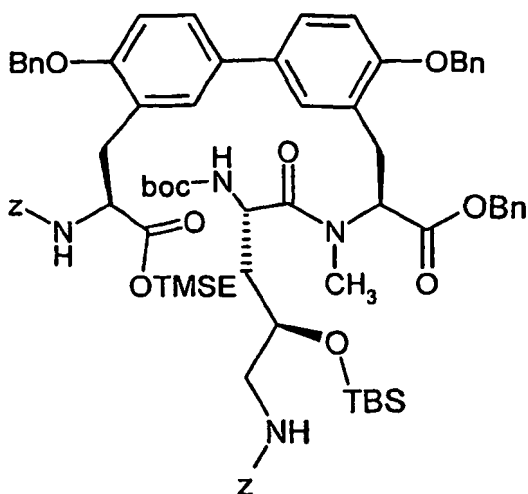
Rendimiento: 915 mg (78% d. t.)

5 CL-EM (procedimiento 13): $R_t = 2,53$ min.

EM (EI): $m/z = 878$ (M-HCl+H)⁺

Ejemplo 35A

10 Éster bencilico del ácido 2(S)-{metil-[5-benciloxicarbonilamino-2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-4(R)-(terc-butildimetilsiloxi)-pentanoil]amino}-3-{4,4'-bis-benciloxi-3'-[2(S)-benciloxicarbonilamino-2-(2-trimetilsilil-etoxicarbonil)etil]-bifenil-3-il}-propiónico



La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 16A a partir de 922 mg (1,01 mmol) del compuesto del ejemplo 34A, 0,5 g (1,01 mmol) del compuesto del ejemplo 14A, 421 mg (1,11 mmol) de HATU y 0,7 ml (518 mg; 3,27 mmol) de DIEA en 4,2 ml de DMF.

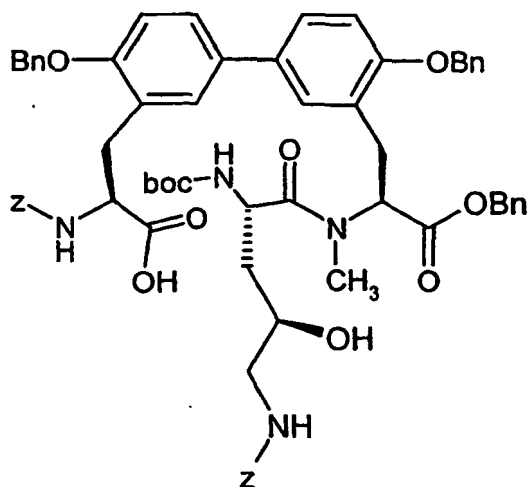
15 Rendimiento: 703 mg (51% d. t.)

CL-EM (procedimiento 8): $R_t = 3,17$ min.

EM (EI): $m/z = 1356$ (M+H)⁺

Ejemplo 36A

20 Ácido 2(S)-benciloxicarbonilamino-3-{4,4'-bis-benciloxi-3'-[2(S)-benciloxicarbonil-2-{metil-(5-benciloxicarbonilamino-2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-4(R)-hidroxi-pentanoil)amino}-etil]-bifenil-3-il}-propiónico



La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 17A a partir de 360 mg (0,27 mmol) del compuesto del ejemplo 35A y 0,8 ml (3 equivalentes) de disolución de fluoruro de tetrabutilamonio (THF) 1 M en 20 ml de DMF.

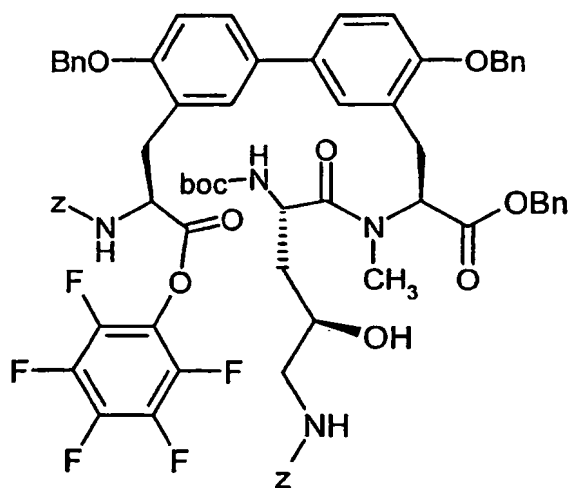
Rendimiento: 159 mg (53% d. t.)

5 CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 3,19$ min.

EM (EI): $m/z = 1142$ (M+H)⁺

Ejemplo 37A

10 Éster bencílico del ácido 2(S)-[metil-(5-benciloxicarbonilamino)-2(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-4(R)-hidroxipentanoil]amino-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2(S)-benciloxicarbonilamino-2-pentafluorofeniloxicarbonil-etil)-bifenil-3-il]-propiónico



La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 18A a partir de 330 mg (0,29 mmol) del compuesto del ejemplo 36A, 265,6 mg (1,44 mmol) de pentafluorofenol, 3,53 mg (0,03 mmol) de DMAP y 60,87 mg (0,32 mmol) de EDC en 10 ml de diclorometano.

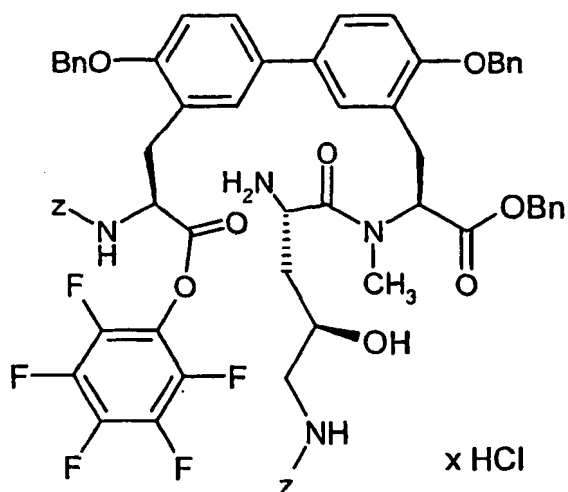
15 Rendimiento: 271 mg (69% d. t.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 3,38$ min.

EM (EI): $m/z = 1308$ (M+H)⁺

Ejemplo 38A

Clorhidrato del éster bencilico del ácido 2(S)-[metil-(5-benciloxicarbonilamino)-2(S)-amino-4(R)-hidroxipentanoil]amino-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2(S)-benciloxicarbonilamino-2-pentafluoro-feniloxicarbonil-etil)-bifenil-3-il]-propiónico



5

Se disuelven 130 mg (0,1 mmol) del compuesto del ejemplo 37A en 0,5 ml de dioxano y se mezclan con cuidado con 5 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N (baño de hielo). Tras 30 minutos se deja reaccionar adicionalmente a temperatura ambiente aún 2 h. Se evapora todo al vacío hasta sequedad y se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

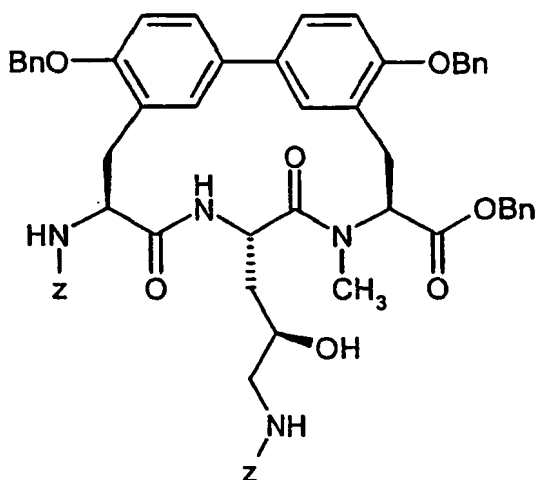
10 Rendimiento: 130 mg (70% d. t.)

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 2,68$ min.

EM (EI): $m/z = 1208$ (M-HCl+H)⁺

Ejemplo 39A

15 (8S,11S,14S)-5,17-bis(benciloxi)-14-[[benciloxi]carbonil]amino]-11-((2R)-3-[[benciloxi]carbonil]amino)-2-hidroxipropil-9-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.12.6]-hencosa-1 (20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxilato de bencilo



20 Se disponen 130 mg (0,1 mmol) del compuesto del ejemplo 38A en 220 ml de cloroformo seco. Se mezcla a temperatura ambiente con agitación en el curso de 20 minutos con 23 ml (20 equivalentes) de trietilamina en 5 ml de diclorometano. Se deja agitar posteriormente durante la noche. A continuación se evapora todo al vacío hasta sequedad. Se extrae el residuo con acetonitrilo. Tras el secado del residuo se obtienen 44 mg de producto. A partir

de la disolución madre se obtienen mediante RP-HPLC aún más producto (30 mg).

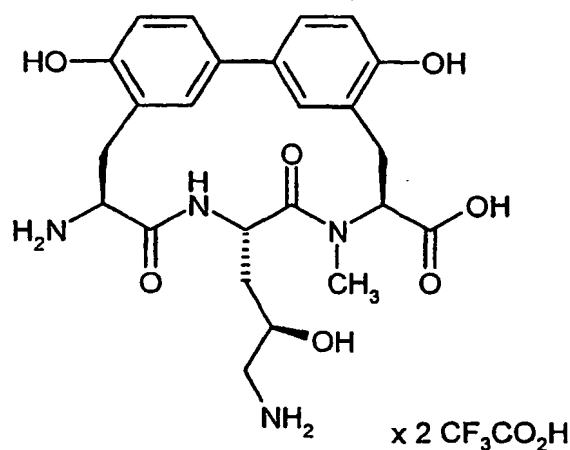
Rendimiento: 74 mg (69% d. t.)

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 3,13$ min.

EM (EI): $m/z = 1024$ ($M+14$)⁺

5 **Ejemplo 40A**

Di(hidrot trifluoroacetato) del ácido (8S,11S,14S)-14-amino-11-[(2R)-3-amino-2-hidroxiopropil]-5,17-dihidroxi-9-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.12,6]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-carboxílico



10 Se tratan con cuidado 33 mg (0,032 mmol) del compuesto del ejemplo 39A con ácido trifluoroacético diluido. La disolución transparente producida se liofiliza a continuación.

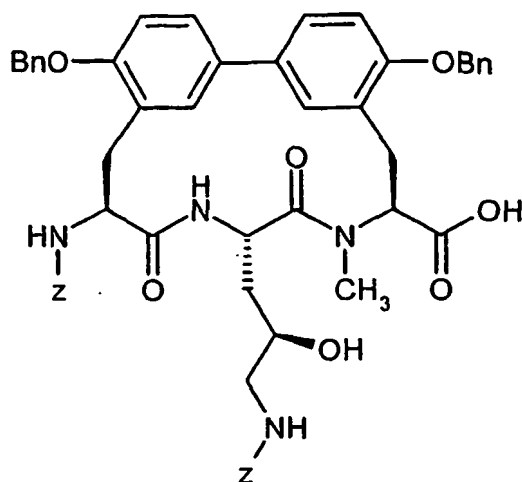
Rendimiento: 23 mg (cuantitativo)

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 0,92$ min.

EM (EI): $m/z = 486$ ($M-2CF_3CO_2H+H$)⁺

Ejemplo 41A

15 Ácido (8S,11S,14S)-5,17-bis(benciloxi)-14-[[benciloxicarbonil]amino]-11-(2R)-3-[[benciloxicarbonil]-amino]-2-hidroxiopropil-9-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.12,6]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico



Se disuelven 37 mg (0,04 mmol) del compuesto del ejemplo 39A en 2 ml de THF, se mezclan con 0,14 ml de disolución de hidróxido de litio 1 N y se agitan durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación se acidifica con

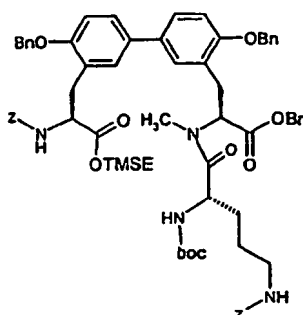
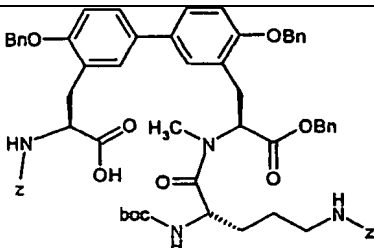
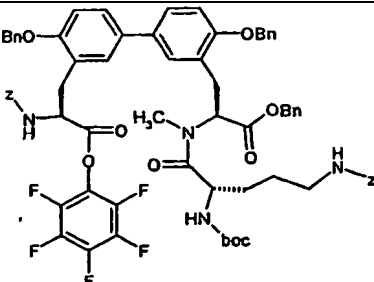
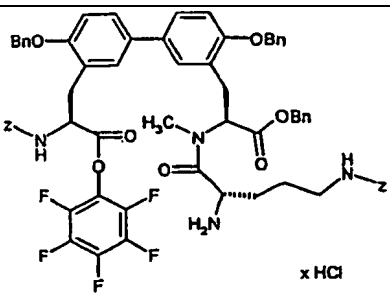
ácido clorhídrico 1 N y se evapora todo a alto vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 33 mg (71% d. t.)

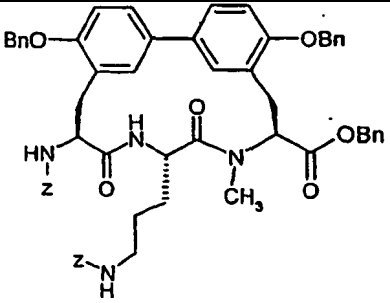
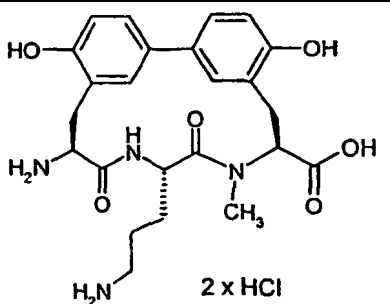
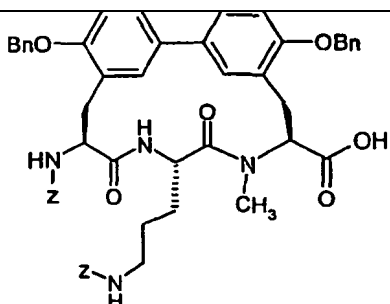
CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,90$ min.

EM (EI): $m/z = 934$ (M+H)⁺

- 5 De manera análoga a las indicaciones especificadas anteriormente se se preparan los ejemplos 42A a 48A especificados en la siguiente tabla a partir de los correspondientes productos de partida:

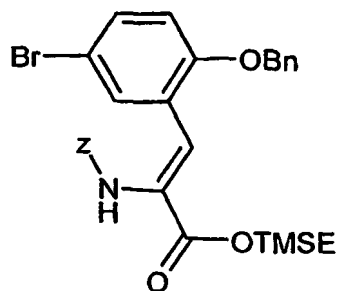
| N.º de ejemplo | Estructura | Preparado de manera análoga | Datos analíticos |
|----------------|---|---|---|
| 42A |  | 16A con N ⁶ -[(benciloxi)-carbonil]-N ² -(<i>terc</i> -butoxi-carbonil)-L ornitina | CL-EM (procedimiento 13): $R_t = 4,85$ min. EM (EI): $m/z = 1226$ (M+H) ⁺ |
| 43A |  | 17A | CL-EM (procedimiento 13): $R_t = 2,04$ min. EM (EI): $m/z = 1226$ (M+H) ⁺ - |
| 44A |  | 18A | CL-EM (procedimiento 13): $R_t = 3,79$ min. EM (EI): $m/z = 1292$ (M+H) ⁺ |
| 45A |  | 26A | CL-EM (procedimiento 13): $R_t = 3,72$ min. EM (EI): $m/z = 1192$ (M-HCl+H) ⁺ |

(continuación)

| N.º de ejemplo | Estructura | Preparado de manera análoga | Datos analíticos |
|----------------|---|-----------------------------|--|
| 46A |  | 39A | CL-EM (procedimiento 13): $R_t = 4,39$ min. EM (EI): $m/z = 1008$ $(M+H)^+$ |
| 47A |  | 40A | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 0,53$ min. EM (EI): $m/z = 470$ $(M-2HCl+H)^+$ |
| 48A |  | 41A | CL-EM (procedimiento 14): $R_t = 3,64$ min. EM (EI): $m/z = 918$ $(M+H)^+$ |

Ejemplo 49A

(2Z)-3-[2-(benciloxi)-5-bromofenil]-2-[[benciloxi]carbonil]amino]acrilato de 2-(trimetilsilil)etilo



5

Se disponen 7,5 g (25,8 mmol) de 2-(benciloxi)-5-bromobenzaldehído (Synthesis. 1992, 10, 1025-30) y 11,8 g (28,3 mmol) de [[benciloxi]carbonil]amino)-(dimetoxifosforil)acetato de 2-(trimetilsilil)etilo (Tetrahedron, 1999, 55, 10527-36) en 150 ml de THF y se mezcla con enfriamiento con acetona/hielo seco a -78°C con 3,26 g (28,3 mmol) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h adicionales a TA. El disolvente se separa por destilación al vacío, se suspende el producto bruto con éster etílico del ácido acético y se lava

10

respectivamente una vez con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío hasta sequedad. El producto bruto se recrystaliza en éster etílico del ácido acético/ciclohexano (1:20).

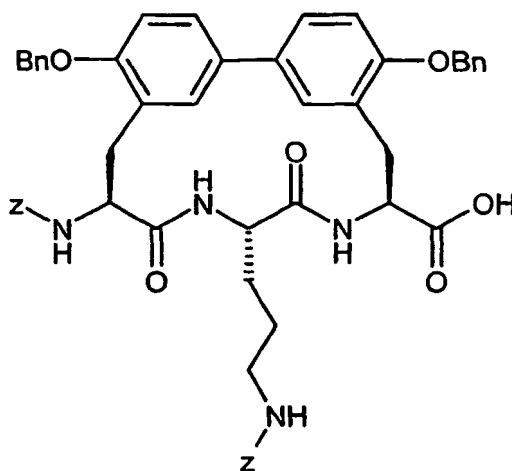
Rendimiento: 13 g (88% d. t.)

5 HPLC (procedimiento 16): $R_t = 6,06$ min.

EM (DCI(NH₃)): $m/z = 599$ (M+NH₄)⁺

Ejemplo 50A

Ácido (8S,11S,14S)-5,17-bis(benciloxi)-14-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-11-(3-[[[(benciloxi)carbonil]amino]propil]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico



10

Se disponen 200 mg (0,2 mmol) del compuesto del ejemplo 27A en 8 ml de THF y 4 ml de DMF y se mezclan con agitación con 0,8 ml de una disolución acuosa de hidróxido de litio 1 M (4 equivalentes). Tras agitar durante 2 h a temperatura ambiente se produce un gel. Se mezcla con 0,8 ml de ácido clorhídrico 1 N y aún algo de agua. A continuación se evapora todo al vacío hasta sequedad, se extrae mediante agitación con agua, se filtra el precipitado y se seca.

15

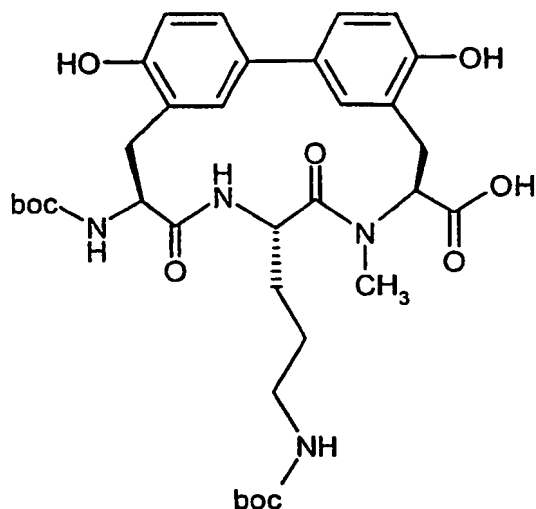
Rendimiento: 140 mg (77% d. t.)

CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,83$ min.

EM (EI): $m/z = 904$ (M+H)⁺

Ejemplo 51A

20 Ácido (8S,11S,14S)-14-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]-11-{3-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]propil}-5,17-dihidroxi-9-metil-10,13-dioxo-9,12-diaza-triciclo[14.3.1.1^{2,6}]]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico



- 5 Se disuelven 11 mg (0,02 mmol) del compuesto del ejemplo 47A en 0,5 ml de agua, con 12,27 mg (0,08 mmol) de carbonato de sodio, se enfrían en baño de hielo y se mezclan con agitación con 13,25 mg (0,06 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo en 0,2 ml de metanol. Se agita durante la noche a TA, se evapora al vacío hasta sequedad, se disuelve en 0,5 ml de agua, se acidifica con ácido clorhídrico 1 N hasta pH= 2 y se extrae la suspensión preparada con éster etílico del ácido acético. Tras el secado con sulfato de sodio se evapora al vacío hasta sequedad.

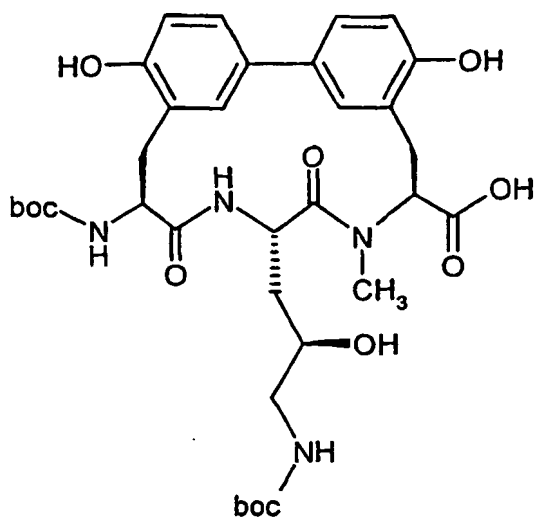
Rendimiento: 10 mg (51% d. t.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,92$ min.

- 10 EM (EI): $m/z = 670$ (M+M)⁺

Ejemplo 52A

Ácido (8S,11S,14[(14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-11-[(2R)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxiopropil]-5,17-dihidroxi-9-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico



- 15 Se disuelven 90 mg (0,16 mmol) del compuesto del ejemplo 40A en 2,5 ml de agua, se mezclan con 85,3 mg (0,8 mmol) de carbonato de sodio, se enfrían en baño de hielo y se mezclan con 105,3 mg (0,48 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo en 1,2 ml de metanol. Se deja agitar durante la noche a temperatura ambiente, se concentra al vacío hasta un volumen pequeño y se acidifica con ácido clorhídrico 1 N a pH = 2. El precipitado preparado se separa por filtración y se seca.

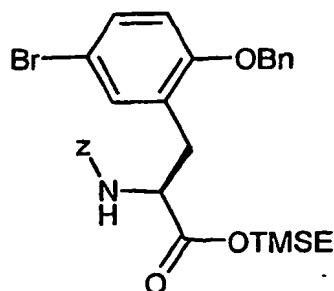
Rendimiento: 89 mg (73% d. t.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,8$ min.

EM (EI): $m/z = 686$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 53A

5 2-(Benciloxi)-*N*-[(benciloxi)carbonil]-5-bromo-L-fenilalaninato de 2-(trimetilsilil)etilo



10 Se disuelven 930 mg (1,6 mmol) del compuesto del ejemplo 49A en 100 ml de etanol y 10 ml de dioxano. Bajo una atmósfera de argón se añaden 20 mg de trifluorometansulfonato de (+)-1,2-bis((2*S*,5*S*)-2,5-dietilfosfolano)benceno(ciclooctadien)rodio(I) y se deja la disolución durante 15 min. en un baño de ultrasonidos. A continuación se hidrogena durante 5 h con una presión de hidrógeno de 300 kPa. Se filtra a través de gel de sílice y cuidadosamente se lava posteriormente con etanol. Se concentra el filtrado al vacío y se seca el producto bruto a alto vacío.

Rendimiento: 900 mg (96% d. t.)

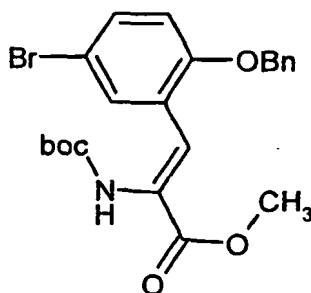
15 ee = 98,8% (Chiralcel OD (Daicel); eluyente: i-hexano y etanol (5/1 vol/vol) con la adición del 0,2% en volumen de dietilamina)

HPLC (procedimiento 16): $R_t = 6,08$ min.

EM (DCI(NH_3)): $m/z = 601$ ($M+NH_4$)⁺

Ejemplo 54A

(22)-3-[2-(Benciloxi)-5-bromofenil]-2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-acrilato de metilo

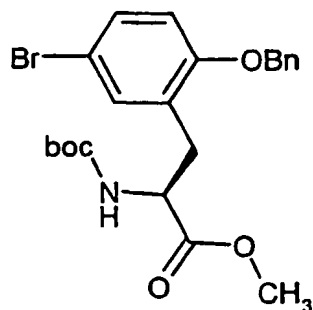


20 La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 49A a partir de 7,5 g (25,8 mmol) de 2-(benciloxi)-5-bromobenzaldehído y 8,4 g (28,3 mmol) de [[[(benciloxi)carbonil]amino]-(dimetoxifosforil)acetato de 2-(trimetilsilil)etilo (J. Prakt. Chem., 2000, 342, 736-44) con 3,3 g (28,3 mmol) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina en 150 ml de THF.

Rendimiento: 10 g (87% d. t.)

25 HPLC (procedimiento 16): $R_t = 5,42$ min.

EM (DCI(NH_3)): $m/z = 479$ ($M+NH_4$)⁺

Ejemplo 55A2-(Benciloxi)-*N*-[(benciloxi)carbonil]-5-bromo-L-fenilalaninato de metilo

5 La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 53A a partir de 1,96 g (4,2 mmol) del compuesto del ejemplo 54A y 15 mg de trifluorometansulfonato de (+)-1,2-bis((2*S*,5*S*)-2,5-dietilfosfolano)-benceno(ciclooctadien)-rodio(I) en 100 ml de etanol y 20 ml de dioxano.

Rendimiento: 1,96 g (99% d. t.)

ee = 97,6% (Chiralcel OD (Daicel); eluyente: i-hexano y etanol (5/1 vol/vol) con la adición del 0,2% en volumen de detilamina)

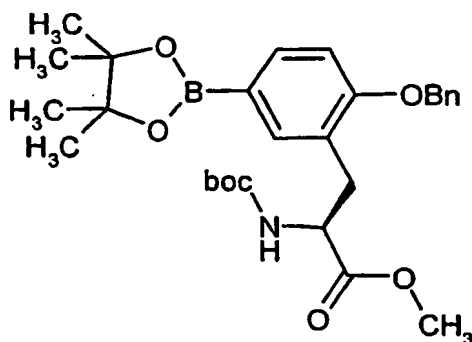
10 CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 3,05$ min.

EM (DCI(NH₃)): $m/z = 481$ (M+NH₄)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,32$ (s, 9H), 2,72 (m_c, 1H), 3,17 (m_c, 1H), 3,60 (s, 3H), 4,32 (m_c, 1H), 5,13 (s, 2H), 7,01 (m_c, 1H), 7,22 (m_c, 1H), 7,28-7,58 (m_c, 6H).

Ejemplo 56A

15 2-(Benciloxi)-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-L-fenilalaninato de metilo



20 A una disolución de 0,36 g (0,77 mmol) del compuesto del ejemplo 55A en 5 ml de DMF se proporcionan 0,23 g (2,31 mmol) de acetato de potasio y 4 mg (0,08 mmol) de hidróxido de potasio. La mezcla se desoxigena, pasándose argón por la disolución fuertemente agitada durante 15 min. de duración. Entonces, se añaden 0,25 g (1,0 mmol) de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano y 0,023 g (0,03 mmol, 0,04 equivalentes) de cloruro de bis-(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II). Con corriente de argón ligera se calienta hasta 60°C y a esta temperatura se agita durante 1,5 h. A continuación se agita durante 30 min. a 80°C y entonces se enfría hasta TA. Se separa por destilación el disolvente al vacío, se suspende el producto bruto con éster etílico del ácido acético y se lava dos veces con disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo mediante cromatografía (RP-HPLC, acetonitrilo, agua).

25

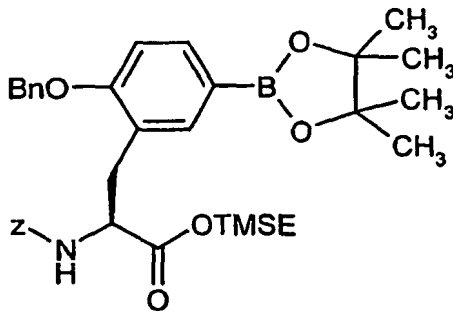
Rendimiento: 0,219 g (56% d. t.)

EM (EI): $m/z = 512$ (M+H)⁺

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,27 (m_c, 12H), 1,29 (s, 9H), 2,75 (m_c, 1H), 3,19 (m_c, 1H), 3,57 (s, 3H), 4,30 (m_c, 1H), 5,19 (m_c, 2H), 7,04 (m_c, 1H), 7,24 (m_c, 1H), 7,28-7,58 (m, 6H).

Ejemplo 57A

2-(Benciloxi)-*N*-[(benciloxi)carbonil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-*L*-fenilalaninato de 2-(trimetilsilil)etilo



5

La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 8A a partir de 2,0 g (3,17 mmol) del compuesto del ejemplo 11A, 0,924 g (3,64 mmol) de 4,4,4,4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, 0,932 g (9,50 mmol) de acetato de potasio y 0,116 g (0,160 mmol, 0,05 equivalentes) de cloruro de bis-(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) en 30 ml de dimetilsulfóxido.

10 Rendimiento: 1,12 g (56% d. t.)

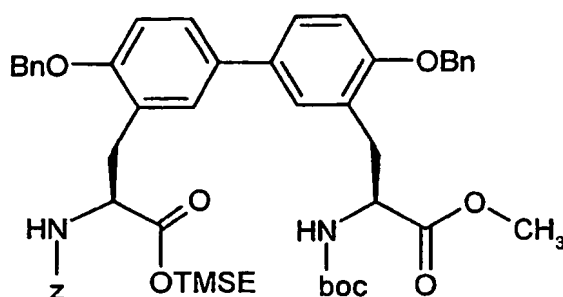
CL-EM (procedimiento 13): R_t = 4,50 min.

EM (EI): m/z = 632 (M+M)⁺

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ = 0,92 (dd, 2H), 1,31 (s, 12H), 2,95-3,95 (m, 2H), 4,11 (m_c, 2H), 4,55 (11 (m_c, 1H), 4,99 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 5,53 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,15-7,47 (m, 10 H), 7,58 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H).

15 Ejemplo 58A

(2*S*)-2-[[[(Benciloxi)carbonil]amino]-3-(4,4'-bis(benciloxi)-3'-{(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metoxi-3-oxopropil)bifenil-3-il)propanoato de 2-(trimetilsilil)etilo



Procedimiento A:

20 La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 12A a partir de 0,46 g (0,79 mmol) del compuesto del ejemplo 53A, 0,41 g (0,79 mmol) del compuesto del ejemplo 56A, 0,52 g (1,58 mmol) de carbonato de cesio y 0,023 g (0,032 mmol, 0,04 equivalentes) de cloruro de bis-(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) en 12 ml de DMF.

Rendimiento: 0,34 g (48% d. t.)

Procedimiento B:

25 La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 53A a partir de 0,59 g (0,67 mmol) del compuesto del ejemplo 69A y 10 mg de trifluorometansulfonato de (+)-1,2-bis((2*S*,5*S*)-2,5-dietilfosfolano)-benceno(ciclooctadien)-rodio(I) en 100 ml de etanol y 30 ml de dioxano.

Rendimiento: 0,60 g (99% d. t.)

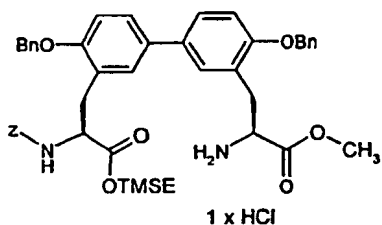
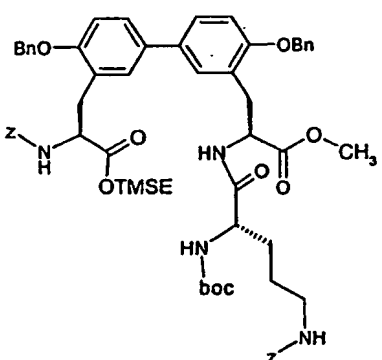
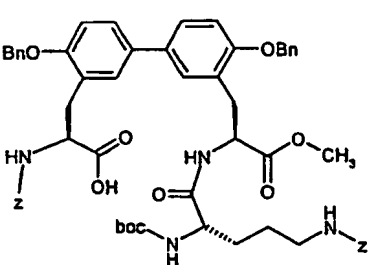
ee = 99,5% (fase de gel de sílice estacionaria quiral, a base del selector poli(N-metacriloil-L-leucina-L-metil-amida); eluyente: i-hexano y acetato de etilo (2/1 vol/vol))

HPLC (procedimiento 16): $R_t = 6,54$ min.

5 EM (EI): $m/z = 890$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,00$ (s, 9H), 0,83 (m_c, 2H), 1,31 (s, 9H), 2,86 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,09 (m, 2H), 4,41 (m_c, 1H), 4,98 (m_c, 2H), 5,22 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,33 - 7,59 (m, 20 H), 7,78 (d, 1H).

10 De manera análoga a las indicaciones especificadas anteriormente se preparan los siguientes ejemplos 59A a 64A especificados en la siguiente tabla a partir de los correspondientes productos de partida:

| N.º de ejemplo | Estructura | Preparado de manera análoga | Datos analíticos |
|----------------|---|-----------------------------|--|
| 59A |  <p>1 x HCl</p> | 15A | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,50$ min. EM (EI): $m/z = 789$ (M-HCl+H) ⁺ |
| 60A |  | 16A | CL-EM (procedimiento 13): $R_t = 3,51$ min. EM (EI): $m/z = 1137$ (M+H) ⁺ |
| 61A |  | 17A | CL-EM (procedimiento 13): $R_t = 3,20$ min. EM (EI): $m/z = 1037$ (M+H) ⁺ |

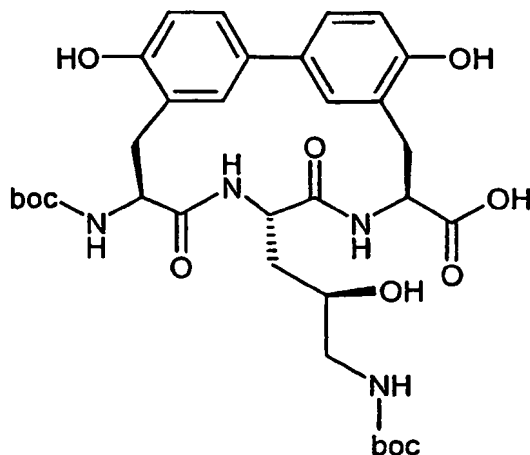
| N.º de ejemplo | Estructura | Preparado de manera análoga | Datos analíticos |
|----------------|------------|-----------------------------|---|
| 62A | | 18A | CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 3,43$ min. EM (EI): $m/z = 1203$ $(M+H)^+$ |
| 63A | | 26A | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,83$ min. EM (EI): $m/z = 1103$ $(M-HCl+H)^+$ |

(continuación)

| N.º de ejemplo | Estructura | Preparado de manera análoga | Datos analíticos |
|----------------|------------|-----------------------------|---|
| 64A | | 39A | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 3.10$ min.. EM (EI): $m/z = 919$ $(M+H)^+$ |

Ejemplo 65A

5 Ácido (8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-11-[(2*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxipropil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico



5 Se disponen 50 mg (0,09 mmol) del compuesto del ejemplo 20a en una mezcla de 8 ml de metanol/agua (9:1). Para ello se proporciona 1 ml de disolución de hidrogenocarbonato de sodio 1 N y a continuación 80 mg (0,37 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo en 2 ml de metanol/agua (9:1). Se agita durante la noche a TA. La disolución se mezcla para el procesamiento con 60 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua. La fase orgánica se lava una vez con ácido clorhídrico 0,1 normal, se seca y se evapora en rotavapor al vacío.

Rendimiento: 49 mg (79% d. t.).

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 2,56$ min.

EM (EI): $m/z = 673$ (M+H)⁺.

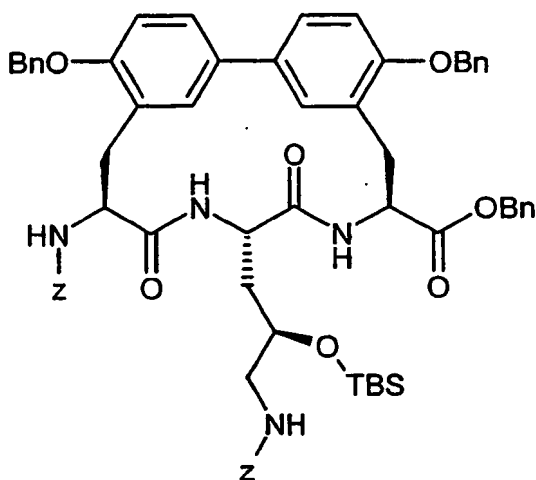
10 CL-EM-HR-FT-ICR:

calculado para $C_{33}H_{44}N_4O_{11}$ (M+H)⁺ 673,3079

hallado 673,3082.

Ejemplo 66A

15 (8S,11S,14S)-5,17-bis(benciloxi)-14-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-11-((2R)-3-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]propil)-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxilato de bencilo



Se disuelven 200 mg (0,20 mmol) del compuesto del ejemplo 19A en 50 ml de DMF absoluto y se mezcla a 0°C con 210 mg (0,79 mmol) de éster *tert*-butildimetilsilílico del ácido trifluorometansulfónico, 0,11 ml (0,79 mmol) de

triethylamina y 20 mg (0,20 mmol) de DMAP. Se agita durante 2 h a TA. Tras la adición de 20 ml de diclorometano se lava la disolución cuidadosamente con 10 ml de disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y 10 ml de agua. La fase orgánica se concentra hasta sequedad y se seca el residuo a alto vacío.

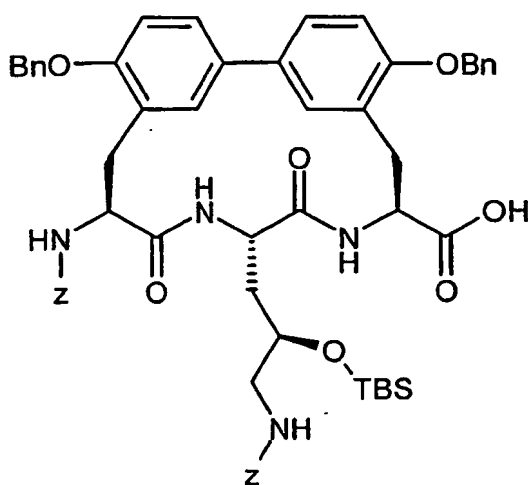
Rendimiento: 215 mg (96% d. t.)

5 CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 3,43$ min.

EM (EI): $m/z = 1125$ (M+H)⁺

Ejemplo 67A

10 Ácido (8S,11S,14S)-5,17-bis(benciloxi)-14-[[[(benciloxil)carbonil]amino]-11-((2R)-3-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]propil)-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico



15 Se disuelven 210 mg (0,19 mmol) del compuesto del ejemplo 66A en 2 ml de THF y se mezclan con 1 ml de agua y de metanol cada uno. Tras la adición de 13 mg (0,56 mmol) de hidróxido de litio se agita durante 12 h a TA. A continuación se diluye la disolución de reacción con 30 ml de agua y se ajusta mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N a pH = 3. El precipitado se separa por filtración y se seca a alto vacío.

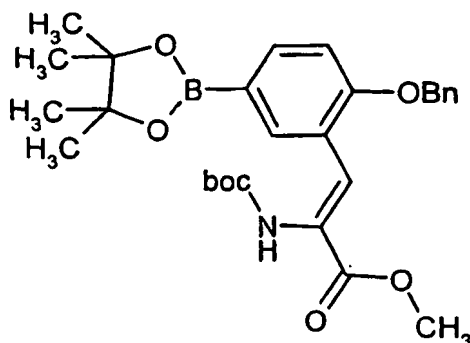
Rendimiento: 192 mg (99% d. t.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 3,24$ min.

EM (EI): $m/z = 1135$ (M+H)⁺

Ejemplo 68A

20 (2Z)-3-[2-(Benciloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-[[*tert*-butoxicarbonil] amino]acrilato de metilo



La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 8A a partir de 1,0 g (2,16 mmol) del compuesto del ejemplo 54A, 0,63 g (2,5 mmol) de 4,4,4',4'-5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, 0,64 g (6,50 mmol) de acetato de potasio y 0,063 g (0,087 mmol, 0,04 equivalentes) de cloruro de bis-(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) en 14 ml de dimetilsulfóxido.

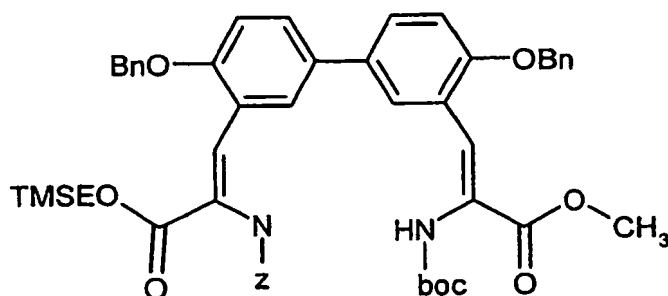
5 Rendimiento: 0,832 g (76% d. t.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,96$ min.

EM (EI): $m/z = 510$ (M+H)⁺

Ejemplo 69A

10 (2Z)-2-[[[(Benciloxi)carbonil]amino]-3-(4,4'-bis(benciloxi)3'-{(1Z)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-bifenil-3-il)acrilato de 2-(trimetilsilil)etilo



La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 12A a partir de 0,42 g (0,82 mmol) del compuesto del ejemplo 68A, 0,48 g (0,82 mmol) del compuesto del ejemplo 49A, 0,54 g (1,65 mmol) de carbonato de cesio y 0,024 g (0,033 mmol, 0,04 equivalentes) de cloruro de bis-(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) en 12 ml de DMF.

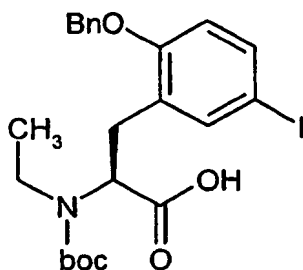
15 Rendimiento: 0,47 g (64% d. t.)

HPLC (procedimiento 16): $R_t = 6,57$ min.

EM (EI): $m/z = 886$ (M+M)⁺

Ejemplo 70A

2-(Benciloxi)-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-5-yodo-*N*-etil-L-fenilalanina



20

Bajo una atmósfera de argón se disuelve 1,0 g (2,01 mmol) del compuesto del ejemplo (-)-6A en 40 ml de THF, se mezcla con 241 mg (6,03 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral), 1,0 g (6,03 mmol) de yoduro de potasio y 1,29 ml (2509 mg; 16,1 mmol) de yoduro de etilo y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción al vacío. Se suspende el producto bruto en éster etílico del ácido acético, se lava la fase orgánica varias veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío El producto bruto se purifica mediante cromatografía por medio de RP-HPLC (eluyente acetonitrilo/agua, gradiente).

25

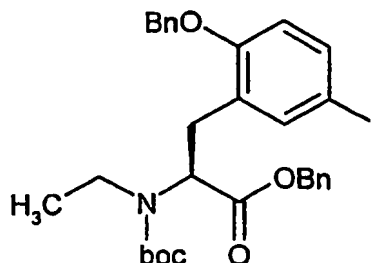
Rendimiento: 470 mg (44% d. t.).

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,79$ min.

EM (EI): $m/z = 526 (M+H)^+$

Ejemplo 71A

2-(Benciloxi)-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-5-yodo-*N*-etil-L-fenilalaninato de bencilo



5 La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 7A a partir de 420 mg (0,68 mmol) del compuesto del ejemplo 70A, 9,77 mg (0,08 mmol) de DMAP, 173 mg (1,6 mmol) de alcohol bencilico y 184 mg (0,96 mmol) de EDC en 8 ml de acetonitrilo.

Rendimiento: 375 mg (76% d. t.)

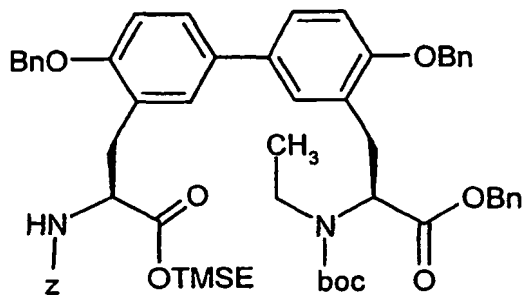
CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 3,26$ min.

10 EM (EI): $m/z = 616 (M+H)^+$

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0,80$ (m_c , 3H), 1,4 (m_c , 9H), 2,75 (m_c , 1H), 3,07 (m_c , 1H), 3,22 (m_c , 1H), 3,47 (m_c , 1H), 4,23 (m_c , 1H), 5,06 (s, 2H), 5,15 (m_c , 2H), 6,65 (d, 1H), 7,25-7,5 (m, 12H).

Ejemplo 72A

15 Éster 2-(trimetilsilil)-etilico del ácido 2(*S*)-benciloxicarbonilamino- 3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2(*S*)-benciloxi-carbonil-(2-*tert*-butoxicarbonil-2-etil)amino-etil)-bifenil-3-il]-propiónico



La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 12A a partir de 343 mg (0,54 mmol) del compuesto del ejemplo 57A, 334 mg (0,54 mmol) del compuesto del ejemplo 71A, 354 mg (1,09 mmol) de carbonato de cesio y 40 mg (0,05 mmol) de cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) en 8 ml de DMF bajo una atmósfera de argón.

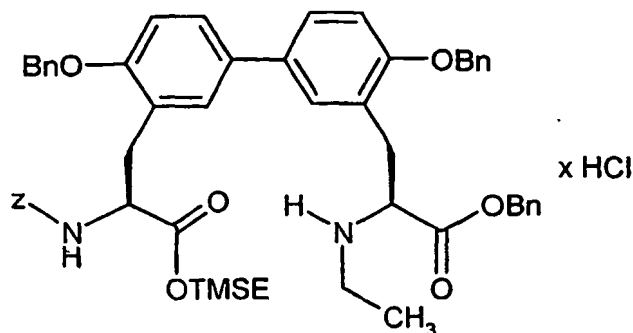
20 Rendimiento: 216 mg (40% d. t.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 3,54$ min.

EM (EI): $m/z = 893 (M-boc+H)^+$

Ejemplo 73A

25 Clorhidrato del éster 2-(trimetilsilil)-etilico del ácido 2(*S*)-benciloxicarbonilamino-3-[4,4'-bis-benciloxi-3'-(2(*S*)-benciloxi-carbonil-2-etilamino-etil)-bifenil-3-il]-propiónico



La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 15A a partir de 210 mg (0,211 mmol) del compuesto del ejemplo 72A y 15 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N en 4 ml de dioxano.

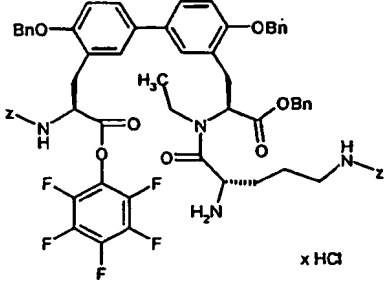
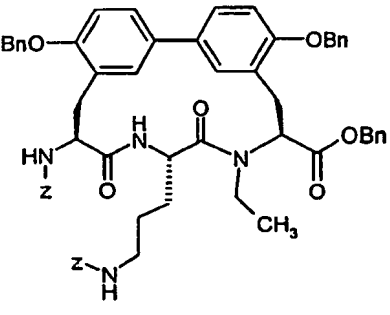
Rendimiento: cuantitativo

5 CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 3,01$ min.

EM (EI): $m/z = 893$ (M-HCl+H)⁺

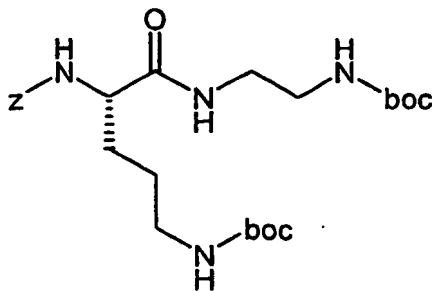
De manera análoga a las indicaciones especificadas anteriormente se preparan los ejemplos 74A a 78A especificados en la siguiente tabla a partir de los correspondientes productos de partida:

| N.º de ejemplo | Estructura | Preparado de manera análoga | Datos analíticos |
|----------------|------------|---|---|
| 74A | | 16A con <i>N</i> ^β -[(benciloxi)-carbonil]- <i>N</i> ^γ -(<i>tert</i> -butoxi-carbonil)- <i>L</i> -ornitina | CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 3,63$ min. EM (EI): $m/z = 1241$ (M+H) ⁺ |
| 75A | | 17A | CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 3,38$ min. EM (EI): $m/z = 1149$ (M+M) ⁺ |
| 76A | | 18A | CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 3,58$ min. EM (EI): $m/z = 1315$ (M+H) ⁺ |

| N.º de ejemplo | Estructura | Preparado de manera análoga | Datos analíticos |
|----------------|---|-----------------------------|--|
| 77A |  | 26A | |
| 78A |  | 39A | CL-EM (procedimiento 17): R _t = 3,39 min. EM (EI): m/z = 931 (M+M) ⁺ |

Ejemplo 79A

{{(1S)-4-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-1-[(2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil)amino)-carbonil]butil}carbamato de bencilo



- 5 Bajo argón se disuelven 300 mg (0,82 mmol) de *N*²-[(benciloxi)carbonil]-*N*⁵-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-ornitina y 171 mg (1,06 mmol) de (2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo en 6 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 204 mg (1,06 mmol) de EDC y 33 mg (0,25 mmol) de HOBT. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se suspende el residuo con éster etílico del ácido acético.
- 10 La fase orgánica se lava consecutivamente con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El sólido que queda se seca a alto vacío.

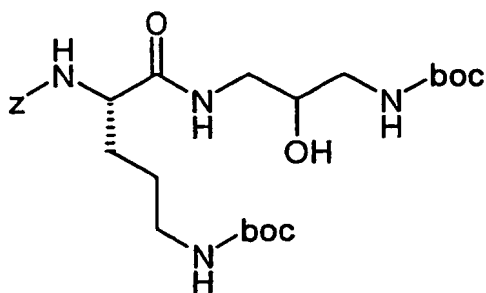
Rendimiento: 392 mg (94% d. t.)

CL-EM (procedimiento 17): R_t = 2,36 min.

EM (EI): m/z = 509 (M+H)⁺

Ejemplo 80A

- 15 {{(1S)-4-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-1-[(3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxipropil)amino)carbonil]butil}carbamato de bencilo



- 5 La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 79A a partir de 300 mg (0,82 mmol) de N^2 -[(benciloxi)carbonil]- N^5 -(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-ornitina y 202 mg (1,06 mmol) de (3-amino-2-hidroxi)propilcarbamato de *tert*-butilo en 6 ml de dimetilformamida con la adición de 204 mg (1,06 mmol) de EDC y 33 mg (0,25 mmol) de HOBt.

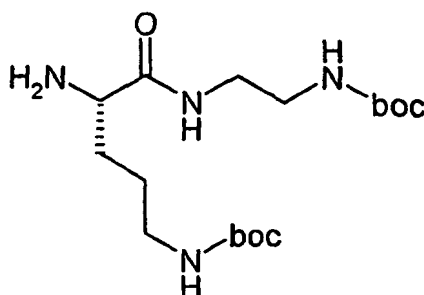
Rendimiento: 412 mg (93% d. t.)

CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,23$ min.

EM (EI): $m/z = 539$ (M+H)⁺

Ejemplo 81A

- 10 N^5 -(*tert*-Butoxicarbonil)-*N*-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}-*L*-ornitinamida



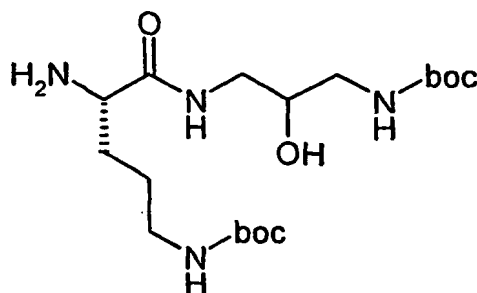
- 15 Una disolución de 390 mg (0,77 mmol) de {(1*S*)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-[(2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil)amino]carbonil]butil}carbamato de bencilo (ejemplo 79A) en 50 ml de etanol se hidrogena tras la adición de 40 mg de paladio en carbón activo (al 10%) durante 4 h a TA y presión normal. Se filtra a través de tierra de diatomeas y se lava el residuo con etanol. Se concentra el filtrado al vacío hasta sequedad. El producto se hace reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: 263 mg (91% d. t.)

EM (ESI): $m/z = 375$ (M+H)⁺; 397 (M+Na)⁺.

Ejemplo 82A

- 20 N^5 -(*tert*-Butoxicarbonil)-*N*-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi}propil}-*L*-ornitinamida



La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 81A a partir de 412 mg (0,76 mmol) de {(1*S*)-4-[(*tert*-

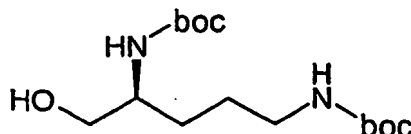
butoxicarbonil)amino]-1-[(3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxiopropil)amino]-carbonil]-butil]carbamato de bencilo (ejemplo 80A) en 50 ml de etanol con la adición de 41 mg de paladio en carbón activo (al 10%). El producto se hace reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: 306 mg (99% d. t.)

5 EM (ESI): $m/z = 405 (M+H)^+$.

Ejemplo 83A

[(1*S*)-4-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-1-(hidroximetil)butil]carbamato *tert*-butilo



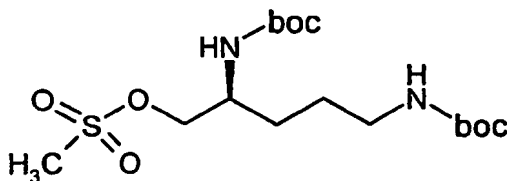
10 Una disolución de 300 mg (0,90 mmol) de N^2, N^5 -bis(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-ornitina en 10 ml de tetrahidrofurano se mezcla a -10°C con 91 mg (0,90 mmol) de 4-metilmorfolina y 98 mg (0,90 mmol) de éster etílico del ácido clorofórmico y se agita durante 30 min. A esta temperatura se añaden gota a gota lentamente 1,81 ml (1,81 mmol) de una disolución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Con enfriamiento con hielo se añaden cuidadosamente 0,1 ml de agua y 0,15 ml de disolución de hidróxido de sodio al 4,5% y se agita durante 3 h adicionales a TA. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra el filtrado al vacío. Se disuelve el residuo en éster etílico del ácido acético, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y de nuevo se concentra al vacío hasta sequedad. El producto se hace reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: 239 mg (83% d. t.)

EM (ESI): $m/z = 319 (M+H)^+$; $341 (M+Na)^+$.

Ejemplo 84A

Metansulfonato de (2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentilo



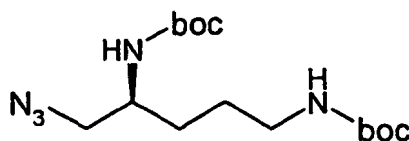
25 Una disolución de 240 mg (0,75 mmol) de [(1*S*)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-(hidroximetil)butil]carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 83A) en 20 ml de diclorometano se mezcla con 103 mg (0,90 mmol) de cloruro del ácido metansulfónico y 0,21 ml (1,5 mmol) de trietilamina y se agita durante 16 h a TA. Se diluye con diclorometano y se lava dos veces con ácido clorhídrico 0,1 N. Se seca la fase orgánica en sulfato de magnesio y se concentra al vacío hasta sequedad. El producto se hace reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: 218 mg (73% d. t.)

EM (ESI): $m/z = 419 (M+Na)^+$.

Ejemplo 85A

{(4*S*)-5-Azido-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil}carbamato de *tert*-butilo



Una disolución de 218 mg (0,55 mmol) de metansulfonato de (2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentilo (ejemplo 84A) en 15 ml de dimetilformamida se mezcla con 36 mg (0,55 mmol) de azida de sodio y se agita durante 12 h a

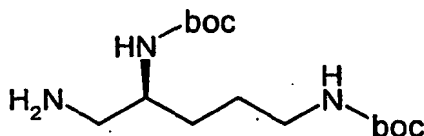
70°C. se separa por destilación una gran parte del disolvente al vacío y se diluye el residuo con éster etílico del ácido acético. Se lava varias veces con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío hasta sequedad. El producto se hace reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: 188 mg (99% d. t.)

5 EM (ESI): $m/z = 344 (M+H)^+$.

Ejemplo 86A

{(4S)-5-Amino-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil}carbamato de *tert*-butilo



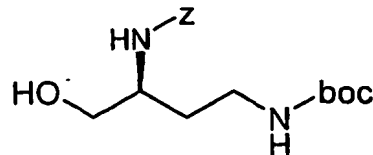
10 Una disolución de 188 mg (0,55 mmol) de {(4S)-5-azido-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-pentil}carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 85A) en etanol se hidrogena tras la adición de 20 mg de paladio en carbón activo (al 10%) durante 12 h a TA y presión normal. Se filtra a través de tierra de diatomeas y se lava el residuo con etanol. Se concentra el filtrado al vacío hasta sequedad. El producto se hace reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: 102 mg (59% d. t.)

EM (ESI): $m/z = 318 (M+H)^+$; $340 (M+Na)^+$.

Ejemplo 87A

[(1S)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-1-(hidroximetil)propil]carbamato de bencilo



20 La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 83A a partir de 300 mg (0,85 mmol) de ácido (2S)-2-[(benciloxi)-carbonil]amino-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butanoico en 10 ml de tetrahidrofurano con 86 mg (0,85 mmol) de 4-metilmorfolina, 92 mg (0,85 mmol) de éster etílico del ácido clorofórmico y 1,7 ml (1,70 mmol) de una disolución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano. El producto se hace reaccionar sin purificación adicional.

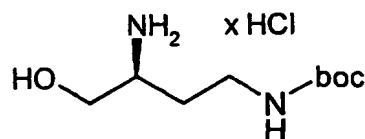
Rendimiento: 229 mg (80% d. t.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,83$ min.

25 EM (EI): $m/z = 339 (M+H)^+$; $239 (M-C_5H_8O_2+H)^+$.

Ejemplo 88A

Clorhidrato de [(3S)-3-amino-4-hidroxitil]carbamato de *tert*-butilo



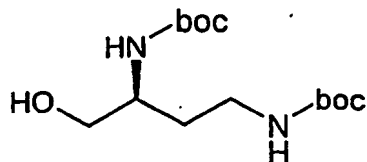
30 La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 81A a partir de 229 mg (0,68 mmol) de [(1S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-(hidroximetil)propil]carbamato de bencilo (ejemplo 87A) en 50 ml de etanol con la adición de 23 mg de paladio en carbón activo (al 10%). El producto bruto se agita en 1 ml de ácido clorhídrico 1 N y se evapora al vacío y se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

Rendimiento: 183 mg (90% d. t.)

EM (ESI): $m/z = 205$ (M-HCl+H)⁺.

Ejemplo 89A

{(3S)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-4-hidroxiutil}carbamato de *tert*-butilo



5

La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 83A a partir de 300 mg (0,60 mmol) de ácido (2S)-2,4-bis[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butanoico - *N*-ciclohexilciclohexanamina (1:1) en 10 ml de tetrahidrofurano con 61 mg (0,60 mmol) de 4-metilmorfolina, 65 mg (0,60 mmol) de éster etílico del ácido clorofórmico y 1,2 ml (1,20 mmol) de una disolución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano. El producto se hace reaccionar sin purificación adicional.

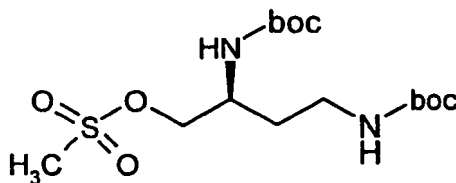
10

Rendimiento: 174 mg (95% d. Th).

EM (ESI): $m/z = 305$ (M+H)⁺.

Ejemplo 90A

Metansulfonato de (2S)-2,4-bis[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butilo



15

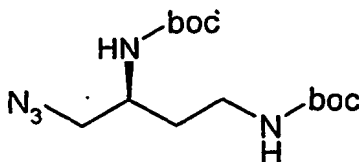
La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 84A a partir de 250 mg (0,81 mmol) de {(3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxiutil}carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 89A) en 20 ml de diclorometano con 110 mg (0,97 mmol) de cloruro del ácido metansulfónico y 0,23 ml (1,6 mmol) de trietilamina. El producto se hace reaccionar sin purificación adicional.

20 Rendimiento: 200 mg (64% d. t.)

EM (ESI): $m/z = 383$ (M+H)⁺; 400 (M+Na)⁺.

Ejemplo 91A

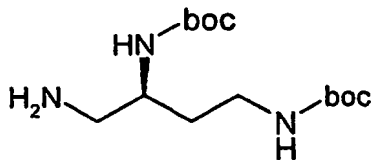
{(3S)-4-Azido-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]util}carbamato de *tert*-butilo



25 La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 85A a partir de 200 mg (0,52 mmol) de metansulfonato de (2S)-2,4-bis[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butilo (ejemplo 90A) en 15 ml de dimetilformamida con 34 mg (0,52 mmol) de azida de sodio. El producto se hace reaccionar sin purificación adicional. rendimiento: 171 mg (99% d. t.)

Ejemplo 92A

{(3S)-4-Amino-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butil}carbamato de *tert*-butilo



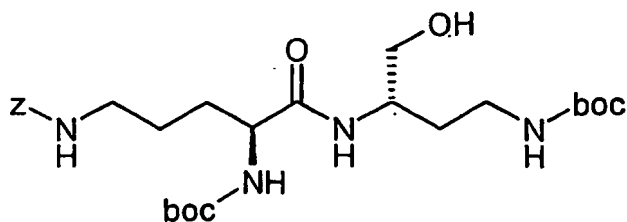
- 5 La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 86A a partir de 171 mg (0,52 mmol) de {(3S)-4-azido-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butil}carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 91A) en 10 ml de etanol con la adición de 20 mg de paladio en carbón activo (al 10%). El producto se hace reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: 117 mg (75% d. t.)

EM (ESI): $m/z = 304 (M+H)^+$; $326 (M+Na)^+$.

Ejemplo 93A

- 10 ((4S)-4-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-5-[(1S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-(hidroximetil)propil]amino]-5-oxopentil)carbamato de bencilo



- 15 La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 79A a partir de 140 mg (0,38 mmol) de N^5 -[(benciloxi)carbonil]- N^2 -[(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-ornitina y 120 mg (0,50 mmol) de clorhidrato de [(3S)-3-amino-4-hidroxi-butil]carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 88A) en 6 ml de dimetilformamida con la adición de 96 mg (0,50 mmol) de EDC, 16 mg (0,12 mmol) de HOBT y 0,17 ml (1,00 mmol) de diisopropiletilamina. El producto se purifica por medio de RP-HPLC preparativa (eluyente agua/acetonitrilo gradiente: 90:10 \rightarrow 10:90).

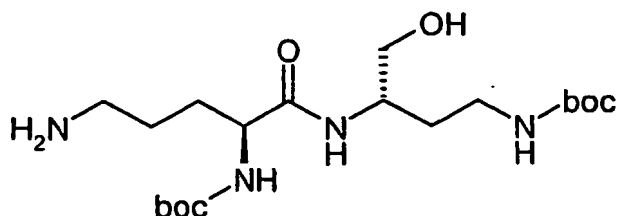
Rendimiento: 50 mg (23% d. t.)

CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,24$ min.

- 20 EM (EI): $m/z = 553 (M+H)^+$

Ejemplo 94A

N^2 -[(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-[(1S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-(hidroximetil)propil]-*L*-ornitinamida



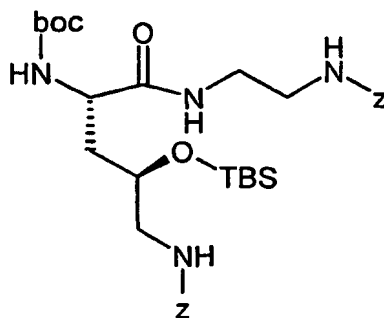
- 25 La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 81A a partir de 50 mg (0,09 mmol) de ((4S)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-[(1S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-(hidroximetil)propil]-amino)-5-oxopentil)carbamato de bencilo (ejemplo 93A) en 50 ml de etanol con la adición de 5 mg de paladio en carbón activo (al 10%). El producto se hace reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: 37 mg (98% d. t.)

EM (ESI): $m/z = 419 (M+H)^+$

Ejemplo 95A

{2-[(2*S*,4*R*)-5-[(Benciloxi)carbonil]amino]-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)pentanoil]amino}etil}carbamato de bencilo



5

Se disuelven 85 mg (0,17 mmol) de ácido 5-benciloxicarbonilamino-2(*S*)-*tert*-butoxicarbonilamino-4(*R*)-(tert-butildimetilsilaniloxi)-pentanoico (ejemplo 14A), 67,1 mg (0,29 mmol) de clorhidrato de (2-aminoetil)-carbamato de bencilo y 0,05 ml (0,29 mmol) de diisopropiletilamina en 3 ml de DMF y se enfrían hasta 0°C. Se mezcla con 55,8 mg (0,29 mmol) de EDC y 7,6 mg (0,06 mmol) de HOBT, se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita posteriormente durante la noche. A continuación se concentra al vacío y se purifica por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 20:1).

10

Rendimiento: 73 mg (59% d. t.).

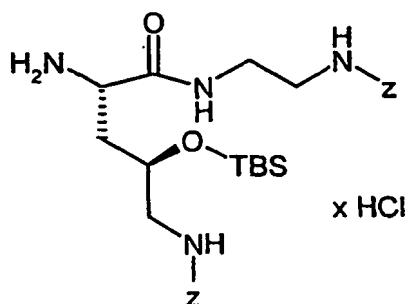
CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 3,04$ min.

EM (EI): $m/z = 673 (M+H)^+$.

15

Ejemplo 96A

Clorhidrato de {2-[(2*S*,4*R*)-2-amino-5-[(benciloxi)carbonil]amino]-4-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)pentanoil]amino}etil}carbamato de bencilo



20

Se enfrían 53 mg (0,08 mmol) del compuesto del ejemplo 95A hasta 0°C y se mezclan con 1 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Tras 1 h se concentra al vacío y se obtiene el compuesto del título.

Rendimiento: 41 mg (90% d. t.).

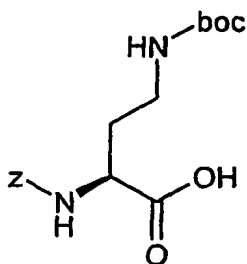
CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 1,60$ min.

EM (EI): $m/z = 459 (M-HCl+H)^+$.

Ejemplo 97A

25

Ácido (2*S*)-2-[(benciloxi)carbonil]amino]-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butanoico



- 5 Se disuelven 500 mg (1,98 mmol) de ácido (2S)-4-amino-2-[(benciloxi)carbonil]amino]butanoico en 5 ml de agua y 5 ml de disolución de hidróxido de sodio 1 N. Se añaden 649 mg (2,97 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo en 2 ml de metanol. Se calienta en un baño de agua brevemente hasta 30°C y se agita posteriormente durante la noche a temperatura ambiente. Tras concentrar al vacío, se purifica por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol/disolución de amoníaco concentrada 85:15:3) y se obtiene de ese modo el compuesto del título.

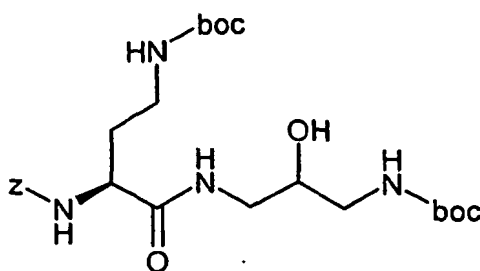
Rendimiento: 740 mg (99% d. t.).

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,08$ min.

- 10 EM (EI): $m/z = 353$ (M+H)⁺.

Ejemplo 98A

{(1S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-[(3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi)propil]amino)carbonil]propil]carbamato de bencilo



- 15 Se disuelven 44 mg (0,12 mmol) del compuesto del ejemplo 97A y 40 mg (0,21 mmol) de (3-amino-2-hidroxi)propil]carbamato de *tert*-butilo en 1 ml de DMF, se enfría hasta 0°C y se mezcla consecutivamente con 40,3 mg (0,21 mmol) de EDC y 5,51 mg (0,04 mmol) de HOBt. Se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita posteriormente durante la noche. Tras concentrar al vacío se purifica por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 20:1) y se obtiene de ese modo el compuesto del título.

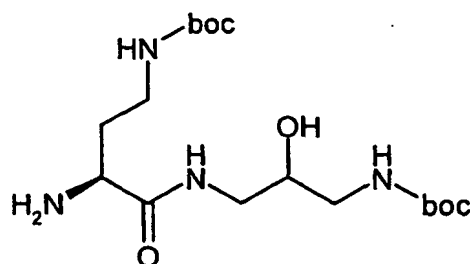
- 20 Rendimiento: 38 mg (59% d. t.).

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,25$ min.

EM (EI): $m/z = 525$ (M+H)⁺.

Ejemplo 99A

[3-[(2S)-2-Amino-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butanoil]amino]-2-hidroxi)propil]-carbamato de *tert*-butilo



Se disuelven 38 mg (0,12 mmol) del compuesto del ejemplo 98A en 10 ml de metanol y se mezclan con 10 mg de paladio en carbón activo (al 10%). Se hidrogena durante 2 h con presión normal, se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra la disolución madre al vacío.

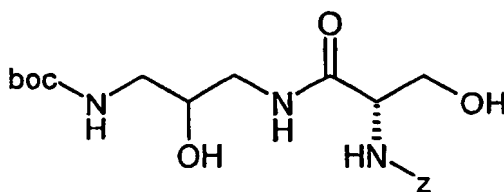
5 Rendimiento: 26 mg (75% d. t.).

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,10$ min.

EM (EI): $m/z = 391$ (M+H)⁺.

Ejemplo 100A

[(1S)-2-({3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-2-hidroxiopropil}amino)-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]carbamato de bencilo



10

A una disolución de 207,5 mg (0,867 mmol) de *N*-[(benciloxi)carbonil]-*L*-serina en 10 ml de DMF anhidra se añaden 362,8 mg (0,954 mmol) de HATU y 123,3 mg (0,954 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Tras agitar durante 15 min. a TA se añaden 165 mg (0,867 mmol) de (3-amino-2-hidroxiopropil)carbamato de *tert*-butilo. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a TA. Entonces se evapora el disolvente y se suspende el residuo en diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa.

15

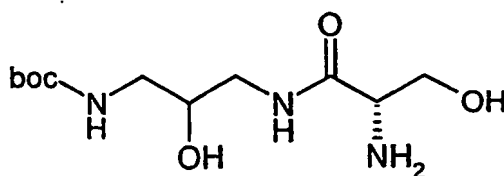
Rendimiento 175 mg (49% d. Th).

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,56$ min.

EM (EI): $m/z = 412$ (M+H)⁺.

Ejemplo 101A

N-{3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-2-hidroxiopropil}-*L*-serinamida



25

Se disuelven 131 mg (0,318 mmol) de [(1S)-2-({3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxiopropil}amino)-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]carbamato de bencilo (ejemplo 100A) en 20 ml de etanol. A esto se le añaden 20 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogena a continuación durante 15 h a presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas lavada previamente y se evapora en rotavapor el filtrado al vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

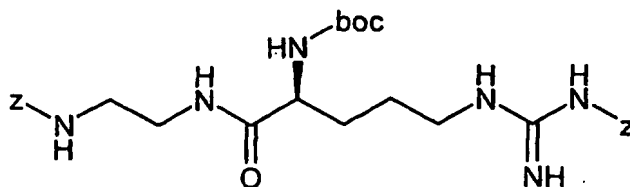
Rendimiento: 63 mg (71% d. t.).

CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 0,53$ min.

EM (EI): $m/z = 278$ (M+H)⁺.

Ejemplo 102A

(2-[[N⁵-[[[(Benciloxi)carbonil]amino](imino)metil]-N²-(*tert*-butoxicarbonil)-L-ornitil]amino]etil)carbamato de bencilo



5

A una disolución de 408,4 mg (1 mmol) de N⁵-[[[(benciloxi)carbonil]amino](imino)metil]-N²-(*tert*-butoxicarbonil)-L-ornitina en 15 ml de DMF anhidra se añaden 419,3 mg (1,1 mmol) de HATU y 258,5 mg (2 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Tras agitar durante 15 min. a TA se añaden 253,76 mg (1,1 mmol) de clorhidrato de (2-aminoetil)carbamato de bencilo. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a TA. Entonces se evapora el disolvente y se suspende el residuo en diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca a través de sulfato de magnesio y se concentra. El producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa.

10

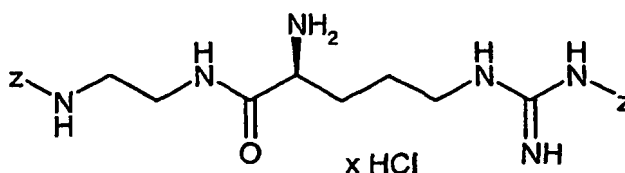
Rendimiento: 334 mg (41% d. t.)

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 1,94$

EM (EI): $m/z = 585$ (M+H)⁺.

Ejemplo 103A

Clorhidrato de [(6*S*)-6-amino-7,12-dioxo-14-fenil-13-oxa-2,8,11-triazatetradecan-1-imidoil]carbamato de bencilo



20

Una mezcla de 334 mg (0,417 mmol) de (2-[[1N⁵-[[[(benciloxi)carbonil]amino](imino)metil]-N²-(*tert*-butoxi-carbonil)-L-ornitil]amino]etil)carbamato de bencilo (ejemplo 102A) y 17 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 M se agita durante 4 h a TA. Se concentra la disolución de reacción, se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

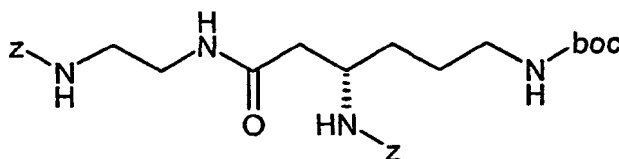
Rendimiento: cuantitativo

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,05$ min.

EM (EI): $m/z = 485$ (M-HCl+H)⁺.

Ejemplo 104A

[2-[[[(3*S*)-3-[[[(Benciloxi)carbonil]amino]-6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]hexanoil]-amino]etil]carbamato de bencilo



30

A una disolución de 500 mg (1,31 mmol) de ácido (3*S*)-3-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]hexanoico en 25 ml de DMF anhidra se añaden 549,7 mg (1,446 mmol) de HATU y 339,7 mg (2,629 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Tras agitar durante 15 min. a TA se añaden 333,5 mg (1,446 mmol) de

clorhidrato de (2-aminoetil)carbamato de bencilo. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a TA. Entonces se evapora el disolvente y se suspende el residuo en diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa.

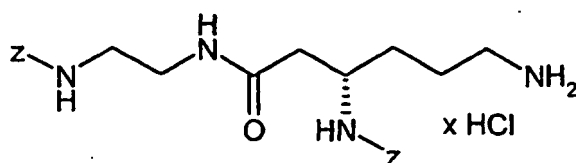
Rendimiento 556,6 mg (44% d. t.)

5 CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,41$ min.

EM (EI): $m/z = 557$ (M+H)⁺.

Ejemplo 105A

Clorhidrato de ((1S)-4-amino-1-{2-[(2-[(benciloxi)carbonil]amino)etil]amino}-2-oxoetil}butil)-carbamato de bencilo



10 A una disolución de 320 mg (0,287 mmol) de [2-[(3S)-3-[(benciloxi)carbonil]amino]-6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]hexanoil]aminoetil]carbamato de bencilo (ejemplo 104A) en 2 ml de dioxano se añaden a 0°C 8 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 M. Tras 1 h a TA se concentra la disolución de reacción al vacío, se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

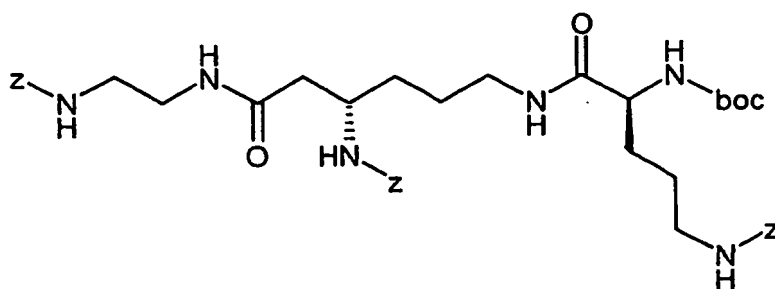
15 Rendimiento: cuantitativo

CL-EM (procedimiento 20): $R_t = 2,84$ min.

EM (EI): $m/z = 457$ (M-HCl+H)⁺.

Ejemplo 106A

20 {2-[(3S)-3-[(Benciloxi)carbonil]amino]-6-[[N⁵-[(benciloxi)carbonil]-N²-(*tert*-butoxicarbonil)-L-ornitil]amino]hexanoil]aminoetil]carbamato de bencilo



25 A una disolución de 78,4 mg (0,214 mmol) de N⁵-[(benciloxi)carbonil]-N²-(*tert*-butoxicarbonil)-L-ornitina en 5 ml de DMF anhidra se añaden 89,5 mg (0,235 mmol) de HATU y 55,3 mg (0,428 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Tras agitar durante 15 min. a TA se añade una disolución de 116 mg (0,235 mmol) de clorhidrato de ((1S)-4-amino-1-{2-[(2-[(benciloxi)carbonil]amino)-etil]amino}-2-oxoetil}butil)carbamato de bencilo (ejemplo 105A) en 5 ml de DMF anhidra. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a TA. Entonces se evapora el disolvente y se suspende el residuo en diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa.

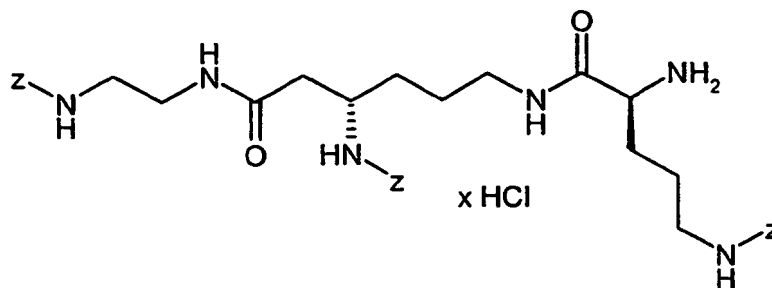
Rendimiento 48 mg (28% d. t.)

30 CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,33$ min.

EM (EI): $m/z = 805$ (M+H)⁺.

Ejemplo 107A

Clorhidrato de ((4S,10S)-4-amino-10-[(benciloxi)carbonil]amino)-5,12,17-trioxo-19-fenil-18-oxa-6,13,16-triazanonadec-1-il)carbamato de bencilo



- 5 A una disolución de 48 mg (0,060 mmol) de {2-[(3S)-3-[(benciloxi)carbonil]amino]-6-[[1N⁵-[(benciloxi)carbonil]-N²-(*tert*-butoxicarbonil)-L-ornitil]amino]hexanoil]amino}etil}-carbamato de bencilo (ejemplo 106A) en 1 ml de dioxano se añaden a TA 2,5 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 M. Tras 4 h a TA se concentra la disolución de reacción al vacío, se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

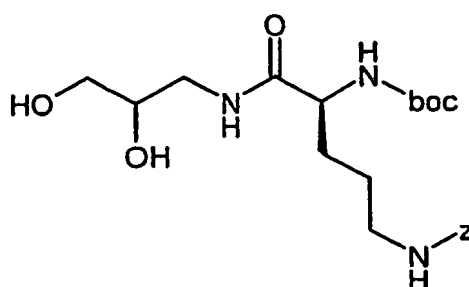
Rendimiento: cuantitativo

CL-EM (procedimiento 12): R_t = 1,69 min.

EM (EI): m/z = 705 (M-HCl+H)⁺.

10 **Ejemplo 108A**

{(4S)-4-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-5-[(2,3-dihidroxiopropil)amino]-5-oxopentil}-carbamato de bencilo



- 15 A una disolución de 366 mg (1 mmol) de N⁵-[(benciloxi)carbonil]-N²-(*tert*-butoxicarbonil)-L-ornitina en 15 ml de DMF anhidra se añaden 658,5 mg (1,8 mmol) de HATU y 129,2 mg (1 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Tras agitar durante 15 min. a TA se añaden 182,2 mg (1 mmol) de 3-aminopropano-1,2-diol. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a TA. Entonces se evapora el disolvente y se suspende el residuo en diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa.

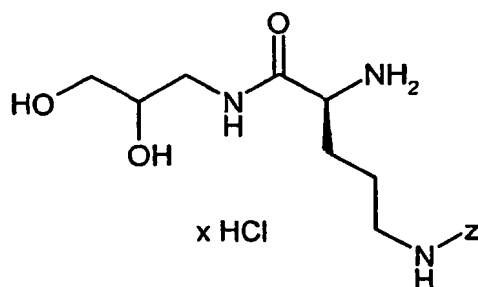
Rendimiento 135 mg (30% d. t.)

- 20 CL-EM (procedimiento 12): R_t = 1,79 min.

EM (EI): m/z = 440 (M+H)⁺.

Ejemplo 109A

Clorhidrato de {(4S)-4-amino-5-[(2,3-dihidroxiopropil)amino]-5-oxopentil}carbamato de bencilo



- 5 A una disolución de 135 mg (0,31 mmol) de {(4S)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-[(2,3-dihidroxiopropil)amino]-5-oxopentil}carbamato de bencilo (ejemplo 108A) en 0,5 ml de dioxano se añaden a 0°C 4 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 M. Tras 1 h a TA se concentra la disolución de reacción al vacío, se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional .

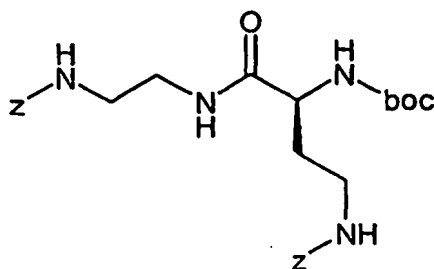
Rendimiento: cuantitativo

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,01$ min.

EM (EI): $m/z = 340$ (M-HCl+H)⁺.

10 **Ejemplo 110A**

[2-(((2S)-4-[[Benciloxi]carbonil]amino)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butanoil)-amino]etil]carbamato de bencilo



- 15 A una disolución de 410,8 mg (0,770 mmol) de ácido (2S)-4-[[benciloxi]carbonil]amino)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butanoico - *N*-ciclohexilciclohexanamina (1:1) en 25 ml de DMF anhidra se añaden 321,9 mg (0,847 mmol) de HATU y 199,3 mg (1,534 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Tras agitar durante 15 min. a TA se añaden 195,3 mg (0,847 mmol) de clorhidrato de (2-aminoetil)carbamato de bencilo. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a TA. Entonces se evapora el disolvente y se suspende el residuo en diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa.

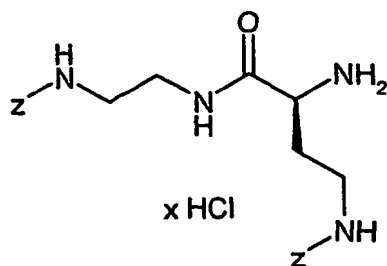
- 20 Rendimiento 270 mg (66% d. Th.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,19$ min.

EM (EI): $m/z = 529$ (M+H)⁺.

Ejemplo 111A

Clorhidrato de {2-(((2S)-2-amino-4-[[benciloxi]carbonil]amino}butanoil)amino]etil}carbamato de bencilo



5 Una mezcla de 270 mg (0,511 mmol) de [2-(((2S)-4-((benciloxi)carbonil)amino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butanoil)amino]etil]carbamato de bencilo (ejemplo 110A) y 9 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4M se agita durante 2 h a TA. Se concentra la disolución de reacción, se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

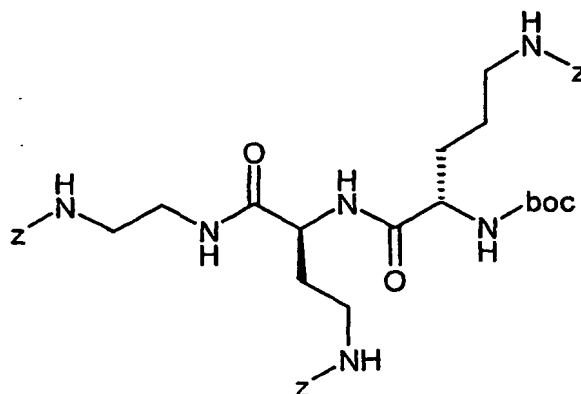
Rendimiento: cuantitativo

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 1,58$ min.

EM (EI): $m/z = 429$ (M-HCl+H)⁺.

10 **Ejemplo 112A**

{2-(((2S)-4-((Benciloxi)carbonil)amino)-2-[[N-((benciloxi)carbonil)-N²-(*tert*-butoxicarbonil)-L-ornitil]amino]butanoil)amino]etil]carbamato de bencilo



15 A una disolución de 155,4 mg (0,770 mmol) de N⁵-((benciloxi)carbonil)-N²-(*tert*-butoxicarbonil)-L-ornitina en 5 ml de DMF anhidra se añaden 217,0 mg (0,467 mmol) de HATU y 109,7 mg (1,534 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Tras agitar durante 15 min. a TA se añade una disolución de 195,3 mg (0,849 mmol) de clorhidrato de {2-(((2S)-2-amino-4-((benciloxi)carbonil)amino)-butanoil)amino]etil]carbamato de bencilo (ejemplo 111A) en 5 ml de DMF anhidra. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a TA. Entonces se evapora el disolvente y se suspende el residuo en diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto
20 bruto se purifica mediante HPLC preparativa.

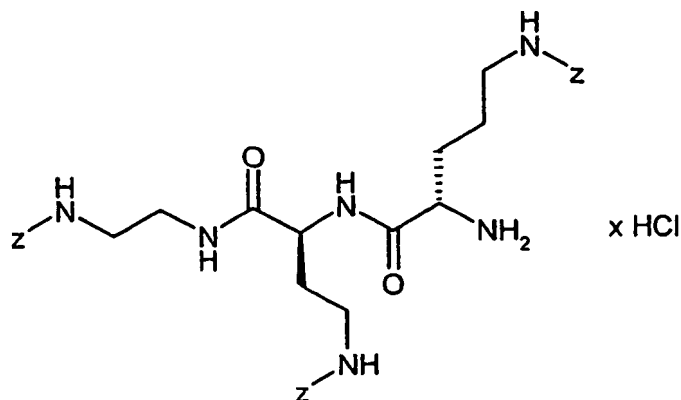
Rendimiento 71 mg (21% d. t.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,42$ min.

EM (EI): $m/z = 777$ (M+H)⁺

Ejemplo 113A

25 Clorhidrato de [(4S,7S)-4-amino-7-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etil)-5,8,13-trioxo-15-fenil-14-oxa-6,9,12-triazapentadec-1-il]carbamato de bencilo



5 A una disolución de 71 mg (0,091 mmol) de {2-[[[(2S)-4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-2--[[N⁵-[(benciloxi)carbonil]-N²-(*tert*-butoxicarbonil)-L-ornitil]amino]butanoil]amino]etil]-carbamato de bencilo (ejemplo 112A) en 1,5 ml de dioxano se añaden a TA 3,7 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 M. Tras 4 h a TA se concentra la disolución de reacción al vacío, se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano y se seca a alto vacío El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

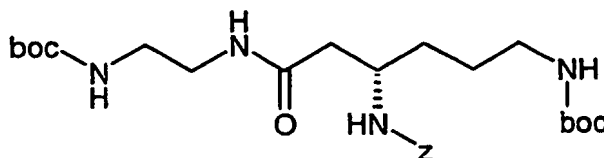
Rendimiento: cuantitativo

CL-EM (procedimiento 12): R_t = 1,70 min.

EM (EI): m/z = 677 (M-HCl+H)⁺

10 **Ejemplo 114A**

{(1S)-4-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-1-[2-({2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil)amino]-2-oxoetil]butil}carbamato de bencilo



15 A una disolución de 760,9 mg (2 mmol) de ácido (3S)-3-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]hexanoico en 25 ml de DMF anhidra se añaden 836,5 mg (2,2 mmol) de HATU y 517,0 mg (4 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Tras agitar durante 15 min. a TA se añaden 352,5 mg (2,2 mmol) de clorhidrato de (2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a TA. Entonces se evapora el disolvente y se suspende el residuo en diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa.

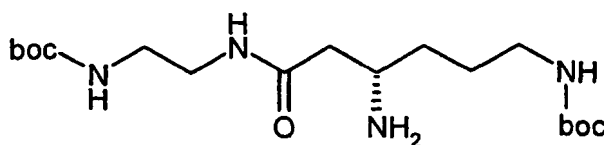
20 Rendimiento 400 mg (38% d. t.)

CL-EM (procedimiento 19): R_t = 2,33 min.

EM (EI): m/z = 523 (M+H)⁺.

Ejemplo 115A

[(4S)-4-Amino-6-({2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil)amino)-6-oxohexil]carbamato de *tert*-butilo



25 Se disuelven 400 mg (0,765 mmol) de {(1S)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-[2-({2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil)amino]-2-oxoetil]butil}carbamato de bencilo (ejemplo 114A) en 50 ml de etanol. A esto se le

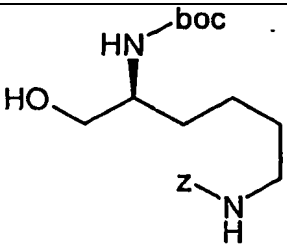
añaden 80 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogena a continuación durante 15 h a presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas lavada previamente y se evapora en rotavapor el filtrado al vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: cuantitativo

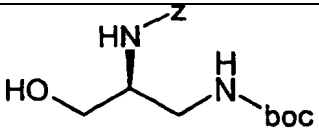
5 CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 1,42$ min.

EM (EI): $m/z = 389$ (M+H)⁺.

De manera análoga a las indicaciones especificadas del ejemplo 83A se preparan los ejemplos 116A y 117A especificados en la siguiente tabla a partir de los compuestos de partida correspondientes:

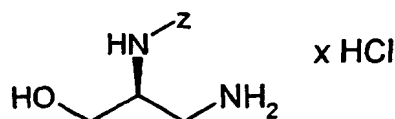
| N.º de ejemplo | Estructura | Preparado a partir de | Datos analíticos |
|----------------|---|---|--|
| 116A |  | <i>N</i> ^º -[(benciloxi)-carbonil]- <i>N</i> ^º -(<i>tert</i> -butoxicarbonil)- <i>L</i> -lisinlisina | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,94$ min. EM (EI): $m/z = 367$ (M+H) ⁺ |

(continuación)

| N.º de ejemplo | Estructura | Preparado a partir de | Datos analíticos |
|----------------|---|--|---|
| 117A |  | <i>N</i> -[(benciloxi)-carbonil]-3-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-amino]- <i>L</i> -alanina | CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 1,98$ min. EM (EI): $m/z = 325$ (M+H) ⁺ |

10 **Ejemplo 118A**

Clorhidrato de [(1*S*)-2-amino-1-(hidroximetil)etil]carbamato de bencilo



15 Una mezcla de 269 mg (0,83 mmol) de [(2*S*)-3-hidroxiopropan-1,2-diil]biscarbamato de bencil-*tert*-butilo (ejemplo 117A) y 5 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 M se agita durante 2 h a TA. Se concentra la disolución de reacción, se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

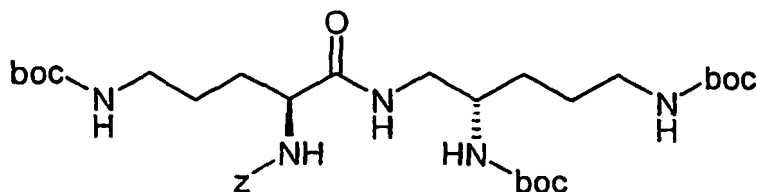
Rendimiento: 212 mg (98% d. t.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 0,55$ min.

EM (EI): $m/z = 225$ (M-HCl+H)⁺.

20 **Ejemplo 119A**

{(1*S*)-1-[(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]pentil)amino]carbonil]-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butil}carbamato de bencilo



5 La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 79A a partir de 120 mg (0,33 mmol) de N^5 -(*tert*-butoxicarbonil)- N^2 -[(benciloxi)carbonil]-*L*-ornitina y 136 mg (0,43 mmol) de {(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil}carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 86A) en 6 ml de dimetilformamida con la adición de 82 mg (0,43 mmol) de EDC y 13 mg (0,1 mmol) de HOBT. El producto se purifica por medio de RP-HPLC preparativa (eluyente agua/acetonitrilo gradiente: 90: 10→ 5:95).

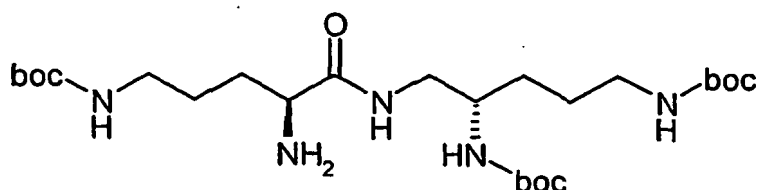
Rendimiento: 132 mg (61% d. t.)

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,68$ min.

EM (EI): $m/z = 666$ (M+H)⁺

10 Ejemplo 120A

{(4*S*)-4-Amino-5-((2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil)amino-5-oxopentil}carbamato de *tert*-butilo



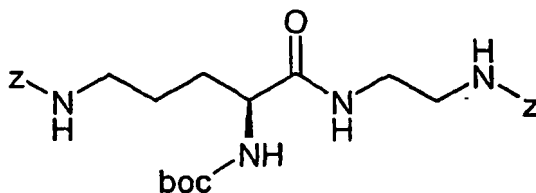
15 La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 81A a partir de 132 mg (0,20 mmol) de {(1*S*)-1-[[[(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil)amino]carbonil]-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butil}-carbamato de bencilo (ejemplo 119A) en 50 ml de etanol con la adición de 13 mg de paladio en carbón activo (al 10%). El producto se hace reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: cuantitativo

EM (ESI): $m/z = 532$ (M+H)⁺

Ejemplo 121A

20 [2-((2*S*)-*S*-[(Benciloxi)carbonil]amino)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentanoil)-amino]etil}carbamato de bencilo



25 La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 79A a partir de 300 mg (0,82 mmol) de N^5 -[(benciloxi)carbonil]- N^2 -(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-ornitina y 246 mg (1,06 mmol) de clorhidrato de (2-aminoetil)carbamato de bencilo en 6 ml de dimetilformamida con la adición de 204 mg (1,06 mmol) de EDC, 33 mg (0,25 mmol) de HOBT y 148 mg (1,15 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina.

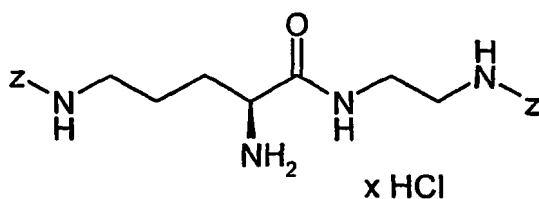
Rendimiento: 397 mg (89% d. t.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,20$ min.

EM (EI): $m/z = 543$ (M+H)⁺

Ejemplo 122A

30 Clorhidrato de {(4*S*)-4-amino-5-[2-((benciloxi)carbonil)amino]etil)amino]-5-oxopentil}carbamato de bencilo



5 Una mezcla de 400 mg (0,73 mmol) de [2-((2S)-S-[(benciloxi)carbonil]amino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pentanoil]aminoetil]carbamato de bencilo (ejemplo 121A) y 1 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 M se agita durante 2 h a TA. Se concentra la disolución de reacción, se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

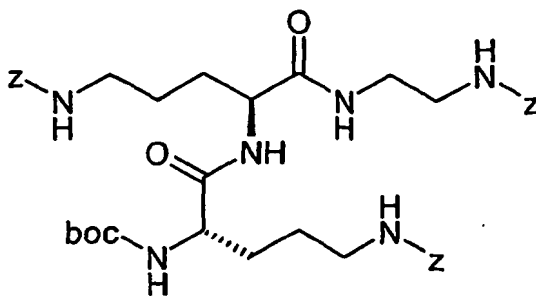
Rendimiento: cuantitativo

CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 1,61$ min.

EM (EI): $m/z = 443$ (M-HCl+H)⁺.

10 **Ejemplo 123A**

*N*⁵-[(benciloxi)carbonil]-*N*²-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-ornitil-*N*⁵-[(benciloxi)carbonil]-*N*-(2-[(benciloxi)carbonil]amino)etil)-*L*-ornitinamida



15 A una disolución de 320 mg (0,88 mmol) de *N*⁵-[(benciloxi)carbonil]-*N*²-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-ornitina y 350 mg (0,73 mmol) de {(4S)-4-amino-5-[(2-[(benciloxi)carbonil]amino)etil]amino]-5-oxopentil]carbamato de bencilo (ejemplo 122A) en 5 ml de DMF anhidra se añaden a 0°C 350 mg (0,92 mmol) de HATU y 330 mg (2,56 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a TA. Entonces se evapora el disolvente y se extrae el residuo mediante agitación con agua, se filtra y se seca a alto vacío.

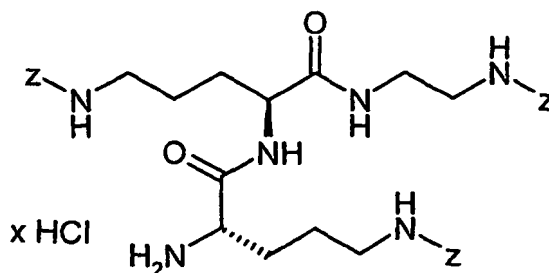
Rendimiento 480 mg (68% d. t.)

20 CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,61$ min.

EM (EI): $m/z = 791$ (M+H)⁺.

Ejemplo 124A

Clorhidrato de *N*⁵-[(benciloxi)carbonil]-*L*-ornitil-*N*⁵-[(benciloxi)carbonil]-*N*-(2-[(benciloxi)carbonil]amino)etil)-*L*-ornitinamida



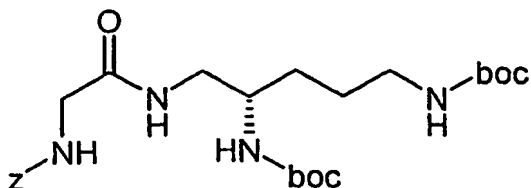
La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 122A a partir de 70 mg (0,09 mmol) de N^{δ} -[(benciloxi)carbonil]- N^2 -(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-ornitil- N^{ϵ} -[(benciloxi)carbonil]-*N*-(2-[[[(benciloxi)carbonil]-amino]etil]-*L*-ornitina) (ejemplo 123A) en 0,68 ml de disolución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano.

Rendimiento: 65 mg (98% d. t.)

5 EM (ESI): $m/z = 691$ ($M-HCl+H$)⁺

Ejemplo 125A

[2-(((2*S*)-2,5-bis[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]pentil)amino)-2-oxoetil]carbamato de bencilo



10 La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 79A a partir de 92 mg (0,44 mmol) de *N*-[(benciloxi)carbonil]glicina y 181 mg (0,57 mmol) de {(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil}carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 86A) en 6 ml de dimetilformamida con la adición de 110 mg (0,57 mmol) de EDC y 18 mg (0,13 mmol) de HOBt. El producto se purifica por medio de RP-HPLC preparativa (eluyente agua/acetonitrilo gradiente: 90:10 → 5:95).

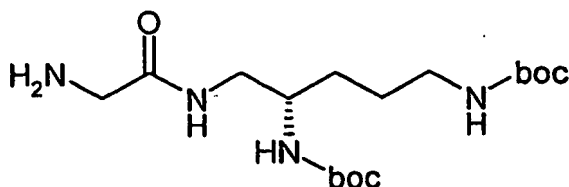
Rendimiento: 105 mg (47% d. t.)

15 CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,12$ min.

EM (EI): $m/z = 509$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 126A

{(4*S*)-5-[(Aminoacetil)amino]-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil}carbamato de *tert*-butilo



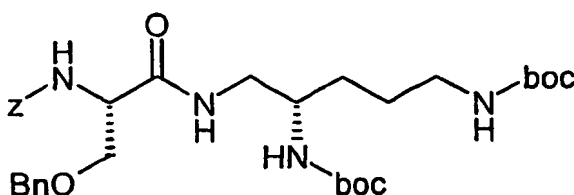
20 La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 81A a partir de 105 mg (0,21 mmol) de [2-(((2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil)amino)-2-oxoetil]carbamato de bencilo (ejemplo 125A) en 50 ml de etanol con la adición de 11 mg de paladio en carbón activo (al 10%). El producto se hace reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: 64 mg (83% d. t.)

EM (ESI): $m/z = 375$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 127A

[(1*S*)-1-[(Benciloxi)metil]-2-(((2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil)amino)-2-oxoetil]carbamato de bencilo



La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 79A a partir de 150 mg (0,46 mmol) de O-bencil-*N*-[(benciloxi)carbonil]-*L*-serina y 188 mg (0,59 mmol) de {(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil}carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 86A) en 6 ml de dimetilformamida con la adición de 114 mg (0,57 mmol) de EDC y 18 mg (0,13 mmol) de HOBt. El producto se purifica por medio de RP-HPLC preparativa (eluyente agua/acetonitrilo gradiente: 90; 10→ 5:95).

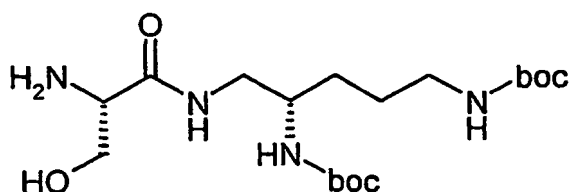
Rendimiento: 129 mg (45% d. t.)

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,81$ min.

EM (EI): $m/z = 629$ (M+H)⁺

Ejemplo 128A

10 {(4*S*)-*S*-[[(2*S*)-2-Amino-3-hidroxiopropanoil]amino]-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-pentil}carbamato de *tert*-butilo



Una disolución de 128 mg (0,77 mmol) de [(1*S*)-1-[(benciloxi)metil]-2-[(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil]amino]-2-oxoetil}carbamato de bencilo (ejemplo 127A) en 50 ml de etanol se hidrogena tras la adición de 13 mg de paladio en carbón activo (al 10%) 48 h a TA y presión normal. Se filtra a través de tierra de diatomeas y se lava el residuo con etanol. Se concentra el filtrado al vacío hasta sequedad. El producto se purifica por medio de RP-HPLC preparativa (eluyente agua/acetonitrilo gradiente: 90:10→ 5:95).

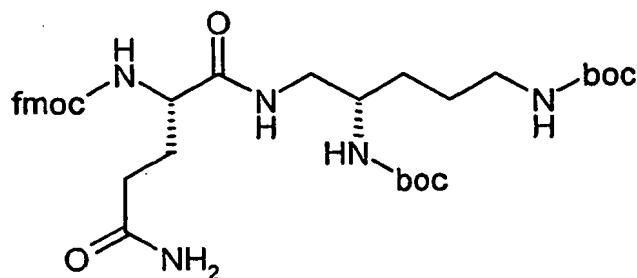
Rendimiento: 22 mg (27% d. t.)

CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 1,43$ min.

EM (EI): $m/z = 405$ (M+H)⁺

Ejemplo 129A

20 {(1*S*)-4-Amino-1-[[[(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil]-amino]carbonil]-4-oxobutil}carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetil



25 A una disolución de 100 mg (0,27 mmol) de *N*²-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-*L*-glutamina y 112 mg (0,35 mmol) de {(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil}carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 86A) en 5 ml de DMF anhidra se añaden a 0°C 129 mg (0,34 mmol) de HATU y 133 mg (0,95 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a TA. Entonces se evapora el disolvente y se extrae el residuo agitando con agua, se separa por filtración y se seca a alto vacío.

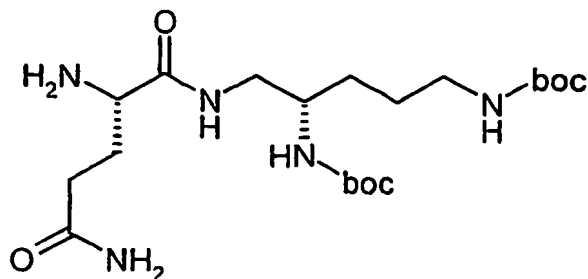
Rendimiento 45 mg (25% d. t.)

30 CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,27$ min.

EM (EI): $m/z = 668$ (M+M)⁺.

Ejemplo 130A

[(1S)-4-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-1-({[(2S)-2,5-diamino-5-oxopentanoil]amino)-metil)butil]carbamato de *tert*-butilo

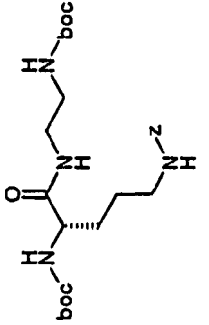
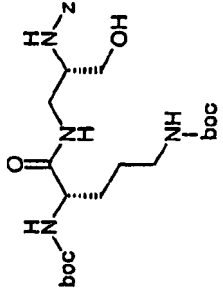
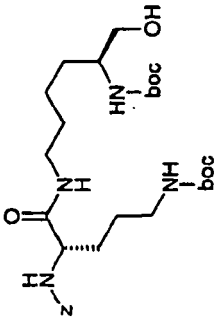


- 5 Una disolución de 33 mg (0,05 mmol) de {(1S)-4-amino-1-[(2S)-2,5-bis[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil]amino)carbonyl]-4-oxobutil}carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetil (ejemplo 129A) en 1 ml de dimetilformamida se agita tras la adición de 4 mg (0,05 mmol) de piperidina durante 45 min. a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente y el producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional .

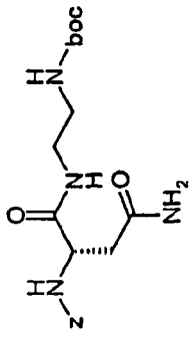
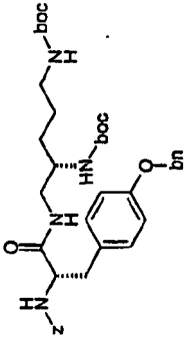
Rendimiento: cuantitativo.

EM (ESI): $m/z = 446 (M+H)^+$

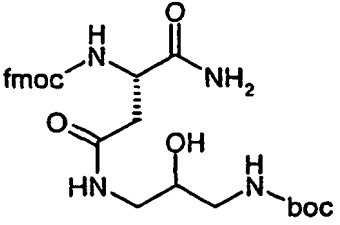
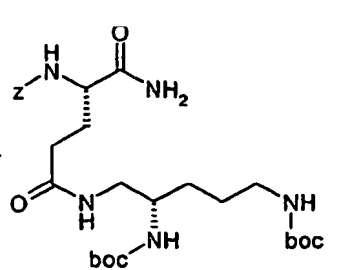
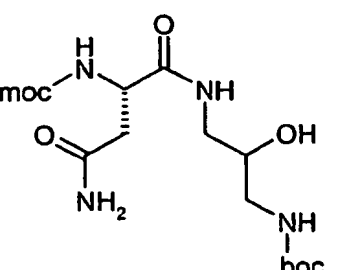
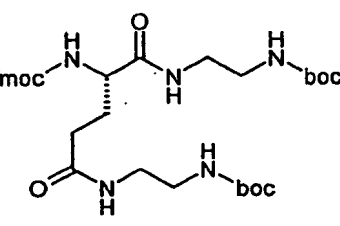
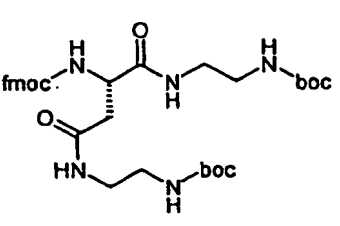
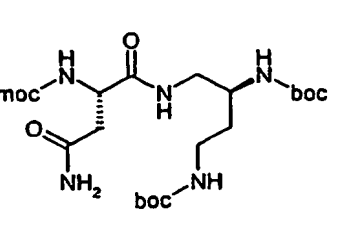
- 10 De manera análoga a las indicaciones especificadas anteriormente del ejemplo 79A se preparan los ejemplos 131A a 135 especificados en la siguiente tabla a partir de los correspondientes productos de partida:

| N.º de ejemplo | Estructura | Preparado a partir de | Datos analíticos |
|----------------|--|--|--|
| 131A |  | N ² -[(benciloxi)-carbonil]-N ² -(terc-butoxicarbonil)-L-ornitina y (2-aminoetil)-carbamato de terc-butilo | CL-EM (procedimiento 19): R _t = 2,33 min. EM (EI): m/z = 509 (M+H) ⁺ |
| 132A |  | N ² ,N ² -Bis(terc-butoxicarbonil)-L-ornitina y ejemplo 118A | CL-EM (procedimiento 19): R _t = 2,20 min. EM (EI): m/z = 539 (M+H) ⁺ |
| 133A |  | N ² -[(benciloxi)-carbonil]-N ² -(terc-butoxicarbonil)-L-ornitina y ejemplo 142A | CL-EM (procedimiento 19): R _t = 2,31 min. EM (EI): m/z = 581 (M+H) ⁺ |

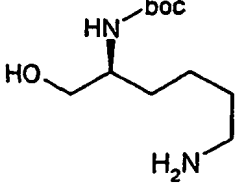
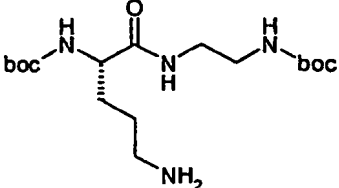
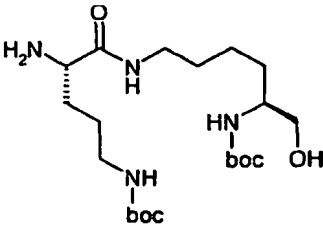
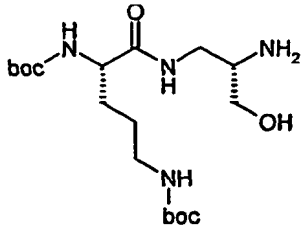
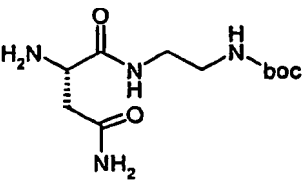
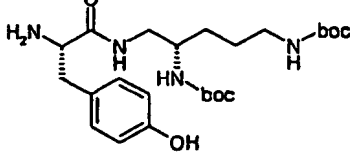
(continuación)

| N.º de ejemplo | Estructura | Preparado a partir de | Datos analíticos |
|----------------|---|--|--|
| 134A |  | N ² -[(benciloxi)-carbonil]-L-asparagina y (2-aminoetil)-carbamato de terc-butilo | CL-EM (procedimiento 19): R _t = 1,75 min. EM (EI): m/z = 409 (M+H) ⁺ |
| 135A |  | O-bencil-N¹[(benciloxi)carbonil]-L-tirosina y ejemplo 86A | CL-EM (procedimiento 12): R _t = 2,79 min. EM (EI): m/z = 705 (M+H) ⁺ |

De manera análoga a las indicaciones especificadas anteriormente del ejemplo 129A se preparan los ejemplos 136A a 141A especificados en la siguiente tabla a partir de los correspondientes productos de partida:

| N.º de ejemplo | Estructura | Preparado a partir de | Datos analíticos |
|----------------|---|--|--|
| 136A |  | <i>N</i> ² -[(9H-Fluoren-9-ilmetoxi)-carbonil]- <i>L</i> -alfa-asparagina y (3-amino-2-hidroxi-propil)-carbamato de <i>terc</i> -butilo | CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,09$ min. EM (EI): $m/z = 527 (M+H)^+$ |
| 137A |  | <i>N</i> ² -[(benciloxi)-carbonil]- <i>L</i> -alfa-glutamina y ejemplo 86A | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,93$ min. EM (EI): $m/z = 580 (M+H)^+$ |
| 138A |  | <i>N</i> ² -[(9H-Fluoren-9-ilmetoxi)-carbonil]- <i>L</i> -asparagina y (3-amino-2-hidroxi-propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,88$ min. EM (EI): $m/z = 527 (M+H)^+$ |
| 139A |  | Ácido <i>N</i> -[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]- <i>L</i> -glutámico y (2-aminoetil)-carbamato de <i>terc</i> -butilo | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,31$ min. EM (EI): $m/z = 654 (M+H)^+$ |
| 140A |  | Ácido <i>N</i> -[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]- <i>L</i> -asparagínico y (2-aminoetil)-carbamato de <i>terc</i> -butilo | CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,52$ min. EM (EI): $m/z = 640 (M+H)^+$ |
| 141A |  | <i>N</i> ² -[(9H-Fluoren-9-ilmetoxi)-carbonil]- <i>L</i> -asparagina y ejemplo 92A | CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,46$ min. EM (EI): $m/z = 640 (M+H)^+$ |

De manera análoga a las indicaciones especificadas anteriormente del ejemplo 81A se preparan los ejemplos 142A a 148A especificados en la siguiente tabla a partir de los correspondientes productos de partida:

| N.º de ejemplo | Estructura | Preparado a partir de | Datos analíticos |
|----------------|---|-----------------------|--|
| 142A |  | Ejemplo 116A | EM (ESI): m/z = 233 (M+H) ⁺ |
| 143A |  | Ejemplo 131 A | EM (ESI): m/z = 375 (M+H) ⁺ |
| 144A |  | Ejemplo 133A | EM (ESI): m/z = 447 (M+H) ⁺ |
| 145A |  | Ejemplo 132A | EM (ESI): m/z = 405 (M+H) ⁺ |
| 146A |  | Ejemplo 134A | CL-EM (procedimiento 12): R _t = 0,41 min. EM (EI): m/z = 275 (M+H) ⁺ |
| 147A |  | Ejemplo 135A | CL-EM (procedimiento 17): R _t = 1,67 min. EM (EI): m/z = 481 (M+H) ⁺ |

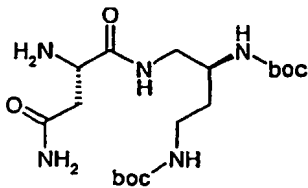
(continuación)

| N.º de ejemplo | Estructura | Preparado a partir de | Datos analíticos |
|----------------|------------|-----------------------|---------------------------------------|
| 148A | | Ejemplo 137A | EM (ESI): m/z= 289 (M+H) ⁺ |

De manera análoga a las indicaciones especificadas anteriormente del ejemplo 130A se preparan los ejemplos 149A a 153A especificados en la siguiente tabla a partir de los correspondientes productos de partida:

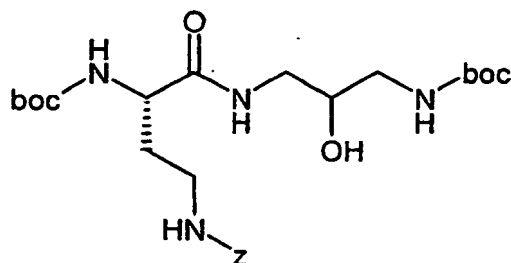
| N.º de ejemplo | Estructura | Preparado a partir de | Datos analíticos |
|----------------|------------|-----------------------|--|
| 149A | | Ejemplo 136A | EM (ESI): m/z = 305(M+H) ⁺ |
| 150A | | Ejemplo 138A | EM (ESI): m/z = 305 (M+H) ⁺ |
| 151A | | Ejemplo 139A | EM (ESI): m/z = 432(M+H) ⁺ |
| 152A | | Ejemplo 140A | EM (ESI): m/z = 418(M+H) ⁺ |

(continuación)

| N.º de ejemplo | Estructura | Preparado a partir de | Datos analíticos |
|----------------|---|-----------------------|---------------------------------------|
| 153A |  | Ejemplo 141A | EM (ESI): m/z= 418 (M+H) ⁺ |

Ejemplo 154A

5 [(3S)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-4-({3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxipropil)amino)-4-oxobutil]carbamato de bencilo



10 A una disolución de 133,4 mg (0,25 mmol) de ácido (2S)-4-[(benciloxi)carbonil]amino)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butanoico - *N*-ciclohexilciclohexanamina (1:1) en 10 ml de DMF anhidra se añaden 104,5 mg (0,275 mmol) de HATU y 64,6 mg (0,500 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Tras agitar durante 15 min. a TA se añaden 52,3 mg (0,275 mmol) de (3-amino-2-hidroxipropil)carbamato de *tert*-butilo. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a TA. Entonces se evapora el disolvente y se suspende el residuo en diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa.

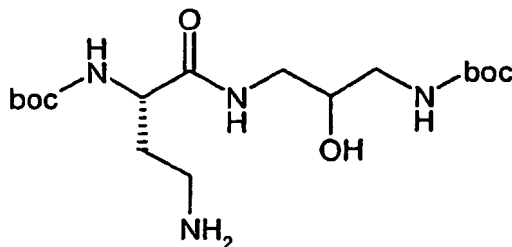
Rendimiento 25 mg (19% d. t.)

15 CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,23$ min.

EM (EI): m/z = 525 (M+H)⁺

Ejemplo 155A

[3-({(2S)-4-Amino-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butanoil)amino)-2-hidroxipropil]-carbamato de *tert*-butilo



20 Se disuelven 25 mg (0,048 mmol) de [(3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-({3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxipropil)amino)-4-oxobutil]carbamato de bencilo (ejemplo 154A) en 10 ml de etanol. Para ellos se proporcionan 10 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogenan a continuación durante 15 h a presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas lavada previamente y se evapora en rotavapor el filtrado al vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

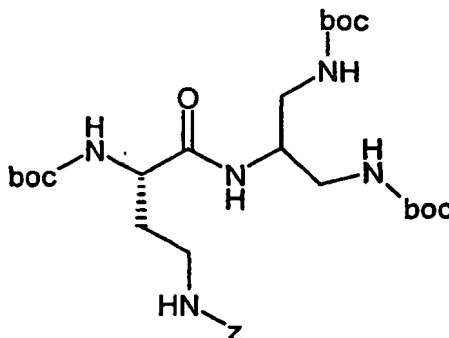
Rendimiento: cuantitativo.

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,10$ min.

EM (EI): $m/z = 391$ (M+H)⁺

Ejemplo 156A

- 5 [2-(((2S)-4-(((Benciloxi)carbonil)amino)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butanoil)amino)propan-1,3-diil]biscarbamato de di-*tert*-butilo



- 10 A una disolución de 142,7 mg (0,267 mmol) de ácido (2S)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butanoico - *N*-ciclohexilciclohexanamina (1:1) en 10 ml de DMF anhidra se añaden 11,9 mg (0,294 mmol) de HATU y 64,1 mg (0,535 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Tras agitar durante 15 min. a TA se añaden 100 mg (0,294 mmol) de clorhidrato de (2-aminopropano-1,3-diil)biscarbamato de di-*tert*-butilo. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a TA. Entonces se evapora el disolvente y se suspende el residuo en diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa.

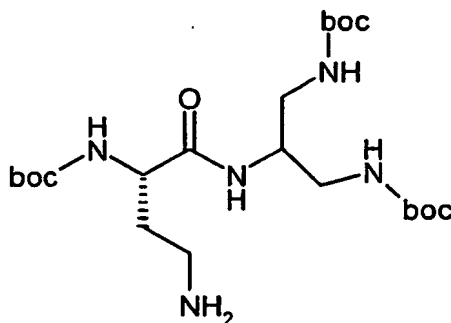
- 15 Rendimiento 116 mg (70% d. t.)

CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,71$ min.

EM (EI): $m/z = 624$ (M+H)⁺

Ejemplo 157A

- [2-(((2S)-4-Amino-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butanoil)amino)propan-1,3-diil]biscarbamato de di-*tert*-butilo

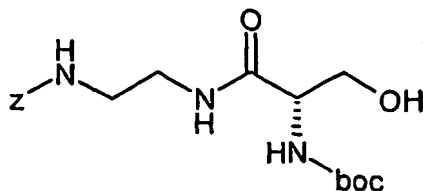


- 20 Se disuelven 116 mg (0,186 mmol) de [2-(((2S)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butanoil)amino)propan-1,3-diil]biscarbamato de di-*tert*-butilo (ejemplo 156A) en 20 ml de etanol. A esto se le añaden 30 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogenan a continuación durante 15 h a presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas lavada previamente y se evapora en rotavapor el filtrado al vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: 72 mg (80% d. Th)

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 1,75$ min.

EM (EI): $m/z = 490$ (M+H)⁺

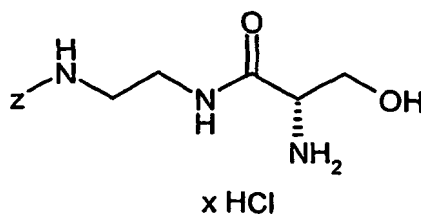
Ejemplo 158ABencil(2-([*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-seril]amino)etil)carbamato

5 A una disolución de 307,8 mg (1,50 mmol) de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-serina en 25 ml de DMF anhidra se añaden 627,4 mg (1,650 mmol) de HATU y 387,7 mg (3,0 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Tras agitar durante 15 min. a TA se añaden 380,6 mg (1,650 mmol) de clorhidrato de (2-aminoetil)carbamato de bencilo. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a TA. Entonces se evapora el disolvente y se suspende el residuo en diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa.

10 Rendimiento: 49 mg (7% d. t.)

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 1,83$. min.

EM (EI): $m/z = 382$ (M+H)⁺

Ejemplo 159AClorhidrato de [2-(*L*-serilamino)etil]carbamato de bencilo

15 A una disolución de 49, mg (0,128 mmol) de (2-([*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-seril]amino)-etil)carbamato de bencilo (ejemplo 158A) en 1 ml de dioxano se añaden 1,5 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 M. Se agita la mezcla durante 2 h a TA. Se concentra la disolución de reacción, se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

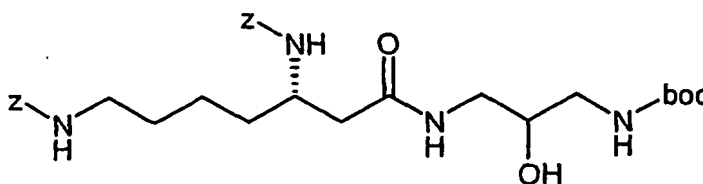
20 Rendimiento: 33 mg (91% d. t.)

CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 0,89$ min.

EM (EI): $m/z = 282$ (M-HCl+H)⁺

Ejemplo 160A

25 {(1*S*)-5-[[Benciloxi]carbonil]amino}-1-[2-({3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxiopropil]amino)-2-oxoetil]pentil}carbamato de bencilo



A una disolución de 428,5 mg (1 mmol) de ácido (3*S*)-3,7-bis[[benciloxi]carbonil]amino}heptanoico en 30 ml de DMF anhidra se añaden 418,2 mg (1,1 mmol) de HATU" y 258,7 mg (2 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Tras agitar durante 15 min. a TA se añaden 209,2 mg (1,1 mmol) de (3-amino-2-hidroxiopropil)carbamato de *tert*-butilo. La

mezcla de reacción se agita durante 15 h a TA. Entonces se evapora el disolvente y se suspende el residuo en diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa.

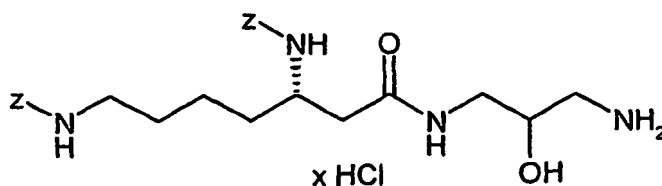
Rendimiento 310 mg (47% d. t.)

5 CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,38$ min.

EM (EI): $m/z = 601$ (M+H)⁺

Ejemplo 161A

Clorhidrato de ((5S)-7-[(3-amino-2-hidroxipropil)amino]-5-[[benciloxi]carbonil]amino)-7-oxoheptil)carbamato de bencilo



10

A una disolución de 160 mg (0,267 mmol) de {(1S)-5-[[benciloxi]carbonil]amino}-1-[2-({3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxipropil)amino]-2-oxoetil]pentil}carbamato de bencilo (ejemplo 160A) en 5,5 ml de dioxano a 0°C se añaden 11 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 M. Se agita la mezcla durante 1 h a TA. Se concentra la disolución de reacción, se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

15

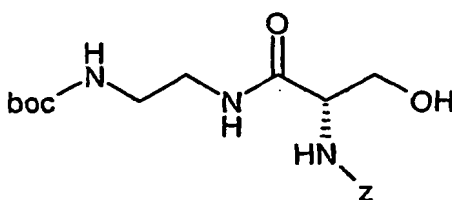
Rendimiento: cuantitativo.

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 1,77$ min.

EM (EI): $m/z = 501$ (M-HCl+H)⁺

Ejemplo 162A

20 [(1S)-2-({2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]etil)amino}-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]carbamato de bencilo



25

A una disolución de 600 mg (2,5 mmol) de *N*-[[benciloxi]carbonil]-*L*-serina en 25 ml de DMF anhidra se añaden 1,05 g (2,759 mmol) de HATU y 648,3 mg (5,016 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Tras agitar durante 15 min. a TA se añaden 442,0 mg (2,76 mmol) de (2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo. La mezcla de reacción se agita durante 15 h a TA. Entonces se evapora el disolvente y se suspende el residuo en diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa.

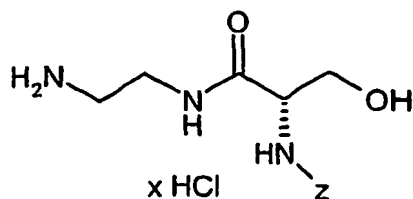
Rendimiento 295 mg (31% d. t.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,63$ min.

EM (EI): $m/z = 382$ (M+H)⁺

30 **Ejemplo 163A**

Clorhidrato de [(1S)-2-[(2-aminoetil)amino]-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]carbamato de bencilo



- 5 Una mezcla de 58 mg (0,152 mmol) de [(1S)-2-({2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}amino)-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]carbamato de bencilo (ejemplo 162A) en 25 ml de dioxano de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 M se agita durante 2 h a TA. Se concentra la disolución de reacción, se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

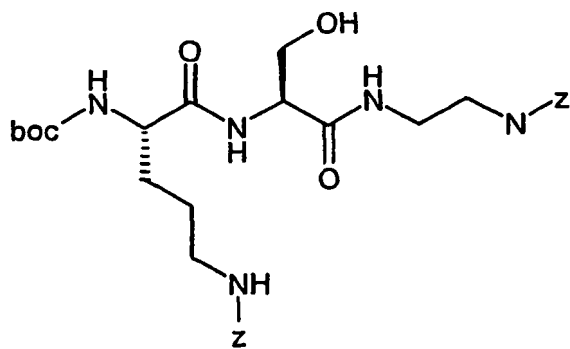
Rendimiento: 42 mg (65% d. t.)

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 0,59$ min.

EM (EI): $m/z = 282$ (M-HCl+H)⁺.

Ejemplo 164A

- 10 N^5 -[(benciloxi)carbonil]- N^2 -(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-ornitil-*N*-(2-[(benciloxi)carbonil]amino)etil)-*L*-serinamida



- 15 A una disolución de 2,42 g (6,61 mmol) de N^5 -[(benciloxi)carbonil]- N^2 -(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-ornitina en 10 ml de DMF anhidra se añaden a 0°C 2,76 g (7,27 mmol) de HATU y 1,71 g (13,22 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Tras agitar durante 15 min. a TA se añaden 2,1 g (6,61 mmol) de clorhidrato de [2-(*L*-serilamino)etil]carbamato de bencilo (ejemplo 159A). La mezcla de reacción se agita durante 15 h a TA. Entonces se evapora el disolvente y se suspende el residuo en diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa.

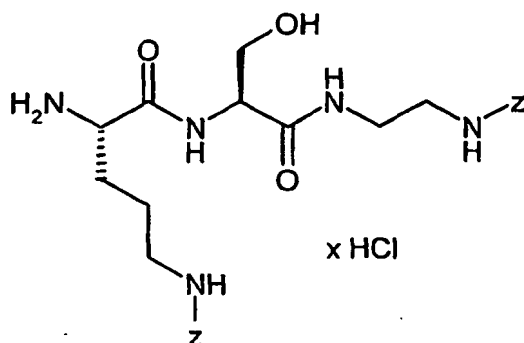
Rendimiento 122 mg (3% d. t.)

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,25$ min.

- 20 EM (EI): $m/z = 630$ (M+H)⁺

Ejemplo 165A

Clorhidrato de N^5 -[(benciloxi)carbonil]-*L*-ornitil-*N*-(2-[(benciloxi)carbonil]amino)etil)-*L*-serinamida



A una disolución de 120 mg (0,191 mmol) de N^5 -[(benciloxi)carbonil]- N^2 -(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-ornitil-*N*-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etil)-*L*-serinamida (ejemplo 164A) en 5 ml de dioxano a TA se añaden 10 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 M. La mezcla se agita durante 1 h a TA. Se concentra la disolución de reacción, se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

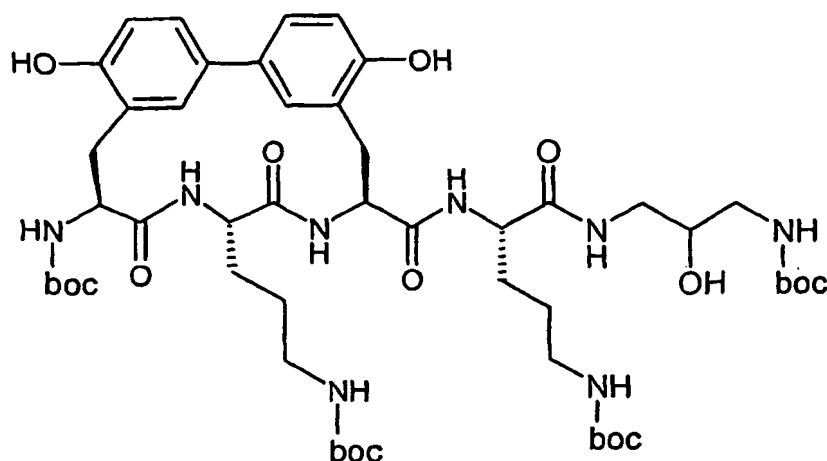
Rendimiento: cuantitativo.

CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 1,63$ min.

EM (EI): $m/z = 530$ (M-HCl+H)⁺.

10 **Ejemplo 166A**

(3-[[[(2*S*)-5-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-2-[[[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-11-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil]amino]pentanoil]amino]-2-hidroxiopropil]carbamato de *tert*-butilo



15 Bajo argón se disuelven 50 mg (0,076 mmol) del compuesto del ejemplo 29A y 40 mg (0,10 mmol) de N^5 -(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-[3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxiopropil]-*L*-ornitnamida (ejemplo 82A) en 1,7 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 19 mg (0,10 mmol) de EDC y 3,1 mg (0,023 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se mezcla el residuo con agua. Se separa por filtración con succión el sólido que queda y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente diclorometano/isopropanol 30:1 a 10:1).

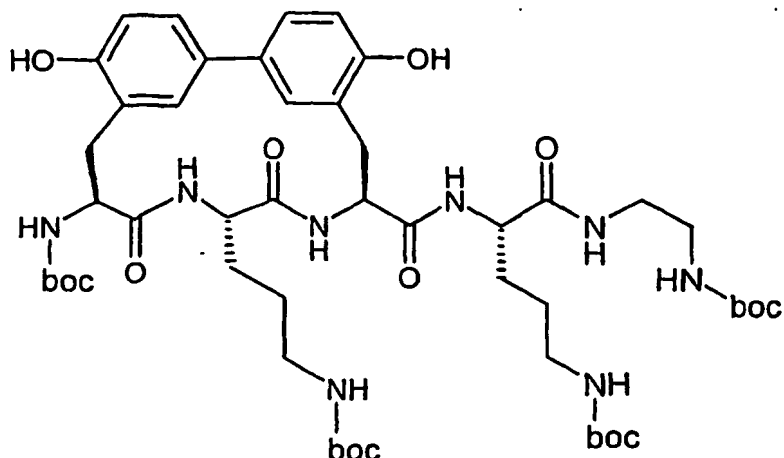
Rendimiento: 47 mg (48% d. t.)

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,40$ min.

EM (EI): $m/z = 1043$ (M+H)⁺

Ejemplo 167A

(2-[[[(2S)-5-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-2-[[[(8S,11S,14,S)-14-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]-11-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil)amino]pentanoil]-amino]etil]carbamato de *tert*-butilo



5

Bajo argón se disuelven 50 mg (0,076 mmol) del compuesto del ejemplo 29A y 37 mg (0,10 mmol) de *N*⁵-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil]-*L*-ornitinamida (ejemplo 81A) en 1,7 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 19 mg (0,10 mmol) de EDC y 3,1 mg (0,023 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se mezcla el residuo con agua. Se separa por filtración con succión el sólido que queda y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente diclorometano/Isopropanol 30:1 a 10:1).

10

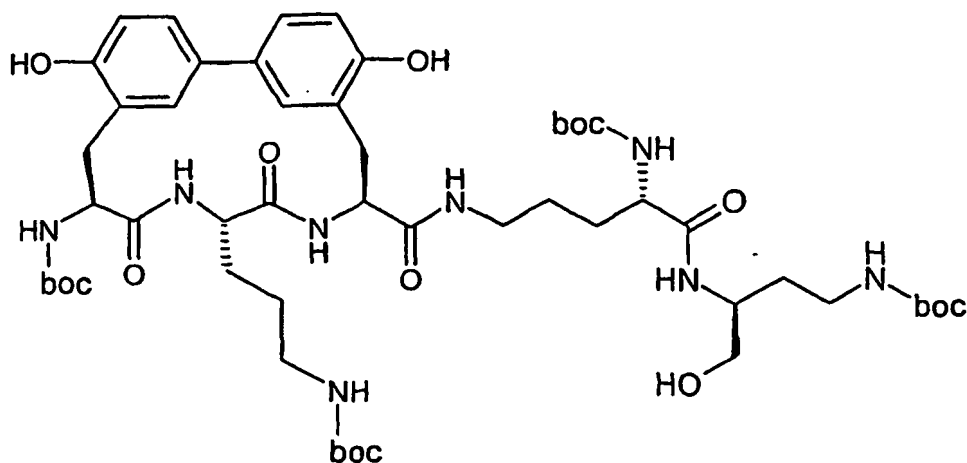
Rendimiento: 43 mg (55% d. t.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,29$ min.

EM (EI): $m/z = 1013$ (M+H)⁺

15 **Ejemplo 168A**

((3S)-3-[[[(2S)-2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-5-[[[(8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil)amino]pentanoil]-amino]-4-hidroxibutil]carbamato de *tert*-butilo



20 Bajo argón se disuelven 50 mg (0,076 mmol) del compuesto del ejemplo 29A y 42 mg (0,10 mmol) *N*²-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-[(1S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-(hidroximetil)-propil]-*L*-ornitinamida (ejemplo 94A) en 1,7 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 19 mg (0,10 mmol) de EDC y 3,1 mg (0,023 mmol)

de HOBT. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se mezcla el residuo con agua. Se separa por filtración con succión el sólido que queda y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente diclorometano/isopropanol 30:1 a 10:1).

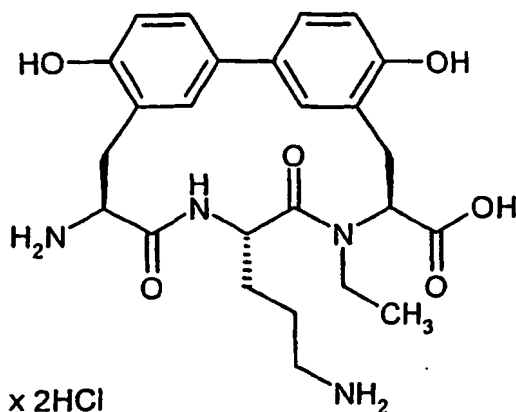
Rendimiento: 25 mg (31% d. t.)

5 CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,18$ min.

EM (EI): $m/z = 1057$ (M+H)⁺

Ejemplo 169A

Diclorhidrato del ácido (8S,11S,14S)-14-amino-11-(3-aminopropil)-9-etil-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico



10 Se suspenden 930 mg (0,91 mmol) del compuesto del ejemplo 78A en 260 ml de ácido acético glacial/agua/etanol (4/1/1), se mezclan con 270 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogenan durante 24 h a temperatura ambiente con presión normal. Tras separar por filtración el catalizador a través de tierra de diatomeas se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad y se mezcla con agitación con 36,5 ml de ácido clorhídrico 0,1 N. Se evapora al vacío hasta sequedad y se seca hasta obtener un peso constante.

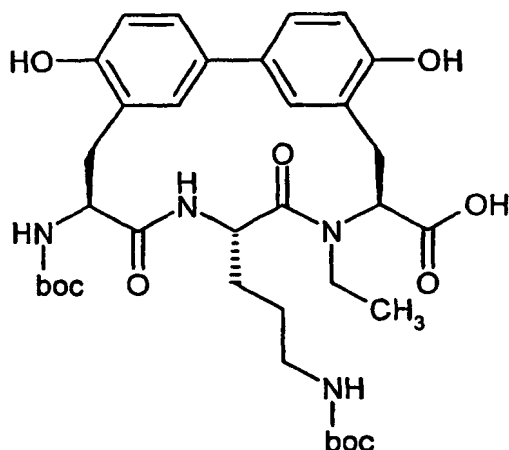
15 Rendimiento: 500 mg (98% d. t.)

CL-EM (procedimiento 20): $R_t = 2,45$ min.

EM (ESI): $m/z = 485$ (M-2HCl+H)⁺

Ejemplo 170A

20 Ácido (8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil}-9-etil-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico



Se disuelven 710 mg (1,27 mmol) del compuesto del ejemplo 169A en 15 ml de agua y 6,5 ml (6,5 mmol) de disolución de hidróxido de sodio 1 N y a temperatura ambiente se mezclan con agitación con 834 mg (3,82 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo, disuelto en 5,5 ml de metanol. Tras una hora se finaliza la reacción (control por medio de RP-HPLC analítica, eluyente: acetonitrilo/agua). Mediante goteo de ácido clorhídrico 0,1 N se ajusta el pH = 3. Se extrae tres veces con 20 ml de éster etílico del ácido acético cada vez, se seca con sulfato de sodio y se evapora al vacío hasta obtener un peso constante.

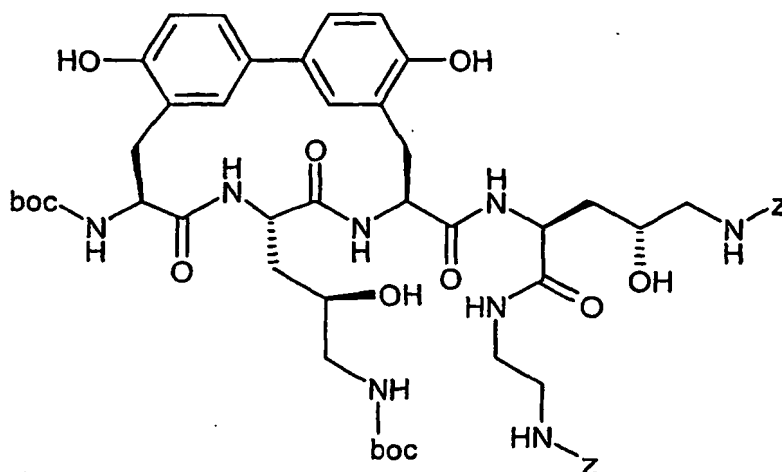
Rendimiento: 770 mg (88% d. t.)

CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,16$ min.

EM (ESI): $m/z = 685$ (M+H)⁺

Ejemplo 171A

(2-[[[(2S,4R)-5-[[[Benciloxi]carbonil]amino]-2-[[[(8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-11-[(2R)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-propil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]-hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil]-amino)-4-hidroxi-pentanoil]amino]etil]carbamato de bencilo



Se disuelven 44 mg (0,07 mmol) de ácido (8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-11-[(2R)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-propil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]-hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico (ejemplo 65A) en 3 ml de DMF y se mezclan con 38,9 mg (0,08 mmol) del compuesto del ejemplo 96A. Se enfría hasta 0°C y se mezcla consecutivamente con 29,8 mg (0,08 mmol) de HATU y 13 mg (0,1 mmol) de diisopropiletilamina. Tras 30 min. a 0°C se deja calentar hasta temperatura ambiente, se añaden 26 mg (0,2 mmol) adicionales de diisopropiletilamina y se agita posteriormente durante la noche. Tras concentrar al vacío se purifica por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 9:1) y a continuación por HPLC preparativa.

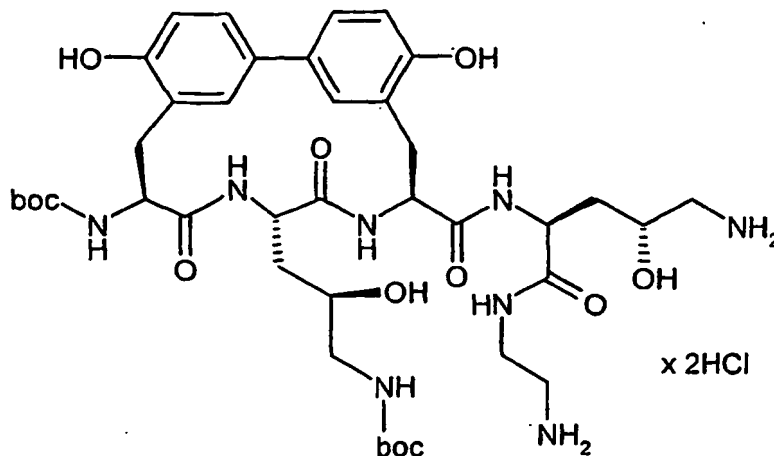
Rendimiento: 14 mg (20% d. t.).

CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,42$ min.

EM (EI): $m/z = 1114$ (M+H)⁺.

Ejemplo 172A

- 5 Diclorhidrato de $\{(2R)-3-[(8S,11S,14S)-8-[[[(1S,3R)-4-amino-1-[(2-aminoetil)amino]carbonil]-3-hidroxi-butil)amino]carbonil]-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-il]-2-hidroxi-propil}-carbamato de *tert*-butilo$



- 10 Se disuelven 23 mg (0,02 mmol) del compuesto del ejemplo 171A en 20 ml de una mezcla de ácido acético glacial/metanol/agua (4/1/1) y se mezclan con 12 mg de paladio en carbón activo (al 10%). Se hidrogena durante 4 h a presión normal y entonces se separa el catalizador por filtración. Se concentra la disolución madre así obtenida al vacío hasta sequedad, se mezcla con 2 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y se concentra de nuevo hasta sequedad. El producto bruto así obtenido se hace reaccionar sin purificación adicional.

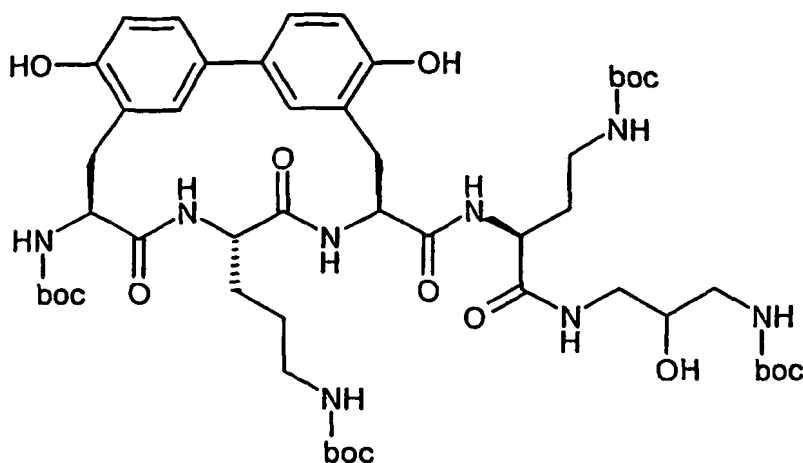
Rendimiento: 16 mg (83% d. t.).

- 15 CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,23$ min.

EM (EI): $m/z = 845$ (M-2HCl+H)⁺.

Ejemplo 173A

- 20 $(3-[(2S)-4-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-2-[(8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]-11-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil}-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil]amino]butanoil]-amino)-2-hidroxi-propil}carbamato de *tert*-butilo$



Se disuelven 36 mg (0,06 mmol) de ácido (8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-11-[3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicoso-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico (ejemplo 29A) y 26 mg (0,07 mmol) de [3-((2S)-2-amino-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butanoil)amino]-2-hidroxi-propil]carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 99A) en 1 ml de DMF, se enfría hasta 0°C, y se mezcla consecutivamente con 18 mg (0,09 mmol) de EDC y 2 mg (0,02 mmol) de HOBT. Se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita posteriormente durante la noche. Se extrae el residuo agitando en agua, se separa el precipitado que se prepara a este respecto por filtración, se seca y se purifica por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 100:7).

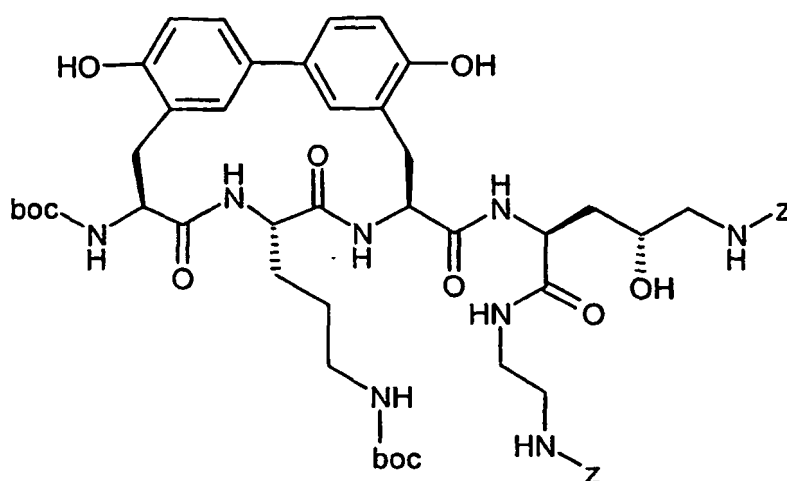
5 Rendimiento: 9 mg (14% d. t.).

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,22$ min.

EM (EI): $m/z = 1029$ (M+H)⁺.

Ejemplo 174A

15 (2-[[[(2S,4R)-5-[(benciloxi)carbonil]amino]-2-[[[(8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-11-[3-[(*tert*-butoxicarbonil)aminopropil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicoso-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil)amino-4-hidroxipentanoil]amino]etil]carbamato de bencilo



20 Se disuelven 30 mg (0,05 mmol) de ácido (8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxicarbonil)aminopropil]-11-[3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicoso-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico (ejemplo 29A) en 1 ml de DMF y se mezclan con 27 mg (0,05 mmol) del compuesto del ejemplo 96A. Se enfría hasta 0°C y se mezcla consecutivamente con 21 mg (0,05 mmol) de HATU y 10 mg (0,07 mmol) de diisopropiletilamina. Tras 30 min. a 0°C se deja calentar hasta temperatura ambiente, se añaden 0,20 mg (0,14 mmol) adicionales de diisopropiletilamina y se agita posteriormente durante la noche. Tras concentrar al vacío

se purifica por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol/disolución de amoníaco concentrada 90:10:1). Tras concentrar las fracciones se extrae el residuo mediante agitación en acetonitrilo, se separa el precipitado por filtración y se seca al vacío.

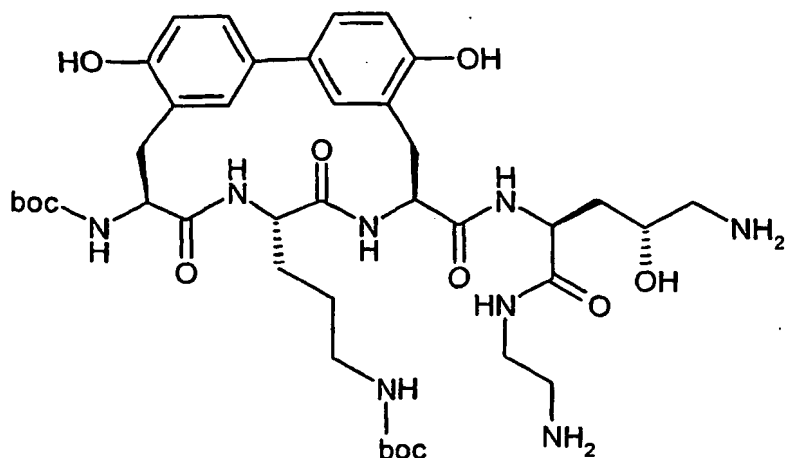
Rendimiento: 16 mg (30% d. t.).

5 CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,52$ min.

EM (EI): $m/z = 1197$ (M+H)⁺.

Ejemplo 175A

10 {3-[(8S,11S,14S)-8-[[[(1S,3R)-4-Amino-1-[(2-aminoetil)amino]carbonil]-3-hidroxi-butil]amino]carbonil]-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-il]propil]carbamato *tert*-butilo



15 Se disuelven 16 mg (0,01 mmol) del compuesto del ejemplo 174A en 10 ml de metanol y se mezclan con 8 mg de paladio en carbón activo (al 10%). Se hidrogena durante 4 h a presión normal y entonces se separa el catalizador por filtración. Se concentra la disolución madre así obtenida al vacío hasta sequedad. El producto bruto así obtenido se hace reaccionar sin purificación adicional.

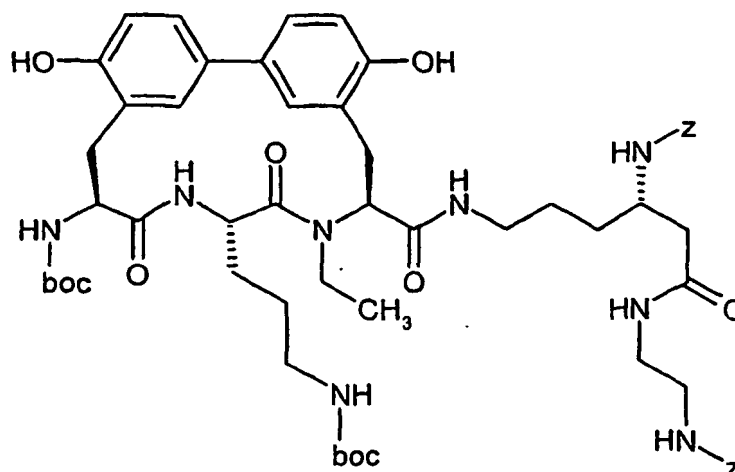
Rendimiento: 10 mg (74% d. t.).

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,18$ min.

EM (EI): $m/z = 829$ (M+M)⁺.

Ejemplo 176A

20 (2-[[[(3S)-3-[[[Benciloxi]carbonil]amino]-6-[[[(8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]-11-{3-[[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil]-9-etil-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil]amino)hexanoil]-amino)etil]carbamato de bencilo



5 Bajo argón se disuelven 30 mg (0,044 mmol) de ácido (8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil}-9-etil-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo-[14.3.1.1.^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxílico (ejemplo 170A) y 80 mg (0,162 mmol) de clorhidrato de ((1S)-4-amino-1-{2-[(2-[(benciloxi)carbonil]amino)etil]amino]-2-oxo-etil}butil)carbamato de bencilo (ejemplo 105A) en 2 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 31,16 mg (0,162 mmol) de EDC y 1,95 mg (0,014 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 3 días a 50°C. Se concentra la disolución al vacío y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa.

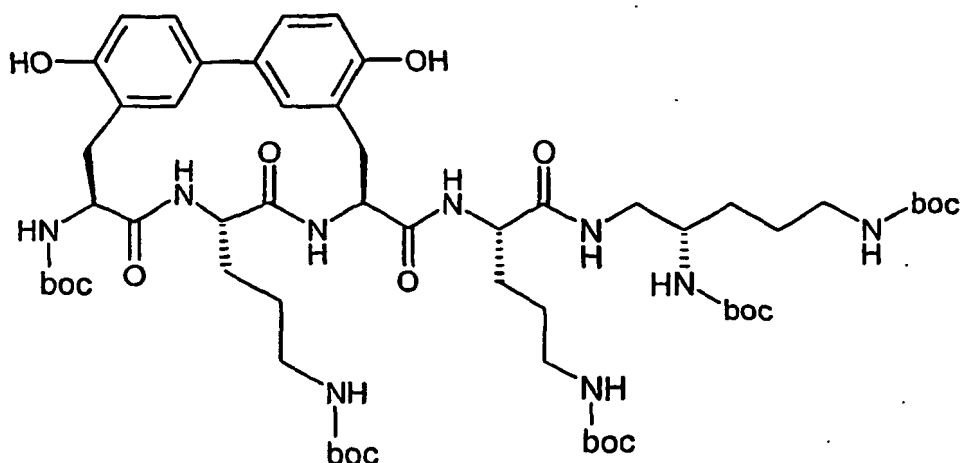
Rendimiento: 14,5 mg (30% d. t.)

10 CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,55$ min.

EM (EI): $m/z = 1123$ (M+H)⁺.

Ejemplo 177A

15 [(4S)-5-((2S)-2,5-bis[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]pentil)amino)-4-(((8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxi-carbonil)amino]-11-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1.^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il)carbonil)amino)-5-oxopentil]carbamato de *tert*-butilo



20 Bajo argón se disuelven 50 mg (0,076 mmol) del compuesto del ejemplo 29A y 53 mg (0,10 mmol) de [(4S)-4-amino-5-((2S)-2,5-bis[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil)amino)-5-oxopentil]carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 120A) en 1,7 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 19 mg (0,10 mmol) de EDC y 3,1 mg (0,023 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se mezcla el residuo con agua. Se separa por filtración con succión el sólido que queda y se purifica mediante HPLC preparativa (Kromasil, eluyente: acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso al 0,2% 5:95 → 95:5).

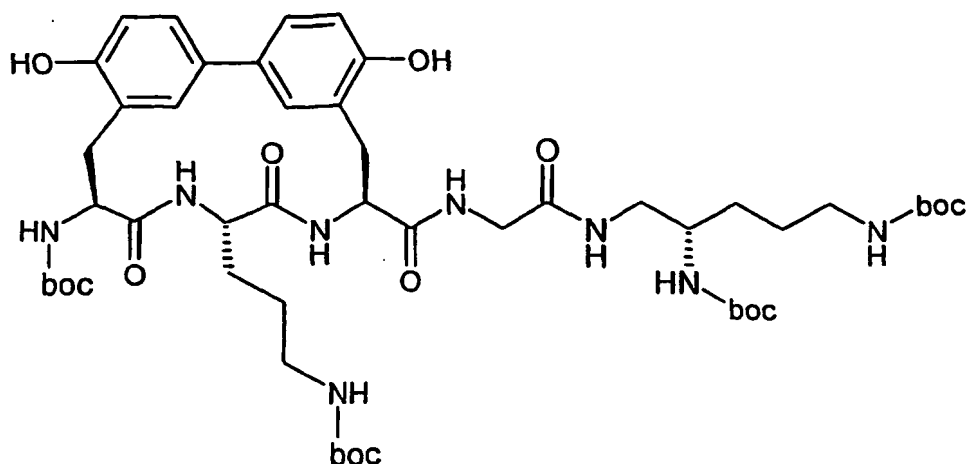
Rendimiento: 40 mg (45% d. t.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,46$ min.

EM (EI): $m/z = 1170$ (M+H)⁺

Ejemplo 178A

5 [(1S)-4-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-1-({[[(8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]-11-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil)amino)acetil]-amino)metil)butil]carbamato de *tert*-butilo



10 Bajo argón se disuelven 43 mg (0,066 mmol) del compuesto del ejemplo 29A y 32 mg (0,085 mmol) de {(4S)-5-[(aminoacetil)amino]-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil]carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 126A) en 1,7 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 16 mg (0,085 mmol) de EDC y 2,7 mg (0,02 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se mezcla el residuo con agua. Se separa por filtración con succión el sólido que queda y se purifica mediante HPLC preparativa (Kromasil, eluyente: acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso al 0,2% 5:95 → 95:5).

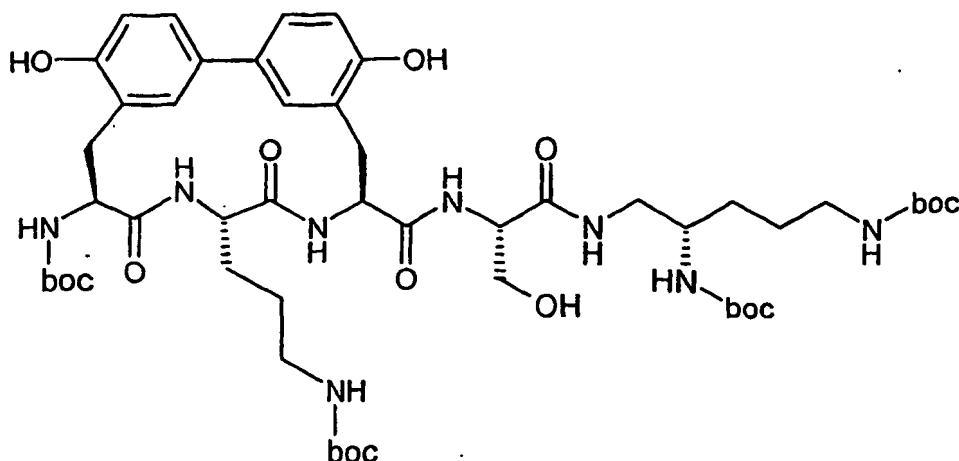
Rendimiento: 11,5 mg (17% d. t.)

15 CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,47$ min.

EM (EI): $m/z = 1013$ (M+H)⁺

Ejemplo 179A

20 [(1S)-4-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-1-({[[(2S)-2-({[[(8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil)amino)-3-hidroxi-propanoil]amino)metil)butil]carbamato de *tert*-butilo



- 5 Bajo argón se disuelven 28 mg (0,042 mmol) del compuesto del ejemplo 29A y 22 mg (0,055 mmol) {(4S)-5-[(2S)-2-amino-3-hidroxiopropanoil]amino}-4-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]pentil}carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 128A) en 1,7 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 11 mg (0,055 mmol) de EDC y 1,7 mg (0,013 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se mezcla el residuo con agua. Se separa por filtración con succión el sólido que queda y se purifica mediante cromatografía (Sephadex LH20, eluyente: metanol/ácido acético (0,25%)).

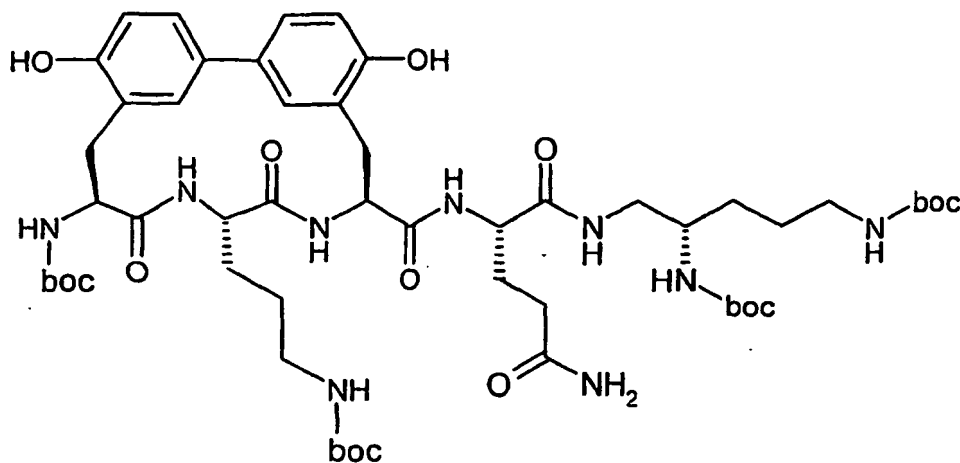
Rendimiento: 18,4 mg (42% d. t.)

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,43$ min.

EM (EI): $m/z = 1043$ (M+H)⁺

10 **Ejemplo 180A**

{(1S)-1-[[[(2S)-5-Amino-2-[[[(8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]-hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil]amino)-5-oxopentanoil]amino]metil]-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butil]carbamato de *tert*-butilo



- 15 Bajo argón se disuelven 27 mg (0,042 mmol) del compuesto del ejemplo 29A y 21 mg (0,047 mmol) de [(1S)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-[[[(2S)-2,5-diamino-5-oxopentanoil]-amino]metil]butil]carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 130A) en 2 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 10 mg (0,053 mmol) de EDC y 1,7 mg (0,013 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se mezcla el residuo con agua. Se separa por filtración con succión el sólido que queda y se purifica mediante cromatografía (Sephadex LH20, eluyente: metanol/ácido acético (0,25%)).

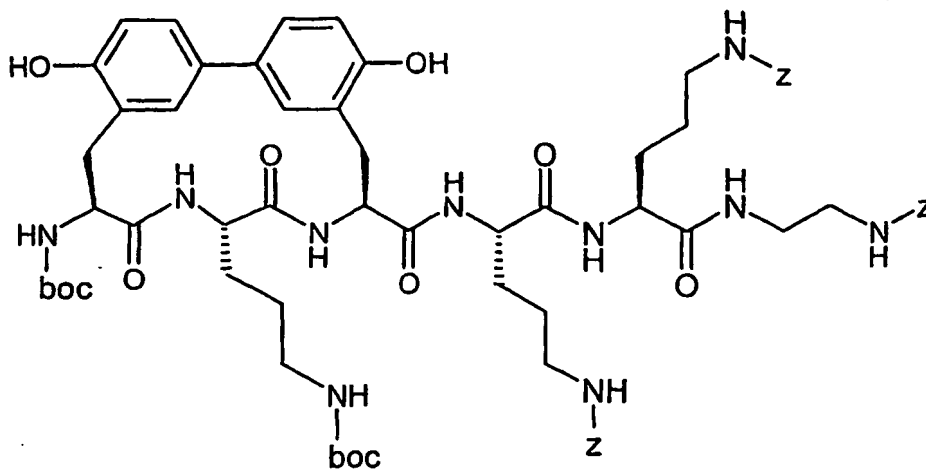
Rendimiento: 16 mg (36% d. t.)

CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,38$ min.

EM (EI): $m/z = 1084$ (M+H)⁺

Ejemplo 181A

- 25 N^5 -[(benciloxi)carbonil]- N^2 -[[[(8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]-hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil]-*L*-ornitil]- N^6 -[(benciloxi)carbonil]-*N*-(2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]etil]-*L*-ornitina)amida



5 Bajo argón se disuelven 40 mg (0,061 mmol) del compuesto del ejemplo 29A y 66 mg (0,091 mmol) de N^5 -[(benciloxi)carbonil]-L-ornitil- N^6 -[(benciloxi)carbonil]-N-(2-[[benciloxi-carbonil]amino]etil)-L-ornitinamida (ejemplo 124A) en 2 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 15 mg (0,079 mmol) de EDC y 2,5 mg (0,018 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se mezcla el residuo con agua. Se separa por filtración con succión el sólido que queda y se purifica mediante HPLC preparativa (eluyente: gradiente acetonitrilo/agua).

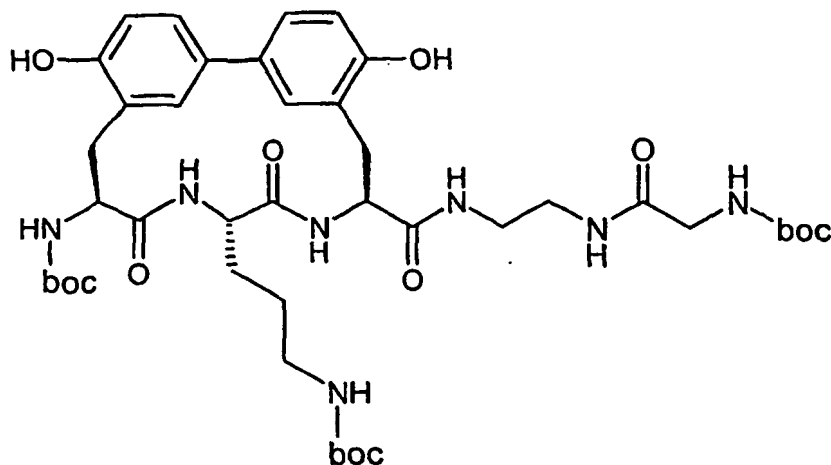
Rendimiento: 25 mg (26% d. t.).

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,73$ min.

10 EM (EI): $m/z = 1330$ (M+H)⁺

Ejemplo 182A

(2-[[2-[[[(8S,11S,14S)-14-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]propil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil]amino]etil]amino]-2-oxoetil]carbamato de *tert*-butilo



15 Bajo argón se disuelven 34 mg (0,052 mmol) del compuesto del ejemplo 29A y 17 mg (0,078 mmol) de {2-[(2-aminoetil)amino]-2-oxoetil]carbamato de *tert*-butilo (Russ. J. Bioorg. Chem. 1994, 20, 397-405) en 2 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 13 mg (0,068 mmol) de EDC y 2,1 mg (0,016 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se mezcla el residuo con agua. Se separa por filtración con succión el sólido que queda y se purifica mediante cromatografía (Sephadex LH20, eluyente: metanol/ácido acético (0,25%)).

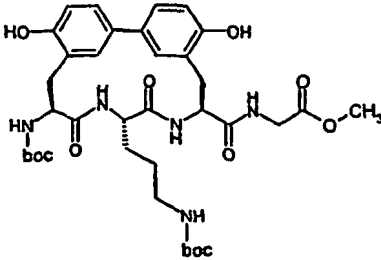
20

Rendimiento: 23 mg (50% d. t.)

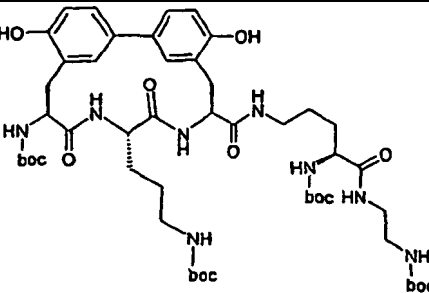
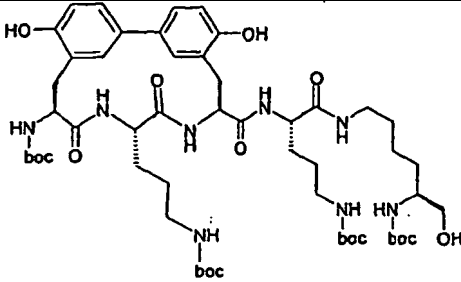
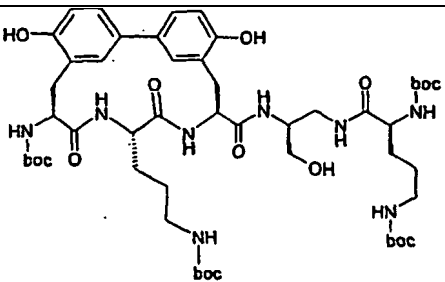
CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,16$ min.

EM (EI): $m/z = 856$ (M+H)⁺

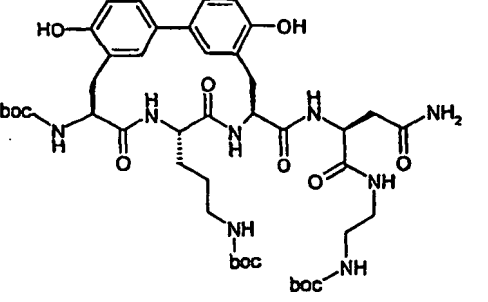
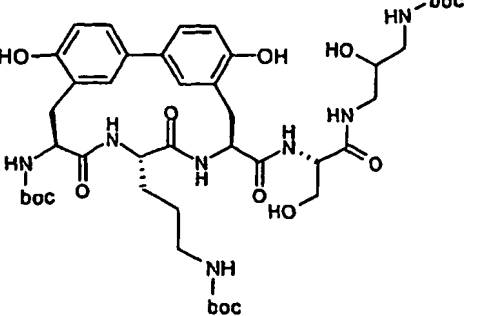
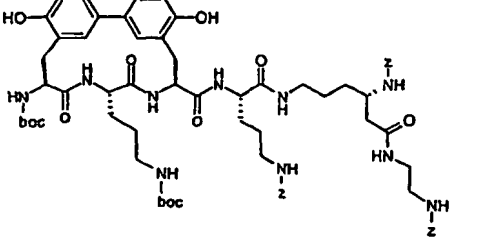
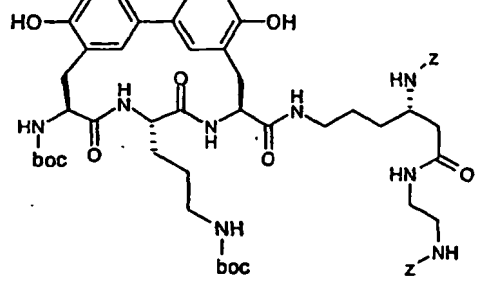
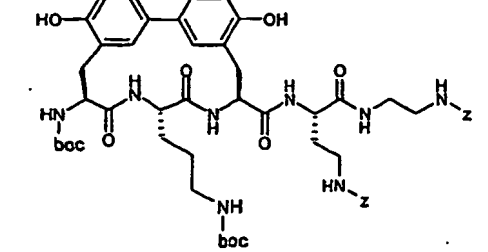
De manera análoga a las indicaciones del ejemplo 166A se preparan los ejemplos 183A a 203A especificados en la siguiente tabla a partir de los correspondientes productos de partida:

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|---------------------------|--|---|
| 183A | 29A y glicinato de metilo |  | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,90$ min. EM (EI): $m/z = 728$ (M+H) ⁺ |

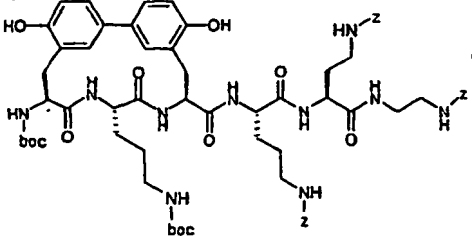
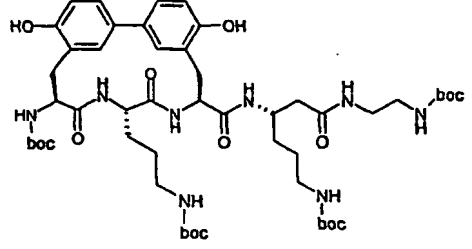
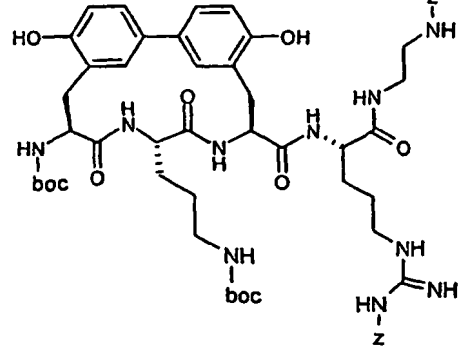
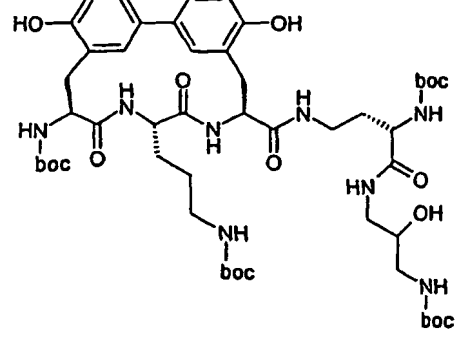
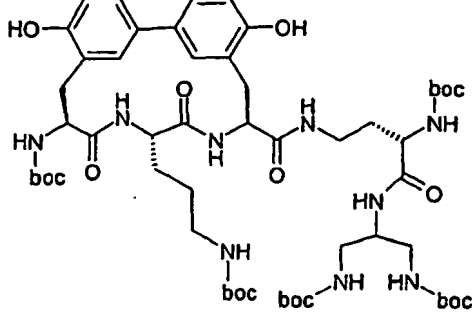
(continuación)

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|--|--|
| 184A | 29A y 143A |  | CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,42$ min. EM (EI): $m/z = 1013$ (M+H) ⁺ |
| 185A | 29A y 144A |  | CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,42$ min. EM (EI): $m/z = 1086$ (M+H) ⁺ |
| 186A | 29A y 145A |  | CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,41$ min. EM (EI): $m/z = 1043$ (M+H) ⁺ |

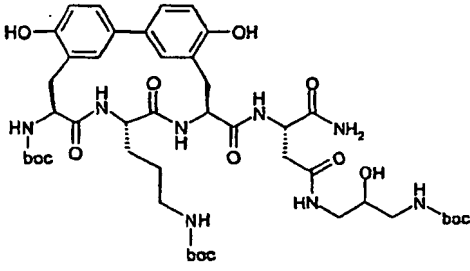
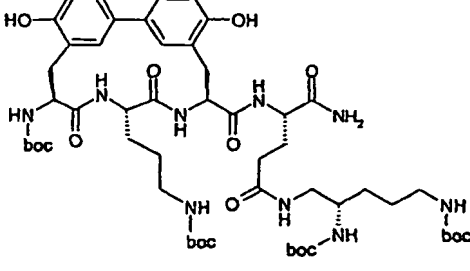
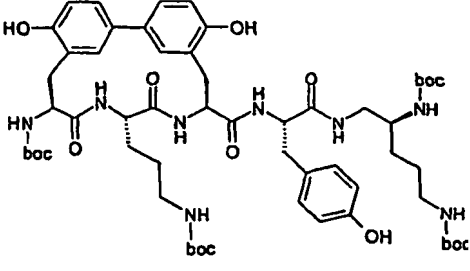
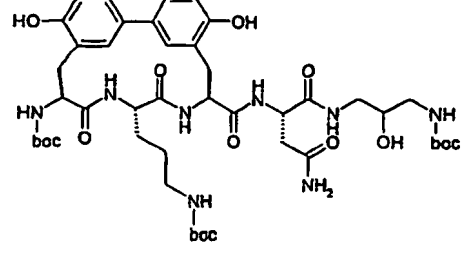
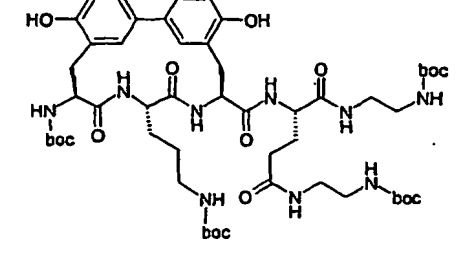
(continuación)

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|--|---|
| 187A | 29A y 146A |  | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,94$ min. EM (EI): $m/z = 913$ (M+H) ⁺ |
| 188A | 29A y 101A |  | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,91$ min. EM (EI): $m/z = 916$ (M+H) ⁺ |
| 189A | 29A y 107A |  | CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,65$ min. EM (EI): $m/z = 1344$ (M+H) ⁺ |
| 190A | 29A y 105A |  | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,35$ min. EM (EI): $m/z = 1095$ (M+H) ⁺ |
| 191A | 29A y 111A |  | CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,53$ min. EM (EI): $m/z = 1067$ (M+H) ⁺ |

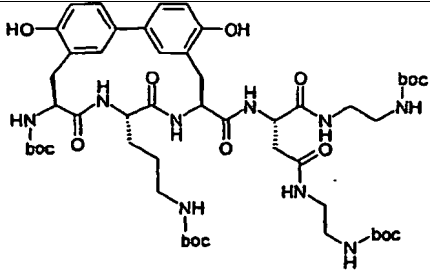
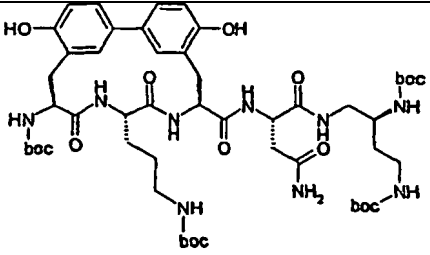
(continuación)

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|--|--|
| 192A | 29A y 113A |  | CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,70$ min. EM (EI): $m/z = 1315$ $(M+H)^+$ |
| 193A | 29A y 115A |  | CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,42$ min. EM (EI): $m/z = 1027$ $(M+H)^+$ |
| 194A | 29A y 103A |  | CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,17$ min. EM (EI): $m/z = 1123$ $(M+H)^+$ |
| 195A | 29A y 155A |  | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,15$ min. EM (EI): $m/z = 1029$ $(M+H)^+$ |
| 196A | 29A y 157A |  | CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,63$ min. EM (EI): $m/z = 1128$ $(M+H)^+$ |

(continuación)

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|--|--|
| 197A | 29A y 149A |  | CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,07$ min. EM (EI): $m/z = 943$ $(M+H)^+$ |
| 198A | 29A y 148A |  | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,17$ min. EM (EI): $m/z = 1084$ $(M+H)^+$ |
| 199A | 29A y 147A |  | CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,54$ min. EM (EI): $m/z = 1119$ $(M+H)^+$ |
| 200A | 29A y 150A |  | CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,11$ min. EM (EI): $m/z = 943$ $(M+H)^+$ |
| 201A | 29A y 151A |  | CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,39$ min. EM (EI): $m/z = 1070$ $(M+H)^+$ |

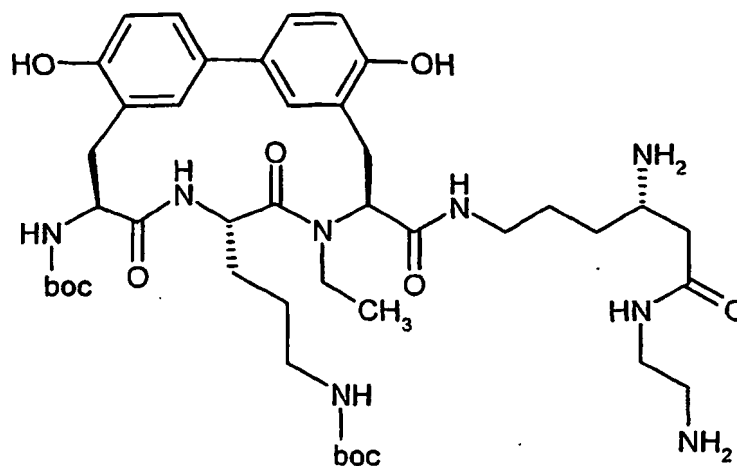
(continuación)

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|--|--|
| 202A | 29A y 152A |  | CL-EM (procedimiento 17): R _t = 2,44 min. EM (EI): m/z = 1056 (M+H) ⁺ |
| 203A | 29A y 153A |  | CL-EM (procedimiento 17): R _t = 2,40 min. EM (EI): m/z = 1056 (M+H) ⁺ |

Ejemplo 204A

{3-[(8S,11S,14S)-8-[[[(4S-4-Amino-6-[(2-aminoetil)amino]-6-oxohexil)amino]carbonil]-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-9-etil-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-il]propil]carbamato de *tert*-butilo

5



Se disuelven 14,5 mg (0,013 mmol) de (2-[[[(3S)-3-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-6-[[[(8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-11-3-[[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil]-9-etil-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil]amino)hexanoil]amino)etil]carbamato de bencilo (ejemplo 176A) en 3 ml de etanol. A esto se le añaden 15 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogenan a continuación durante 15 h a presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas lavada previamente y se evapora en rotavapor el filtrado al vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

10

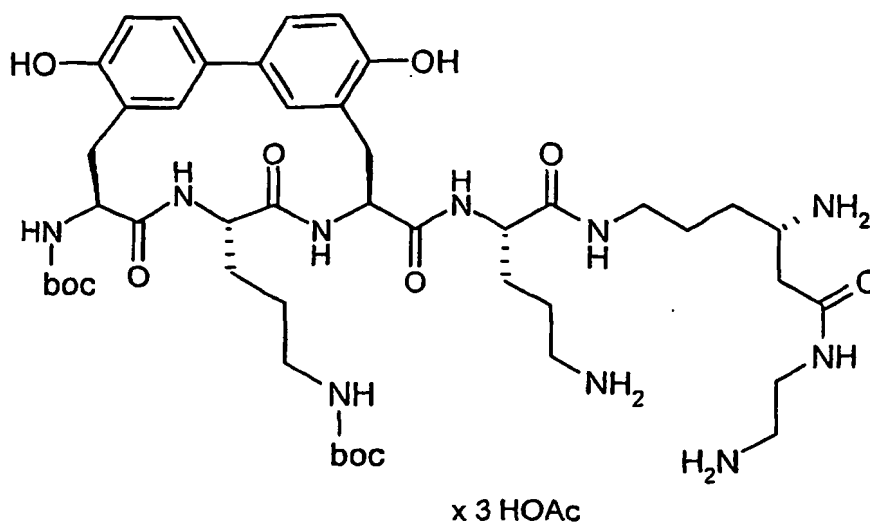
Rendimiento: 8 mg (73% d. t.).

15 CL-EM (procedimiento 19): R_t = 1,59 min.

EM (EI): m/z = 855 (M+H)⁺.

Ejemplo 205A

Tris(hidroacetato) de {3-[(8S,11S,14S)-8-[[[(1S)-4-amino-1-[[[(4S)-4-amino-6-[(2-aminoetil)amino]-6-oxohexil]amino)carbonil]butil]amino)carbonil]-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-il]propil]carbamato de *tert*-butilo



5

Se proporcionan 9 mg (0,007 mmol) de ((1S)-4-[[[(2S)-5-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-2-[[[(8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxi-carbonil)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil]amino)pentanoil]amino)-1-{2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]etil]amino]-2-oxoetil]butil]carbamato de bencilo (ejemplo 189A) en una mezcla de 8 ml de ácido acético/agua/etanol 4:1:1. Para ello se proporciona 1 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogena a continuación durante 15 h a TA y presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas lavada previamente, se lava con etanol y se evapora en rotavapor el filtrado al vacío.

10

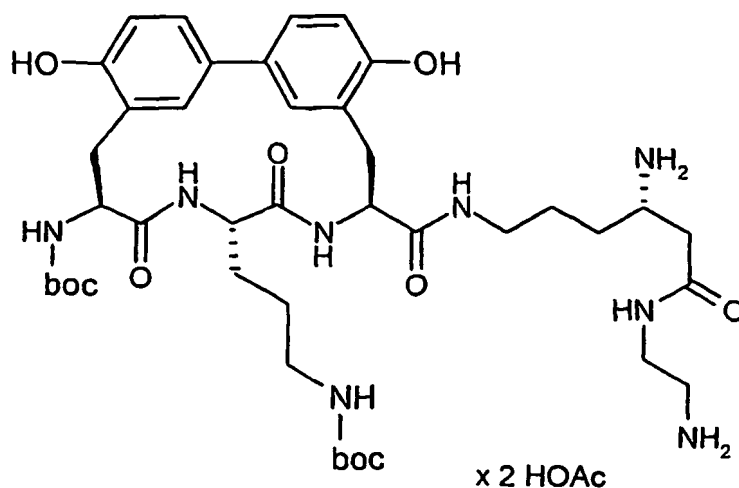
Rendimiento: cuantitativo.

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 1,33$ min.

15 EM (EI): $m/z = 941$ (M-3HOAc+H)⁺

Ejemplo 206A

Bis(hidroacetato) de {3-[(8S,11S,14S)-8-[[[(4S)-4-amino-6-[(2-aminoetil)amino]-6-oxohexil]amino)-carbonil]-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-il]propil]carbamato de *tert*-butilo



20

- 5 Se proporcionan 12 mg (0,011 mmol) de (2-[[[(3S)-3-[[[benziloxi]carbonil]amino]-6-[[[(8S,11S,14S)-14-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]-11-[[3-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]propil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil]amino)hexanoil]amino)etil]carbamato de bencilo (ejemplo 190A) en una mezcla de 3 ml de ácido acético/agua/etanol 4:1:1. A esto se le añaden 1,5 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogenan a continuación durante 15 h a TA y presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas lavada previamente, se lava con etanol y se evapora en rotavapor el filtrado al vacío.

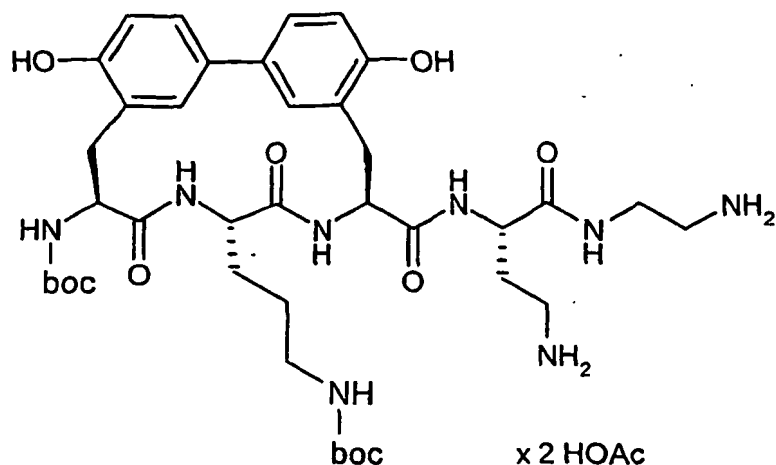
Rendimiento: cuantitativo.

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 1,48$ min.

- 10 EM (EI): $m/z = 827$ (M-2HOAc+H⁺)

Ejemplo 207A

Bis(hidroacetato) de {3-[(8S,11S,14S)-8-[[[(1S)-3-amino-1-[[[2-aminoetil]amino]carbonil]propil]amino]-carbonil]-14-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo-[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-il]propil]carbamato de *tert*-butilo



- 15 Se proporcionan 29 mg (0,027 mmol) de (2-[[[(2S)-4-[[[benziloxi]carbonil]amino]-2-[[[(8S,11S,14S)-14-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]-11-[[3-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]propil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil]amino)butanoil]amino)etil]carbamato de bencilo (ejemplo 191A) en una mezcla de 8 ml de ácido acético/agua/etanol 4:1:1. A esto se le añaden 2,5 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogenan a continuación durante 15 h a TA y presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas lavada previamente, se lava con etanol y se evapora en rotavapor el filtrado al vacío.

Rendimiento: 16 mg (74% d. t.)

CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 1,48$ min.

- 25 EM (EI): $m/z = 799$ (M-2HOAc+H⁺)

Ejemplo 208A

Tris(hidroacetato) de {3-[(8S,11S,14S)-8-[[[(1S)-4-amino-1-[[[(1S)-3-amino-1-[[[2-aminoetil]amino]carbonil]propil]amino]carbonil]butil]amino]carbonil]-14-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-il]propil]carbamato de *tert*-butilo

- (ejemplo 194A) en una mezcla de 5 ml de ácido acético/agua/etanol 4:1:1. Para ello se proporciona 1 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogena a continuación durante 15 h a TA y presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas lavada previamente, se lava con etanol y se evapora en rotavapor el filtrado al vacío. El producto objetivo se purifica mediante HPLC preparativa (Kromasil, eluyente acetónitrilo/ácido trifluoroacético acuoso al 0,2% 5:95→95:5) y se convierte en el di(hidrotrifluoroacetato).

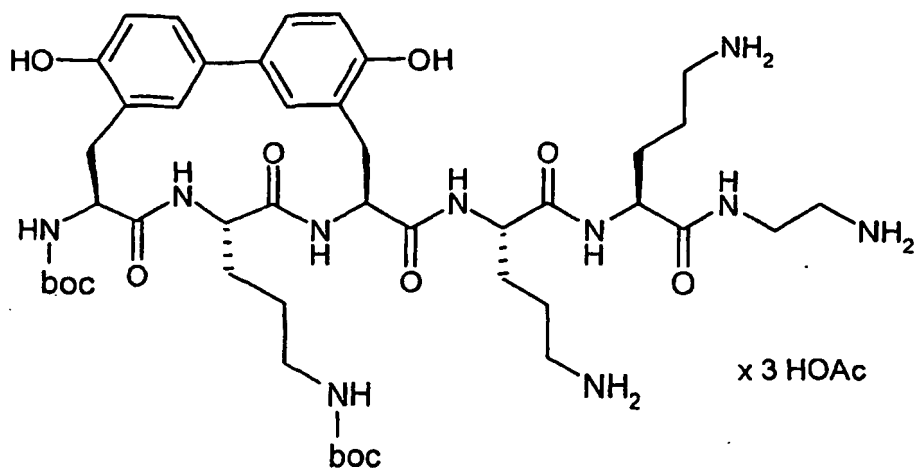
Rendimiento: 5,3 mg (41% d. Th)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,19$ min.

EM (EI): $m/z = 855$ (M-2TFA+H)⁺

Ejemplo 210A

- 10 Tris(hidroacetato) de *N*²-{[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil}-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil}-*L*-ornitil-*N*-(2-aminoetil)-*L*-ornitinamida



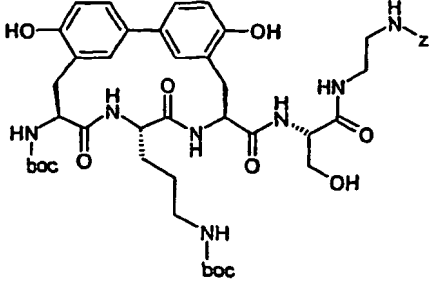
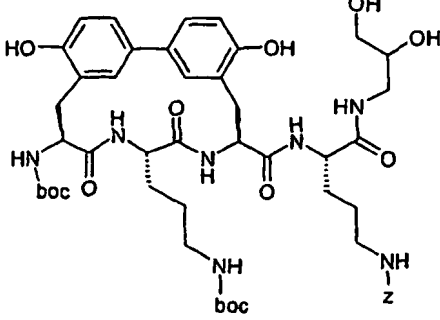
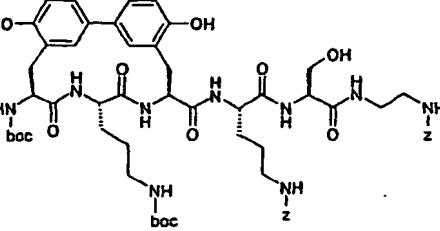
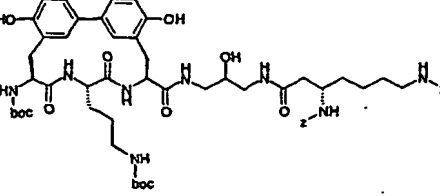
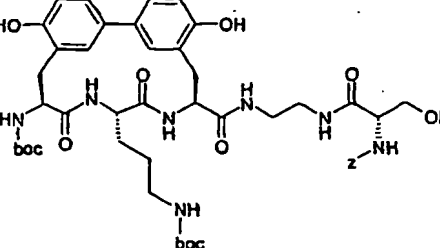
- 15 Se proporcionan 25 mg (0,02 mmol) del compuesto del ejemplo 181A en una mezcla de 8 ml de ácido acético/agua/etanol 4:1:1. A esto se le añaden 3 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogenan a continuación durante 48 h a TA y presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas lavada previamente, se lava con etanol y se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 8,5 mg (41% d. Th)

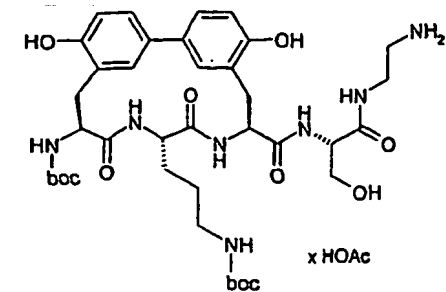
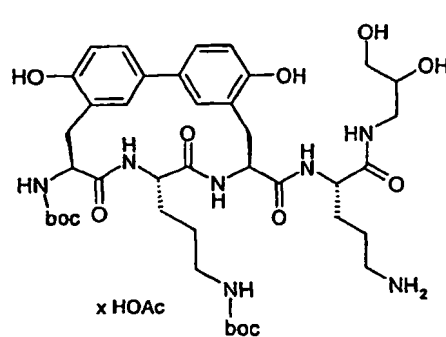
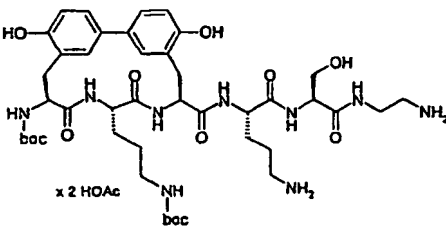
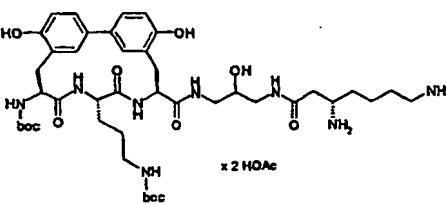
CL-EM (procedimiento 20): $R_t = 2,63$ min.

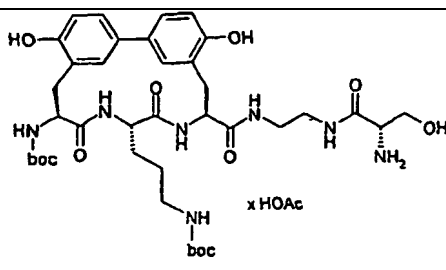
- 20 EM (EI): $m/z = 927$ (M-3HOAc+H)⁺

De manera análoga a las indicaciones del ejemplo 166A se preparan los ejemplos 211A a 215A especificados en la siguiente tabla a partir de los correspondientes productos de partida.

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|--|--|
| 211A | 29A y 159A |  | CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,21$ min. EM (EI): $m/z = 920 (M+H)^+$ |
| 212A | 29A y 109A |  | CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,17$ min. EM (EI): $m/z = 978 (M+H)^+$ |
| 213A | 29A y 165A |  | CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,42$ min. EM (EI): $m/z = 1168 (M+H)^+$ |
| 214A | 29A y 161A |  | CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,48$ min. EM (EI): $m/z = 1139 (M+H)^+$ |
| 215A | 29A y 163A |  | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,98$ min. EM (EI): $m/z = 920 (M+H)^+$ |

De manera análoga a las indicaciones del ejemplo 205A se preparan los ejemplos 216A a 220A especificados en la siguiente tabla a partir de los correspondientes productos de partida.

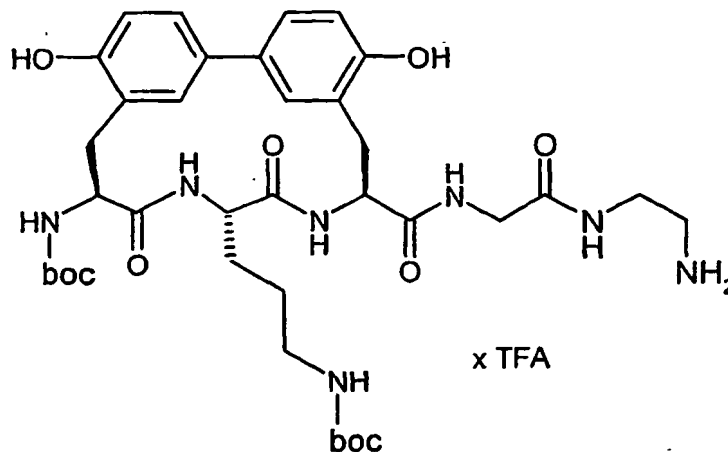
| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|--|---|
| 216A | 211A |  <p style="text-align: center;">x HOAc</p> | <p>CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 1,69$ min.</p> <p>EM (EI): $m/z = 786$</p> <p>(M-HOAc+H)⁺</p> |
| 217A | 212A |  <p style="text-align: center;">x HOAc</p> | <p>CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 1,62$ min.</p> <p>EM (EI): $m/z = 844$</p> <p>(M-HOAc+H)⁺</p> |
| 218A | 213A |  <p style="text-align: center;">x 2 HOAc</p> | <p>CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 1,48$ min.</p> <p>EM (EI): $m/z = 899$</p> <p>(M-2HOAc+H)⁺</p> |
| 219A | 214A |  <p style="text-align: center;">x 2 HOAc</p> | <p>CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 1,30$ min.</p> <p>EM(EI): $m/z = 869$</p> <p>(M-2HOAc-H)⁻</p> |

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|--|---|
| 220A | 215A |  | CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 1,69$ min. EM (EI): $m/z = 786$ $(M-HOAc+H)^+$ |

(continuación)

Ejemplo 221A

- 5 Hidrotrifluoroacetato de {3-[(8S,11S,14S)-8-[[2-[(2-aminoetil)amino]-2-oxoetil]amino]carbonil]-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-il]propil}carbamato de *tert*-butilo



- 10 Se disuelven 45 mg (0,057 mmol) del compuesto del ejemplo 183A en 1 ml de etano-1,2-diamina y tras la adición de 0,75 mg de cianuro de potasio se agita durante 12 h a TA. A continuación se diluye con 15 ml de agua y se extrae una vez con éster etílico del ácido acético. Se lava la fase orgánica con agua, se evaporan las fases acuosas combinadas al vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo con RP-HPLC. (Kromasil 100C18, eluyente acetonitrilo/ácido trifluoroacético (0,2%) 5:95 a 95:5).

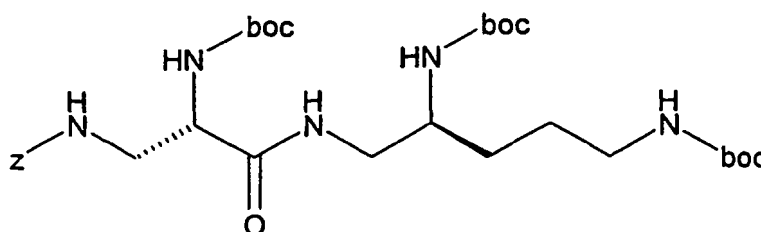
Rendimiento: 6,4 mg (15% d. t.)

CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 1,69$ min.

- 15 EM (EI): $m/z = 756$ (M-TFA+H)⁺

Ejemplo 222A

[(2S)-3-(((2S)-2,5-bis[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]pentil)amino)-3-oxopropano-1,2-dil]bis-carbamato de bencil-*tert*-butilo



5 Bajo argón se disuelven 0,208 g (0,40 mmol) de 3-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-alanina - *N*-ciclohexilciclohexanamina (1:1), 126 mg (0,40 mmol) de {(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil]carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 86A) y 0,21 ml de trietilamina (1,48 mmol) en 5 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 130 mg (0,68 mmol) de EDC y 18 mg (0,13 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se suspende el residuo con éster etílico del ácido acético. Se lava la fase orgánica consecutivamente con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío. Se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa (Kromasil, eluyente acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso al 0,25% 5:95 → 95:5).

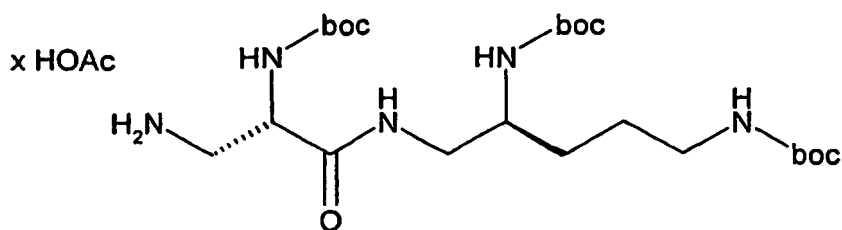
10 Rendimiento: 88 mg (35% d. t.)

CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,65$ min.

EM (EI): $m/z = 638$ (M+H)⁺

Ejemplo 223A

15 Hidroacetato de {(4*S*)-5-[(2*S*)-3-amino-2-(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanoil]amino}-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil]carbamato de *tert*-butilo



20 Se disuelven 110 mg (0,172 mmol) de [(2*S*)-3-[(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]pentil]amino]-3-oxopropan-1,2-diil]biscarbamato de bencil-*tert*-butilo (ejemplo 222A) en 25 ml de una mezcla de ácido acético glacial/agua (4:1). A esto se le añaden 20 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogenan a continuación durante 15 h a presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas lavada previamente y se evapora en rotavapor el filtrado al vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

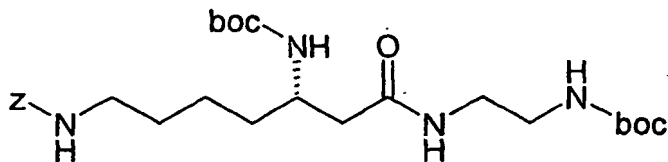
Rendimiento: 85 mg (93% d. t.)

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 1,67$ min.

EM (EI): $m/z = 503$ (M-HOAc+H)⁺

25 Ejemplo 224A

Bencil[(5*S*)-5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-7-[(2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil)amino]-7-oxoheptil]carbamato



30 Bajo argón se disuelven 1 g (2,54 mmol) de ácido (3*S*)-7-[(benciloxi)carbonil]amino]-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]heptanoico, 406 mg (2,54 mmol) de (2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo y 0,96 ml de trietilamina (6,85 mmol) en 20 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 826 mg (4,3 mmol) de EDC y 113 mg (0,84 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se suspende el residuo con éster etílico del ácido acético. Se lava la fase orgánica consecutivamente con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El sólido que queda se seca a alto vacío.

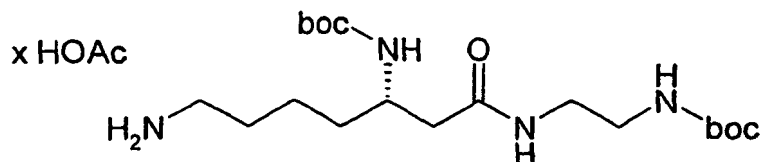
35 Rendimiento: cuantitativo.

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,21$ min.

EM (EI): $m/z = 537 (M+H)^+$

Ejemplo 225A

Hidroacetato de ((1S)-5-amino-1-{2-[(2-[(benciloxi)carbonil]amino)etil]amino}-2-oxoetil)pentil)-carbamato de *tert*-butilo



5 Se disuelven 1,3 g (2,42 mmol) de [(5S)-5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-7-({2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil)amino)-7-oxoheptil]carbamato de bencilo (ejemplo 224A) en 100 ml de una mezcla de ácido acético glacial/agua (4:1). A esto se le añaden 70 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogenan a continuación durante 15 h a presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas lavada previamente y se evapora en rotavapor el filtrado al vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

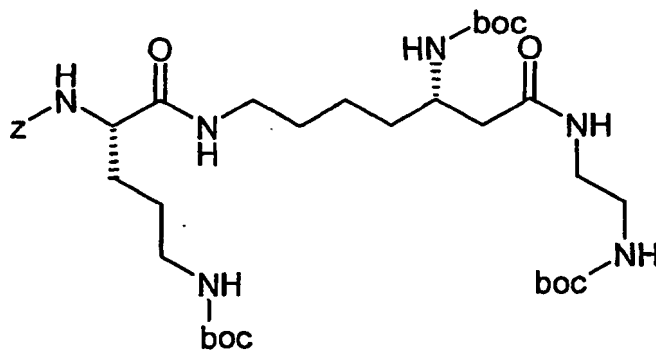
Rendimiento: cuantitativo.

CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 1,35$ min.

EM (EI): $m/z = 403 (M-HOAc+H)^+$

Ejemplo 226A

15 ((1S,8S)-8-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil}-17,17-dimetil-2,10,15-trioxo-16-oxa-3,11,14-triazaoctadec-1-il)carbamato de bencilo



20 Bajo argón se disuelven 0,397 g (1,08 mmol) de N^2 -[(benciloxi)carbonil]- N^5 -(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-ornitina, 0,500 g (1,08 mmol) de ((1S)-5-amino-1-{2-[(2-[(benciloxi)carbonil]amino)etil]amino}-2-oxoetil)pentil)carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 225A) y 0,56 ml de trietilamina (4,0 mmol) en 10 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 352 mg (1,84 mmol) de EDC y 48,2 mg (0,36 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se suspende el residuo con éster etílico del ácido acético. Se lava la fase orgánica consecutivamente con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El sólido que queda se purifica por HPLC preparativa (Kromasil, eluyente acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso al 0,25% 5:95 → 95:5).

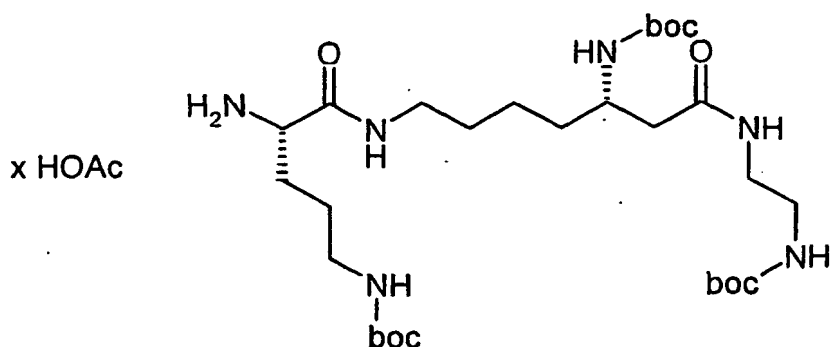
Rendimiento: 290 mg (36% d. t.)

CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,30$ min.

EM (EI): $m/z = 751 (M+H)^+$

Ejemplo 227A

30 Hidroacetato de {(4S,11S)-4-amino-11-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-20,20-dimetil-5,13,18-trioxo-19-oxa-6,14,17-triazahenicos-1-il}carbamato de *tert*-butilo



Se disuelven 290 mg (0,390 mmol) de ((1*S*,8*S*)-8-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil}-17,17-dimetil-2,10,15-trioxo-16-oxa-3,11,14-triazaoctadec-1-il)-carbamato de bencilo (ejemplo 226A) en 10 ml de una mezcla de ácido acético glacial/agua 4/1. A esto se le añaden 75 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y a continuación se hidrogena durante 15 h a presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de un filtro Millipore y se concentra el filtrado y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

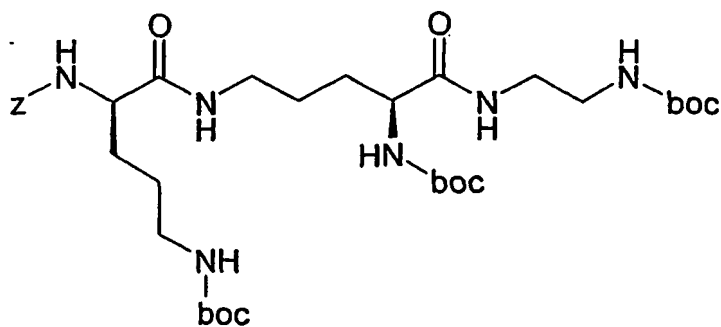
Rendimiento: cuantitativo.

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 1,72$ min.

10 EM (EI): $m/z = 617$ (M-HOAc+H)⁺

Ejemplo 228A

N^5 -[N^2 -[(benciloxi)carbonil]- N^5 -(*tert*-butoxicarbonil)-D-ornitil]- N^2 -(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-(2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil)-L-ornitinamida



15 Bajo argón se disuelven 286 mg (0,78 mmol) de N^2 -[(benciloxi)carbonil]- N^5 -(*tert*-butoxicarbonil)-D-ornitina y 439 mg (1,17 mmol) del compuesto del ejemplo 143A en 16 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 255 mg (1,33 mmol) de EDC y 106 mg (0,78 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 48 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se suspende el residuo en diclorometano y se lava con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, ácido clorhídrico 0,1 N y agua. Se concentran las fases orgánicas combinadas al vacío y se hace reaccionar posteriormente el sólido así obtenido sin purificación.

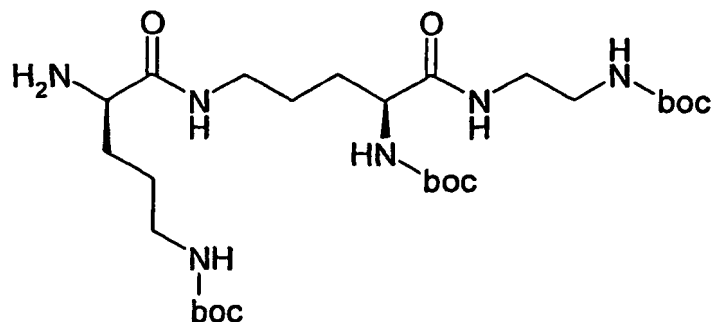
Rendimiento: 0,58 g (cuantitativo)

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,59$ min.

EM (EI): $m/z = 723$ (M+H)⁺

Ejemplo 229A

25 N^5 -[N^5 -(*tert*-butoxicarbonil)D-ornitil]- N^2 -(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-(2-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]etil)-L-ornitinamida



Se disuelven 0,58 g (0,80 mmol) del compuesto del ejemplo 228A en 27 ml de etanol y se mezclan con 0,06 g (0,06 mmol) de Pd/C. Se hidrogena durante 12 h a presión normal, se filtra a través de Celite y se concentra el filtrado al vacío. Se hace reaccionar adicionalmente el sólido así obtenido sin purificación.

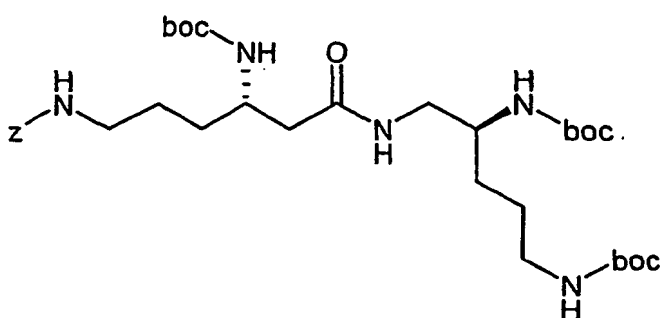
5 Rendimiento: 0,47 g (97% d. t.)

CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 1,61$ min.

EM (EI): $m/z = 589$ (M+H)⁺

Ejemplo 230A

10 {(4S)-6-((2S)-2,5-bis[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]pentil)amino)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-oxohexil}carbamato de bencilo



15 Bajo argón se disuelven 0,1 g (0,263 mmol) de ácido (3S)-6-[[benciloxi]carbonil]amino]-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]hexanoico (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 1477-1482) y 0,108 g (0,342 mmol) de {(4S)-5-amino-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil}carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 86A) en 6 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 0,066 g (0,342 mmol) de EDC y 0,011 g (0,079 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se suspende el residuo con éster etílico del ácido acético. Se lava la fase orgánica consecutivamente con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

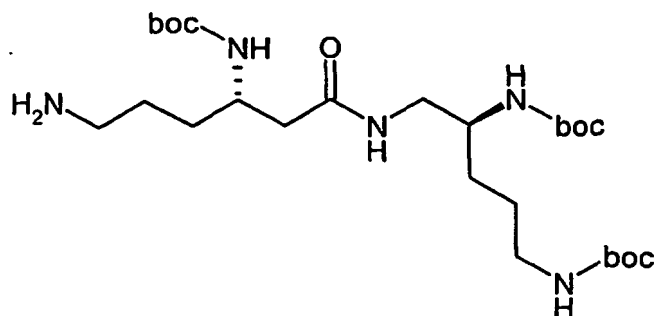
20 Rendimiento: 0,127 g (71% d. t.)

CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,36$ min.

EM (EI): $m/z = 680$ (M+H)⁺

Ejemplo 231A

{(1S)-4-Amino-1-[2-((2S)-2,5-bis[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil)amino)-2-oxoetil]butil}carbamato de *tert*-butilo



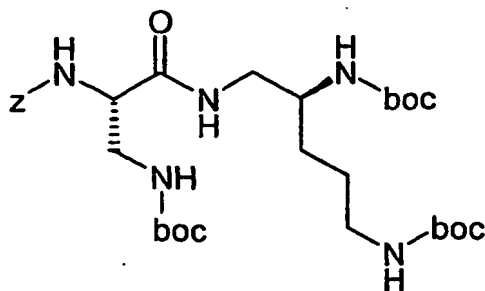
A una mezcla de 0,127 g (0,19 mmol) del compuesto del ejemplo 230A en 10 ml de etanol se proporcionan 20 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogenan a continuación durante 12 h a presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, se concentra el filtrado al vacío y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: cuantitativo.

EM (EI): $m/z = 546 (M+H)^+$

Ejemplo 232A

[(2S)-3-(((2S)-2,5-bis[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]pentil)amino)-3-oxopropan-1,2-diil]bis-carbamato de bencil-*tert*-butilo



Bajo argón se disuelven 0,127 g (0,37 mmol) de *N*-[(benciloxi)carbonil]-3-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]-*L*-alanina y 0,193 g (0,49 mmol) de {(4S)-5-amino-4-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]pentil}carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 86A) en 6 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 0,093 g (0,49 mmol) de EDC y 0,015 g (0,11 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se suspende el residuo con éster etílico del ácido acético. Se lava la fase orgánica consecutivamente con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El sólido que queda se purifica por HPLC preparativa (Kromasil, eluyente acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso al 0,25% 5:95 → 95:5).

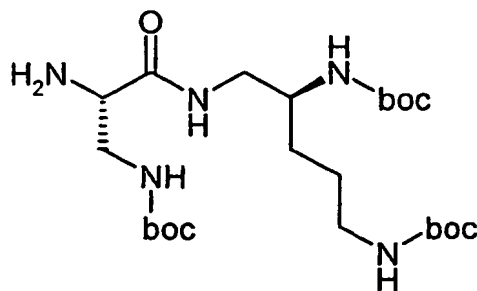
Rendimiento: 0,126 g (53% d. t.)

CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,65$ min.

EM (EI): $m/z = 638 (M+H)^+$

Ejemplo 233A

[(2S)-2-Amino-3-(((2S)-2,5-bis[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil)amino)-3-oxopropil]carbamato de *tert*-butilo



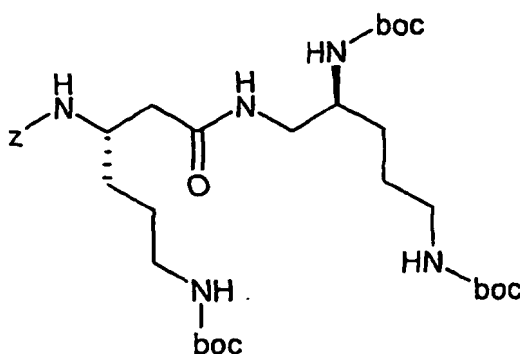
5 A una mezcla de 0,122 g (0,19 mmol) del compuesto del ejemplo 232A en 50 ml de etanol se proporcionan 20 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogenan a continuación durante 4 h a presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, se concentra el filtrado al vacío y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: cuantitativo.

EM (EI): $m/z = 504 (M+H)^+$

Ejemplo 234A

10 1-{(1S)-1-[2-{(2S)-2,5-bis[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]pentil]amino)-2-oxoetil]-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butil]carbamato



15 Bajo argón se disuelven 0,1 g (0,26 mmol) de ácido (3S)-3-[(benciloxi)carbonil]amino-6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]hexanoico (J. Med. Chem. 2002, 45, 4246-4253) y 0,11 g (0,34 mmol) de {(4S)-5-amino-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil]carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 86A) en 6 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 0,065 g (0,34 mmol) de EDC y 0,011 g (0,079 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se suspende el residuo con éster etílico del ácido acético. Se lava la fase orgánica consecutivamente con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

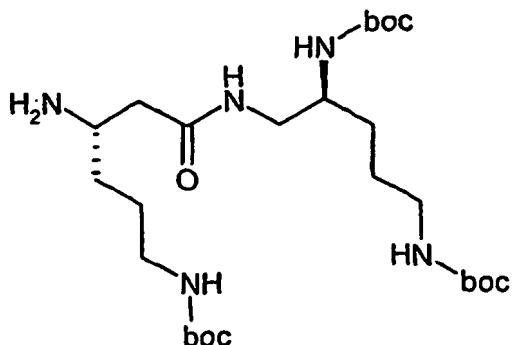
20 Rendimiento: 0,146 g (82% d. t.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,5$ min.

EM (EI): $m/z = 680 (M+H)^+$

Ejemplo 235A

[(4S)-4-Amino-6-{(2S)-2,5-bis[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil]amino)-6-oxohexil]carbamato de *tert*-butilo



5

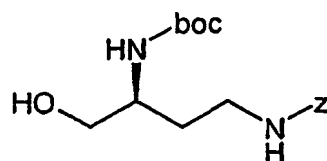
A una mezcla de 0,146 g (0,22 mmol) del compuesto del ejemplo 234A en 10 ml de etanol se proporcionan 22 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogenan a continuación durante 12 h a presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, se concentra el filtrado al vacío y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: cuantitativo.

EM (EI): $m/z = 546 (M+H)^+$

Ejemplo 236A

{{(3S)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-4-hidroxitil}carbamato de bencilo



10

La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 83A a partir de 300 mg (0,85 mmol) de ácido (2S)-4-[[[(benciloxi)-carbonil]amino]-2-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]butanoico en 10 ml de tetrahidrofurano con 86 mg (0,85 mmol) de 4-metilmorfolina, 92 mg (0,85 mmol) de éster etílico del ácido clorofórmico y 1,7 ml (1,70 mmol) de una disolución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano. El producto se hace reaccionar sin purificación adicional.

15

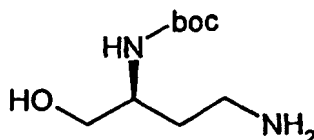
Rendimiento: 238 mg (82% d. t.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,83$ min.

EM (EI): $m/z = 339 (M+H)^+$

Ejemplo 237A

20 *tert*-Butil[(1S)-3-amino-1-(hidroximetil)propil]carbamato



25

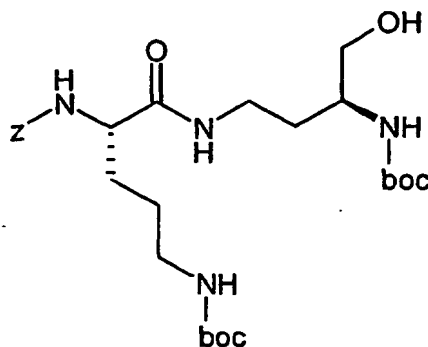
La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 81A a partir de 237 mg (0,7 mmol) de {{(3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxitil}carbamato de bencilo (ejemplo 236A) en 50 ml de etanol con la adición de 23 mg de paladio en carbón activo (al 10%).

Rendimiento: 177 mg (cuantitativo)

EM (ESI): $m/z = 205 (M+H)^+$.

Ejemplo 238A

{(1S)-4-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-1-[[{(3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxi-butil]amino)carbonil]butil]carbamato de bencilo



- 5 Bajo argón se disuelven 0,082 g (0,22 mmol) de N^2 -[(benciloxi)carbonil]- N^5 -(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-ornitina y 0,059 g (0,29 mmol) de {(3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxi-butil]carbamato de bencilo (ejemplo 237A) en 6 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 0,056 g (0,29 mmol) de EDC y 0,009 g (0,067 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se suspende el residuo con éster etílico del ácido acético. Se lava la fase orgánica consecutivamente con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.
- 10

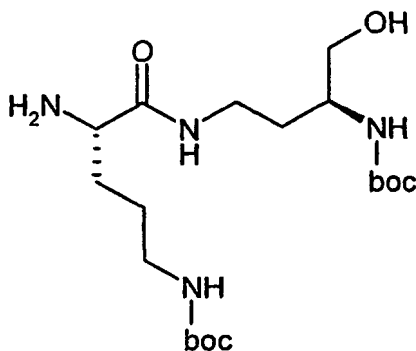
Rendimiento: 0,088 g, (72% d. t.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,04$ min.

EM (EI): $m/z = 553$ (M+H)⁺

15 **Ejemplo 239A**

N^5 -(*tert*-Butoxicarbonil)-*N*-{[(3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxi-butil]-*L*-ornitina}amida



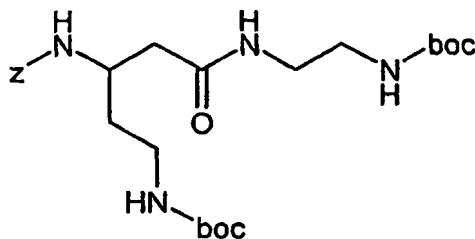
- A una mezcla de 0,088 g (0,16 mmol) del compuesto del ejemplo 238A en 10 ml de etanol se proporcionan 17 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogenan a continuación durante 12 h a presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, se concentra el filtrado al vacío y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.
- 20

Rendimiento: 0,064 g (96% d. t.)

EM (EI): $m/z = 419$ (M+H)⁺

Ejemplo 240A

- 25 [5-({2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]etil]amino)-5-oxopentano-1,3-diiil]-biscarbamato de bencil-*tert*-butilo



5 Bajo argón se disuelven 0,20 g (0,55 mmol) de ácido 3-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentanoico (Bioorg. Chem. Med. Lett. 2003, 13, 241-246) y 0,114 g (0,71 mmol) de (2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo en 6 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 0,136 g (0,71 mmol) de EDC y 0,022 g (0,164 mmol) de HOBT. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se suspende el residuo con éster etílico del ácido acético. Se lava la fase orgánica con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El sólido que queda se purifica por HPLC preparativa (Kromasil, eluyente acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso al 0,25% 5:95 → 95:5).

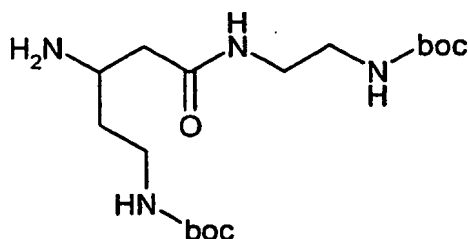
10 Rendimiento: 0,074 g (27% d. t.)

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,37$ min.

EM (EI): $m/z = 509$ (M+H)⁺

Ejemplo 241A

[3-Amino-5-({2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}amino)-5-oxopentil]carbamato de *tert*-butilo



15

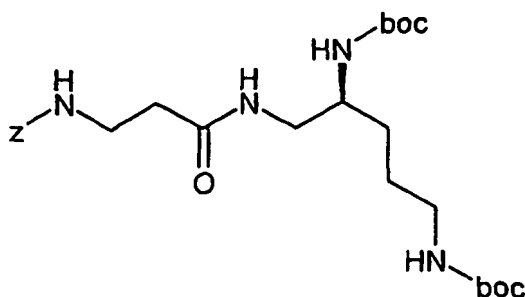
A una mezcla de 0,074 g (0,15 mmol) del compuesto del ejemplo 240A en 10 ml de etanol se proporcionan 15 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogenan a continuación durante 12 h a presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, se concentra el filtrado al vacío y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

20 Rendimiento: 0,050 g (92% d. t.)

EM (EI): $m/z = 375$ (M+H)⁺

Ejemplo 242A

[3-(((2*S*-2,5-bis[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]pentil)amino)-3-oxopropil]carbamato de bencilo



5 Bajo argón se disuelven 0,10 g (0,45 mmol) de *N*[(benciloxi)carbonil]-beta-alanina y 0,185 g (0,58 mmol) de {(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil}carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 86A) en 6 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 0,112 g (0,58 mmol) de EDC y 0,018 g (0,134 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se suspende el residuo con éster etílico del ácido acético. Se lava la fase orgánica consecutivamente con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

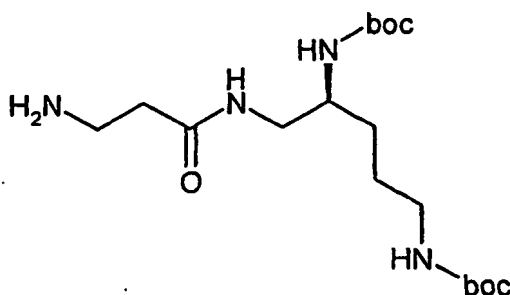
Rendimiento: 0,215 g (92% d. t.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,19$ min.

10 EM (EI): $m/z = 523$ (M+H)⁺

Ejemplo 243A

{(4*S*)-5-[(3-Aminopropanoil)amino]-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil}carbamato de *tert*-butilo



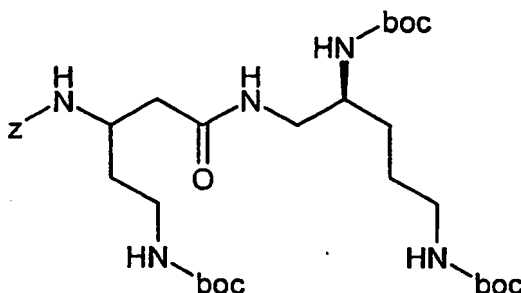
15 A una mezcla de 0,215 g (0,41 mmol) del compuesto del ejemplo 242A en 10 ml de etanol se proporcionan 40 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogenan a continuación durante 12 h a presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, se concentra el filtrado al vacío y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: 0,160 g (cuantitativo)

EM (EI): $m/z = 389$ (M+H)⁺

Ejemplo 244A

[5-{(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]pentil}amino]-5-oxopentano-1,3-diil]biscarbamato de bencil-*tert*-butilo



25 Bajo argón se disuelven 0,146 g (0,40 mmol) de ácido 3-[(benciloxi)carbonil]amino-5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentanoico y 0,164 g (0,52 mmol) de {(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil}carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 86A) en 8 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 0,10 g (0,52 mmol) de EDC y 0,009 g (0,12 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se suspende el residuo con éster etílico del ácido acético. Se lava la fase orgánica consecutivamente con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

30

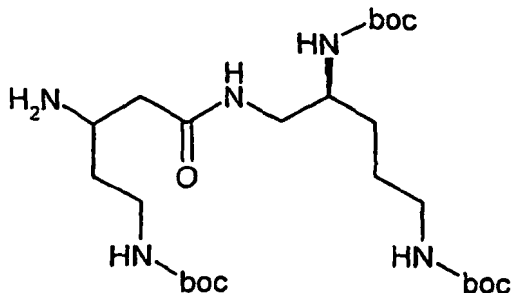
Rendimiento: 0,232 g, (87% d. t.)

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,73$ min.

EM (EI): $m/z = 666$ (M+H)⁺

Ejemplo 245A

[3-Amino-5-((2*S*)-2,5-bis((*tert*-butoxicarbonil)amino)pentil)amino)-5-oxopentil]-carbamato de *tert*-butilo



5

A una mezcla de 0,232 g (0,35 mmol) del compuesto del ejemplo 244A en 10 ml de etanol se proporcionan 35 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogenan a continuación durante 12 h a presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, se concentra el filtrado al vacío y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

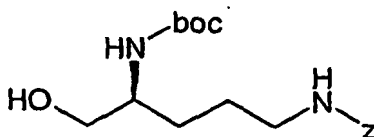
10 Rendimiento: 0,175 g (94% d. t.)

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 1,8$ min.

EM (EI): $m/z = 532$ (M+H)⁺

Ejemplo 246A

{{(4*S*)-4-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-5-hidroxipentil}carbamato de bencilo



15

La preparación se realiza de maneja análoga la ejemplo 83A a partir de 1,0 g (2,73 mmol) de *N*⁵-[(benciloxi)carbonil]-*N*²-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-ornitina en 35 ml de tetrahidrofurano con 0,276 g (2,73 mmol) de 4-metilmorfolina, 0,296 g (2,73 mmol) de éster etílico del ácido clorofórmico y 5,5 ml (5,5 mmol) de una disolución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano. El producto se purifica por HPLC preparativa (Kromasil, eluyente acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso al 0,25% 5:95 → 95:5).

20

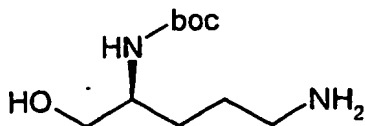
Rendimiento: 0,398 g (41% d. t.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,84$ min.

EM (EI): $m/z = 354$ (M+H)⁺

Ejemplo 247A

25 [(1*S*)-4-Amino-1-(hidroximetil)butil]carbamato de *tert*-butilo



La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 81A a partir de 0,232 g (0,66 mmol) de {(4*S*)-4-[(*tert*-

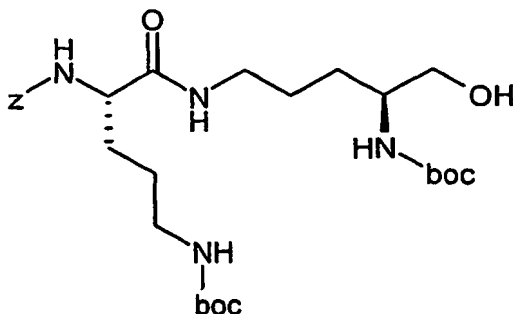
butoxicarbonil)amino]-5-hidroxipentil}carbamato de bencilo (ejemplo 246A) en 50 ml de etanol con la adición de 23 mg de paladio en carbón activo (al 10%).

Rendimiento: 135 mg (94% d. t.)

EM (ESI): $m/z = 219 (M+H)^+$.

5 **Ejemplo 248A**

{(1S)-4-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-1-[[{(4S)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-hidroxipentil]amino)carbonil]butil]carbamato de bencilo



10 Bajo argón se disuelven 0,155 g (0,42 mmol) de N^2 -[(benciloxi)carbonil]- N^5 -(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-ornitina y 0,12 g (0,55 mmol) de [(1S)-4-amino-1-(hidroximetil)butil]carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 247A) en 6 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 0,105 g (0,55 mmol) de EDC y 0,017 g (0,13 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se suspende el residuo con éster etílico del ácido acético. Se lava la fase orgánica consecutivamente con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El sólido que queda se purifica por HPLC preparativa (Kromasil, eluyente acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso al 0,25% 5:95 → 95:5).

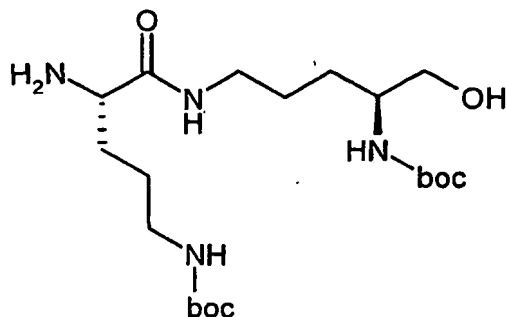
15 Rendimiento: 0,164 g (69% d. t.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,05$ min.

EM (EI): $m/z = 567 (M+H)^+$

20 **Ejemplo 249A**

N^5 -(*tert*-Butoxicarbonil)-*N*-{[(4S)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-hidroxipentil]-*L*-ornitinamida



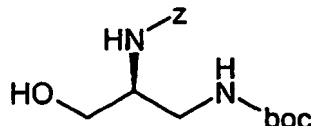
25 A una mezcla de 0,164 g (0,29 mmol) del compuesto del ejemplo 248A en 10 ml de etanol se proporcionan 30 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogenan a continuación durante 12 h a presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, se concentra el filtrado al vacío y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: 0,125 g (cuantitativo)

EM (EI): $m/z = 433 (M+H)^+$

Ejemplo 250A

[(2S)-3-Hidroxiopropan-1,2-diil]biscarbamato de bencil-*terc*-butilo



- 5 La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 83A a partir de 0,40 g (1,18 mmol) de *N*-[(benciloxi)carbonil]-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-*L*-alanina en 20 ml de tetrahidrofurano con 0,12 g (1,18 mmol) de 4-metilmorfolina, 0,13 g (1,18 mmol) de éster etílico del ácido clorofórmico y 2,4 ml (2,4 mmol) de una disolución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano. El producto se purifica por HPLC preparativa (Kromasil, eluyente acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso al 0,25% 5:95 → 95:5).

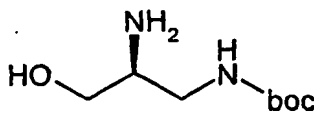
Rendimiento: 0,193 g (50% d. t.)

- 10 CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,79$ min.

EM (EI): $m/z = 325$ (M+M)⁺

Ejemplo 251A

[(2S)-2-Amino-3-hidroxiopropil]carbamato de *terc*-butilo



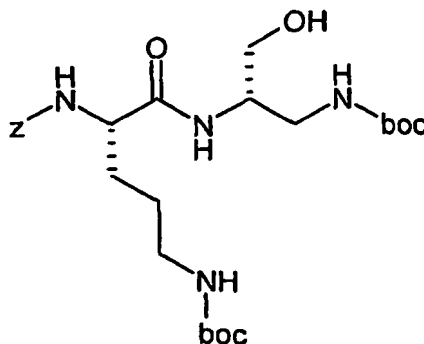
- 15 La preparación se realiza de manera análoga al ejemplo 81A a partir de 0,193 g (0,59 mmol) de [(2S)-3-hidroxiopropan-1,2-diil]biscarbamato de bencil-*terc*-butilo (ejemplo 250A) en 10 ml de etanol con la adición de 23 mg de paladio en carbón activo (al 10%).

Rendimiento: 112 mg (99% d. t.)

EM (ESI): $m/z = 191$ (M+H)⁺

Ejemplo 252A

[(1S)-4-(*terc*-Butoxicarbonil)amino]-1-({[(1S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1-(hidroximetil)etil]amino}carbonil)butil]carbamato de bencilo



- 25 Bajo argón se disuelven 0,18 g (0,49 mmol) de *N*²-[(benciloxi)carbonil]-*N*⁵-(*terc*-butoxicarbonil)-*L*-ornitina y 0,122 g (0,64 mmol) de [(2S)-2-amino-3-hidroxiopropil]carbamato de *terc*-butilo (ejemplo 251A) en 6 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 0,123 g (0,64 mmol) de EDC y 0,02 g (0,15 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se suspende el residuo con éster etílico del ácido acético. Se lava la fase orgánica consecutivamente con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El sólido

que queda se purifica por HPLC preparativa (Kromasil, eluyente acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso al 0,25% 5:95 → 95:5).

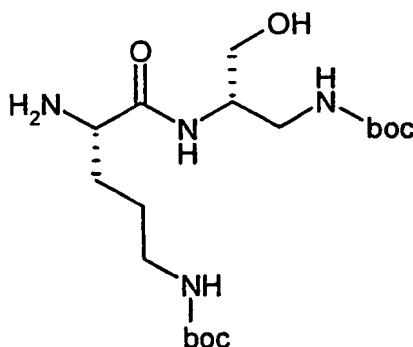
Rendimiento: 0,216 g (81% d. t.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,07$ min.

5 EM (EI): $m/z = 539$ (M+H)⁺

Ejemplo 253A

*N*⁵-(*tert*-Butoxicarbonil)-*N*-[(1*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-(hidroximetil)etil]-*L*-ornitinamida



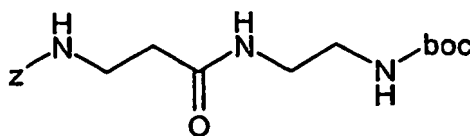
10 A una mezcla de 0,216 g (0,40 mmol) del compuesto del ejemplo 252A en 10 ml de etanol se proporcionan 40 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogenan a continuación durante 12 h a presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, se concentra el filtrado al vacío y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: cuantitativo.

EM (EI): $m/z = 405$ (M+H)⁺

15 **Ejemplo 254A**

[3-({2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]etil}amino)-3-oxopropil]carbamato de bencilo



20 Bajo argón se disuelven 0,20 g (0,90 mmol) de *N*-[(benciloxi)carbonil]-beta-alanina y 0,187 g (1,17 mmol) de (2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo en 6 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 0,223 g (1,17 mmol) de EDC y 0,036 g (0,27 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se suspende el residuo con éster etílico del ácido acético. Se lava la fase orgánica consecutivamente con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

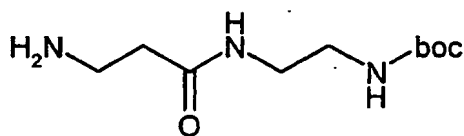
25 Rendimiento: 0,30 g (82% d. t.)

CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 1,93$ min.

EM (EI): $m/z = 366$ (M+H)⁺

Ejemplo 255A

N-{2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]etil}-beta-alaninamida



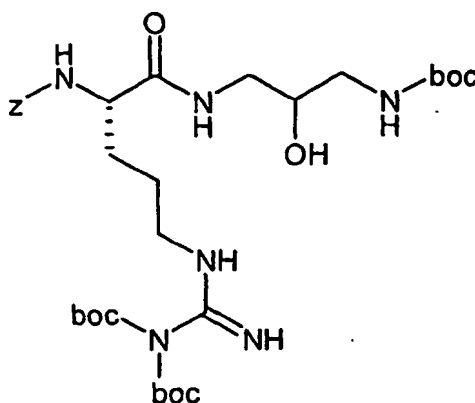
5 A una mezcla de 0,30 g (0,82 mmol) del compuesto del ejemplo 254A en 10 ml de etanol se proporcionan 80 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogenan a continuación durante 12 h a presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, se concentra el filtrado al vacío y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: 0,190 g (cuantitativo)

EM (EI): $m/z = 232 (M+H)^+$

Ejemplo 256A

10 Imidodicarbonato de di-*tert*-butil-((6*S*)-6-[[*(benciloxi)*carbonil]amino]-10-hidroxi-15,15-dimetil-7,13-dioxo-14-oxa-2,8,12-triazahexadecan-1-imidoílo)



15 Bajo argón se disuelven 0,30 g (0,49 mmol) de N^2 -[[*(benciloxi)*carbonil]- N^6 -[[*bis(tert-butoxicarbonil)*amino](imino)metil]-*L*-ornitina - ciclohexanamina (1:1) y 0,12 g (0,64 mmol) de (3-amino-2-hidroxipropil)carbamato de *tert*-butilo en 6 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 0,123 g (0,64 mmol) de EDC y 0,02 g (0,15 mmol) de HOBT. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se suspende el residuo con éster etílico del ácido acético. Se lava la fase orgánica consecutivamente con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El sólido que queda se purifica por HPLC preparativa (Kromasil, eluyente acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso al 0,25% 5:95 → 95:5).

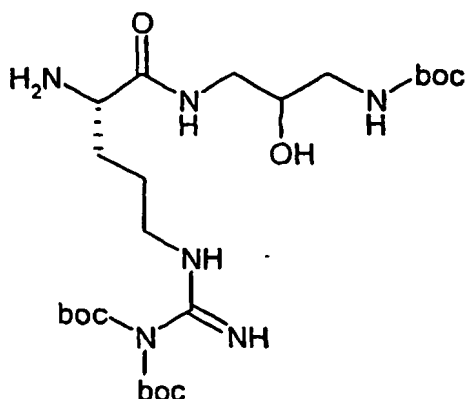
20 Rendimiento: 0,183 g (54% d. t.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,58$ min.

EM (EI): $m/z = 681 (M+M)^+$

Ejemplo 257A

N^5 -[[*Bis(tert-butoxicarbonil)*amino](imino)metil]-*N*-{3-[[*(tert-butoxicarbonil)*amino]-2-hidroxipropil]-*L*-ornitinamida



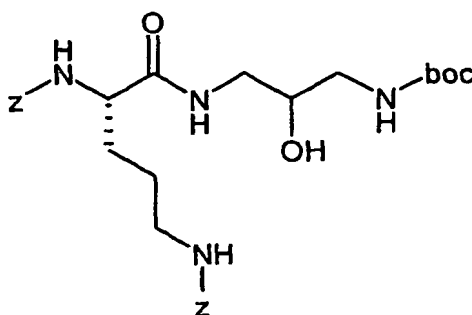
5 A una mezcla de 0,182 g (0,27 mmol) del compuesto del ejemplo 256A en 10 ml de etanol se proporcionan 28 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogenan a continuación durante 12 h a presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, se concentra el filtrado al vacío y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: 0,138 g (94% d. t.)

EM (EI): $m/z = 547 (M+H)^+$

Ejemplo 258A

10 $\{(1S)-4-[(\text{Benciloxi})\text{carbonil}]\text{amino}-1-[\{3-[(\text{terc-butoxicarbonil})\text{amino}]-2\text{-hidroxipropil}\}\text{amino})\text{carbonil}\}\text{butil}\}\text{carbamato de bencilo}$



15 Bajo argón se disuelven 0,20 g (0,50 mmol) de N^2, N^5 -bis[(benciloxi)carbonil]-L-ornitina y 0,124 g (0,65 mmol) de (3-amino-2-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo en 6 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 0,124 g (0,65 mmol) de EDC y 0,02 g (0,15 mmol) de HOBT. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se suspende el residuo con éster etílico del ácido acético. Se lava la fase orgánica consecutivamente con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

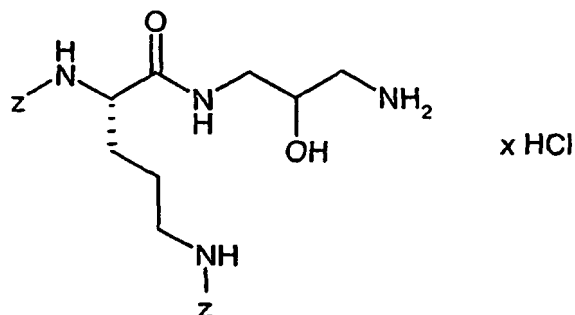
Rendimiento: 0,245 g (86% d. t.)

20 CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,15 \text{ min.}$

EM (EI): $m/z = 573 (M+H)^+$

Ejemplo 259A

Clorhidrato de ((4S)-5-[(3-amino-2-hidroxipropil)amino]-4-[(benciloxi)carbonil]amino)-5-oxo-pentil)carbamato de bencilo



5 A una disolución de 0,263 g (0,46 mmol) del compuesto del ejemplo 258A en 1 ml de dioxano se le añaden a 0°C 6,8 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N. Tras 2 h a TA se concentra la disolución de reacción al vacío y se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano. Se seca el sólido que queda a alto vacío hasta obtener un peso constante.

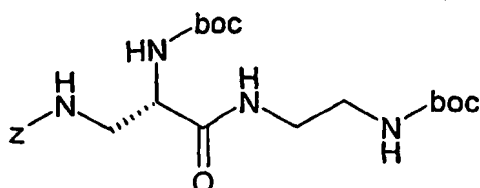
Rendimiento: 0,205 g (88% d. t.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,47$ min.

EM (EI): $m/z = 473$ (M-HCl+H)⁺

Ejemplo 260A

10 [(2S)-2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-3-((2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil)amino)-3-oxopropil]carbamato de bencilo



15 Bajo argón se disuelven 0,50 g (0,96 mmol) de 3-[[benciloxi]carbonil]amino-N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-alanina - N-ciclohexilciclohexanamina (1:1) y 0,154 g (0,96 mmol) de (2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo en 10 ml de dimetilformamida y 0,5 ml de trietilamina. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 0,314 g (1,64 mmol) de EDC y 0,043 g (0,32 mmol) de HOBT. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se suspende el residuo con éster etílico del ácido acético. Se lava la fase orgánica consecutivamente con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

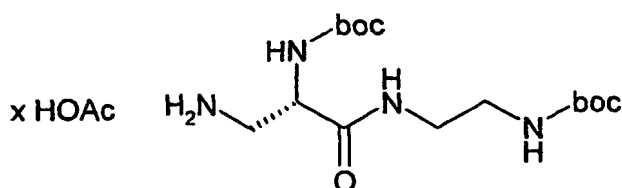
Rendimiento: 0,41 g (88% d. t.)

20 CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,17$ min.

EM (EI): $m/z = 481$ (M+H)⁺

Ejemplo 261A

Hidroacetato de 3-amino-N²-(*tert*-butoxicarbonil)-N-[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil]-L-alaninamida



25 A una mezcla de 0,41 g (0,847 mmol) del compuesto del ejemplo 260A en 80 ml de ácido acético/etanol/agua (4:

1:1) se proporcionan 50 mg de paladio en carbón activo (al 10%) y se hidrogenan a continuación durante 12 h a presión normal. Se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, se concentra el filtrado al vacío y se seca a alto vacío. El producto bruto se hace reaccionar sin purificación adicional.

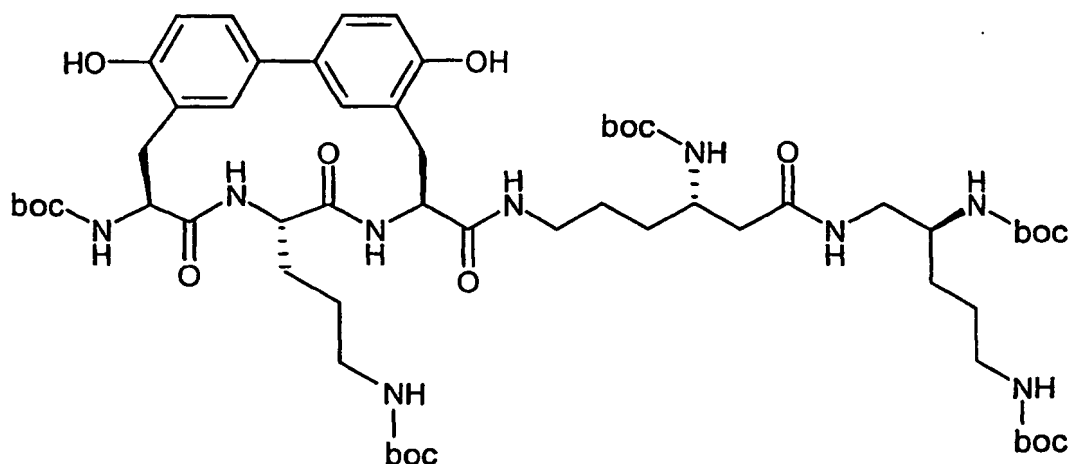
Rendimiento: cuantitativo.

5 CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,09$ min.

EM (EI): $m/z = 347$ (M-HOAc+H)⁺

Ejemplo 262A

10 {3-[(8S,11S,14S)-8-[(6S,11S)-6,11-bis[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-18,18-dimetil-8,16-dioxo-17-oxa-2,9,15-triazanonadecan-1-ol]-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-il]propil]carbamato de *tert*-butilo



15 Bajo argón se disuelven 20 mg (0,03 mmol) del compuesto del ejemplo 29A y 22 mg (0,04 mmol) de {(1S)-4-amino-1-[2-(((2S)-2,5-bis[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentil)amino)-2-oxo-etil]butil]carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 231A) en 1 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 7,6 mg (0,04 mmol) de EDC y 1,24 mg (0,009 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 12 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se mezcla el residuo con agua. Se separa por filtración con succión el sólido que queda y se purifica mediante cromatografía (Sephadex LH20, eluyente: metanol/ácido acético (0,25%)).

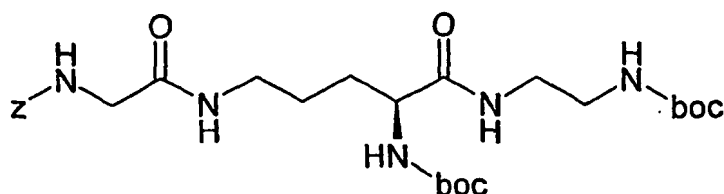
Rendimiento: 25,4 mg (70% d. t.)

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,81$ min.

20 EM (EI): $m/z = 1184$ (M+H)⁺

Ejemplo 263A

N^5 -[N[(benciloxi)carbonil]glicil]- N^2 -(*tert*-butoxicarbonil)- N -{2-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]etil}- L -ornitinamida



25 Bajo argón se disuelven 300 mg (1,43 mmol) de N -[(benciloxi)carbonil]glicina y 830 mg (2,15 mmol) del compuesto del ejemplo 143A en 28 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 467 mg (2,44 mmol) de EDC y 194 mg (1,43 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 48 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se suspende el residuo con diclorometano y se lava con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, ácido clorhídrico 0,1 N y agua. Se concentran las fases orgánicas combinadas al vacío y se hace reaccionar posteriormente el sólido así obtenido sin purificación.

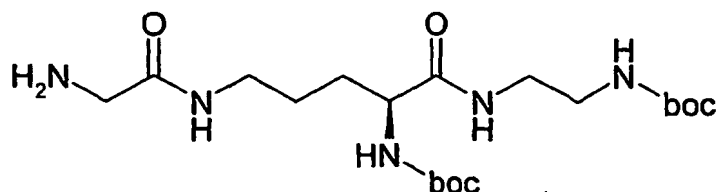
Rendimiento: cuantitativo.

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,98$ min.

EM (EI): $m/z = 566$ (M+H)⁺

Ejemplo 264A

- 5 N^5 -Glicil- N^2 -(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}-*L*-ornitinamida



Se disuelven 1030 mg (1,82 mmol) del compuesto del ejemplo 263A en 60 ml de etanol y se mezclan con 100 mg (0,09 mmol) de Pd/C (al 10%). Se hidrogena durante la noche a presión normal, se filtra a través de Celite y se concentra el filtrado al vacío. Se hace reaccionar adicionalmente el sólido así obtenido sin purificación.

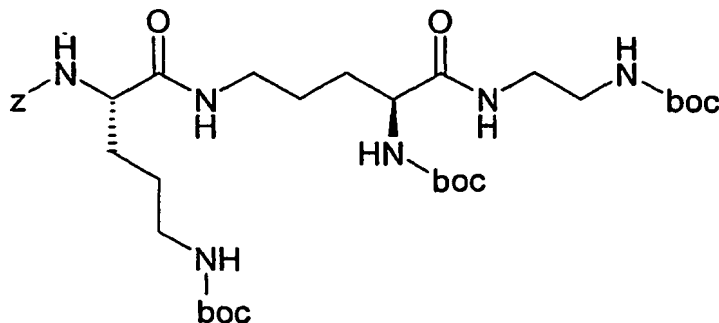
- 10 Rendimiento: 693 mg (84% d. t.)

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 1,41$ min.

EM (EI): $m/z = 432$ (M+H)⁺

Ejemplo 265A

- 15 N^5 -[N^2 -[(Benciloxi)carbonil]- N^5 -(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-ornitil]- N^2 -(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}-*L*-ornitinamida



- 20 Bajo argón se disuelven 1,95 g (5,31 mmol) de N^2 -[(benciloxi)carbonil]- N^5 -(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-ornitina y 3,12 g (7,97 mmol) del compuesto del ejemplo 143A en 100 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 1,73 g (9,03 mmol) de EDC y 0,72 g (5,31 mmol) de HOBt. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 48 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se suspende el residuo con diclorometano y con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, ácido clorhídrico 0,1 N y agua. Se concentran las fases orgánicas combinadas al vacío y se hace reaccionar posteriormente el sólido así obtenido sin purificación.

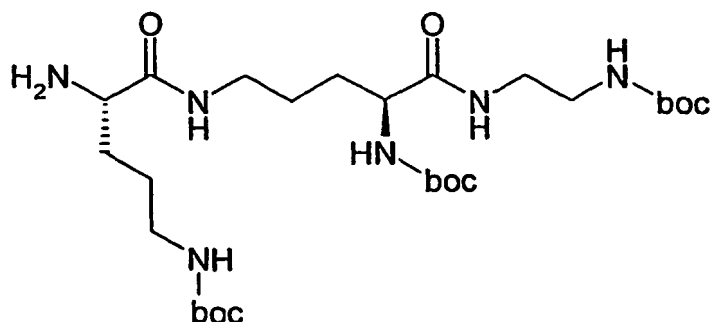
Rendimiento: 4,23 g (96% d. t.)

CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,19$ min.

- 25 EM (EI): $m/z = 723$ (M+H)⁺

Ejemplo 266A

N^5 -[N^5 -(*tert*-Butoxicarbonil)-*L*-ornitil]- N^2 -(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]etil}-*L*-ornitinamida



Se disuelven 4,23 g (5,09 mmol) del compuesto del ejemplo 265A en 250 ml de etanol y se mezclan con 0,42 g (0,39 mmol) de Pd/C (al 10%). Se hidrogena durante 6 h a presión normal, se filtra a través de Celite y se concentra el filtrado al vacío. Se hace reaccionar adicionalmente el sólido así obtenido sin purificación.

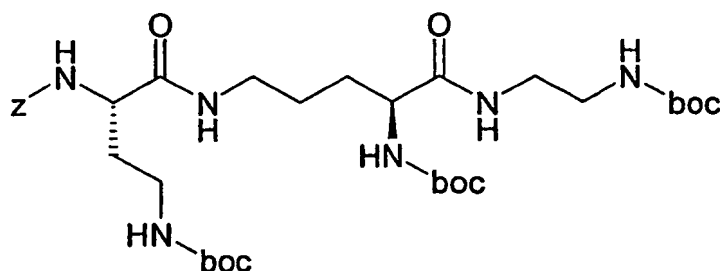
5 Rendimiento: 2,4 g (72% d. t.)

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,31$ min.

EM (EI): $m/z = 589$ (M+H)⁺

Ejemplo 267A

10 ((1*S*,7*S*)-7-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}-15,15-dimetil-2,8,13-trioxo-14-oxa-3,9,12-triazahexadec-1-il)carbamato de bencilo



15 Bajo argón se disuelven 250 mg (0,71 mmol) de ácido (2*S*)-2-[(benciloxi)carbonil]amino]-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butanoico y 410 mg (1,06 mmol) del compuesto del ejemplo 143A en 14 ml de dimetilformamida. A 0°C (baño de hielo) se añaden entonces 231 mg (1,21 mmol) de EDC y 96 mg (0,71 mmol) de HOBT. Se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 48 h a TA. Se concentra la disolución al vacío y se suspende el residuo con diclorometano y se lava con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, ácido clorhídrico 0,1 N y agua. Se concentran las fases orgánicas combinadas al vacío y se hace reaccionar posteriormente el sólido así obtenido sin purificación.

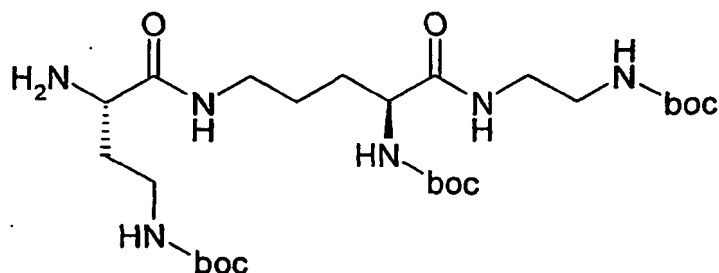
Rendimiento: 355 mg (66% d. t.)

20 CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,32$ min.

EM (EI): $m/z = 709$ (M+H)⁺

Ejemplo 268A

N^5 -{(2*S*)-2-Amino-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butanoil}- N^2 -(*tert*-butoxicarbonil)- N -{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}- L -ornitinamida



Se disuelven 355 mg (0,5 mmol) del compuesto del ejemplo 267A en 17 ml de etanol y se mezclan con 36 mg (0,03 mmol) de Pd/C (al 10%). Se hidrogena durante la noche a presión normal, se filtra a través de Celite y se concentra el filtrado al vacío. Se hace reaccionar adicionalmente el sólido así obtenido sin purificación adicional.

5 Rendimiento: 304 mg (82% d. t.)

CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 1,64$ min.

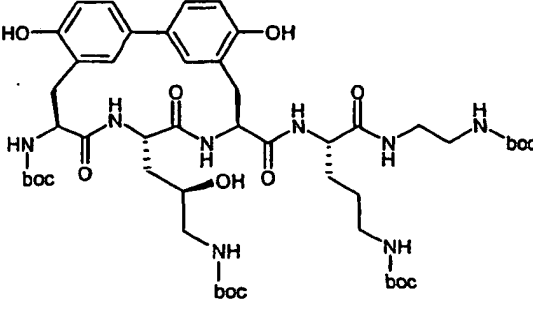
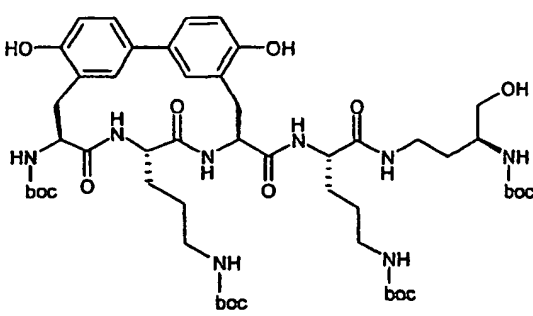
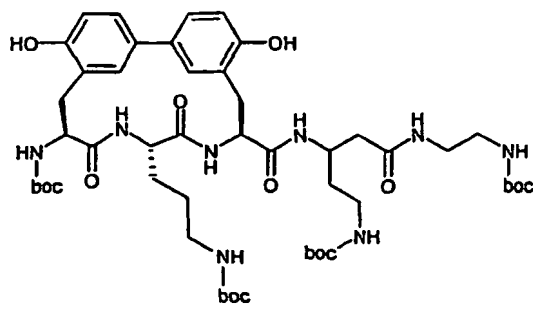
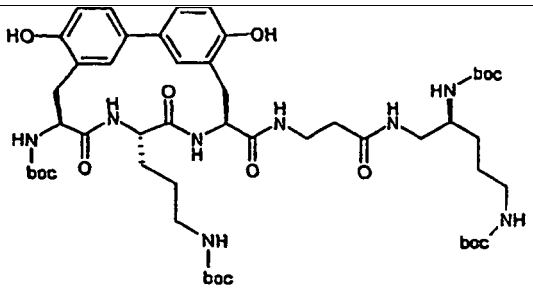
EM (EI): $m/z = 575$ (M+H)⁺

De manera análoga a las indicaciones del ejemplo 262A se preparan los ejemplos 269A a 286A especificados en la siguiente tabla.

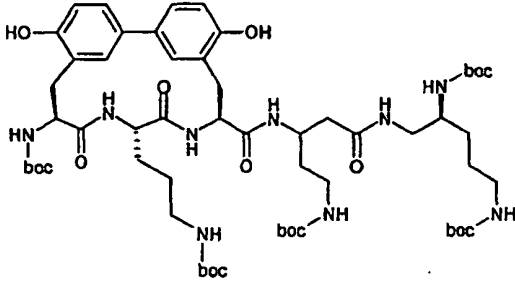
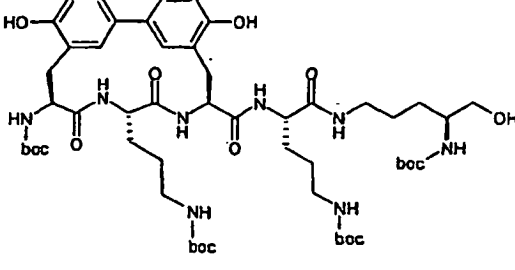
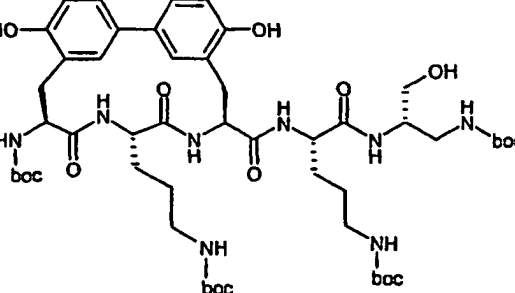
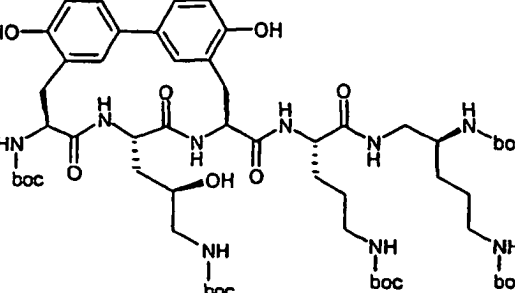
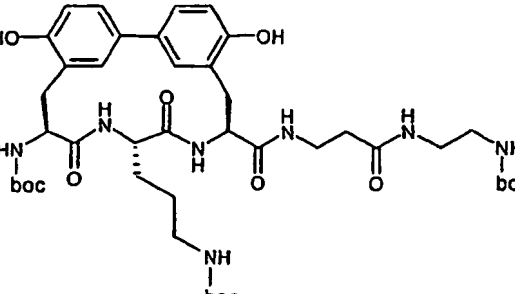
10

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|------------|--|
| 269A | 233A + 29A | | CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,69$ min. EM (EI): $m/z = 1142$ (M+H) ⁺ . |
| 270A | 235A + 29A | | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,55$ min. EM (EI): $m/z = 1184$ (M+H) ⁺ . |

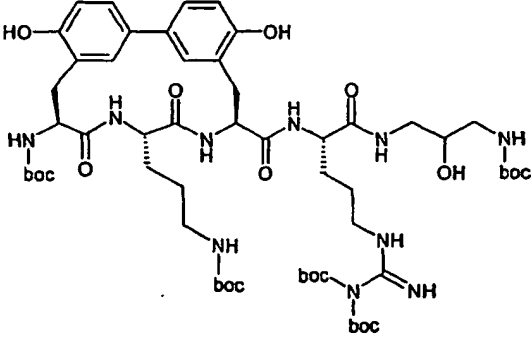
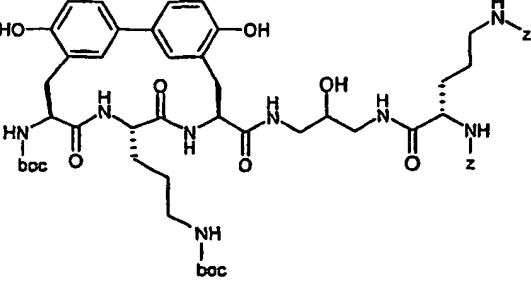
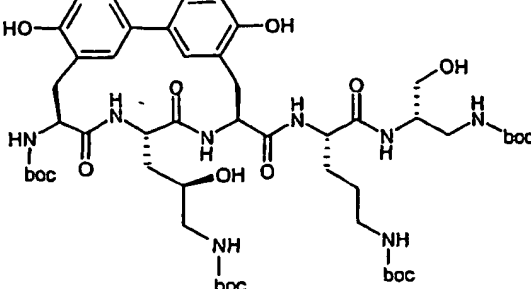
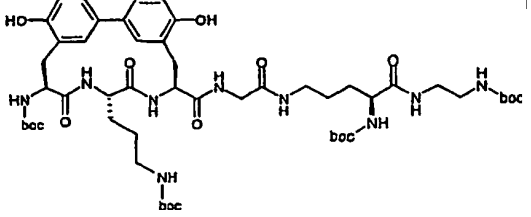
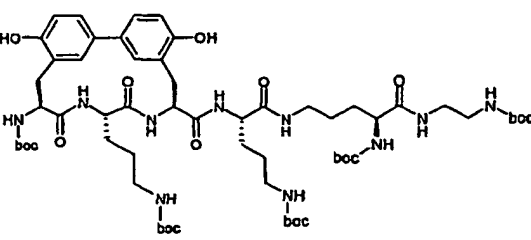
(continuación)

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|--|---|
| 271A | 81A + 65A |  | CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,52$ min. EM (EI): $m/z = 1029$ (M+H) ⁺ . |
| 272A | 239A + 29A |  | CL-EM (procedimiento 19): CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,32$ min. EM (EI): $m/z = 1057$ (M+H) ⁺ . |
| 273A | 241A + 29A |  | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,28$ min. EM (EI): $m/z = 1013$ (M+H) ⁺ . |
| 274A | 243A + 29A |  | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,31$ min. EM (EI): $m/z = 1027$ (M+H) ⁺ . |

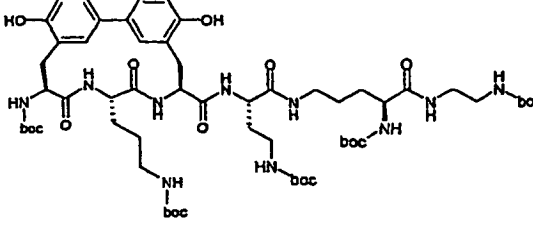
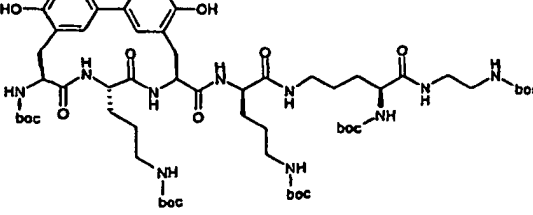
(continuación)

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|--|--|
| 275A | 245A + 29A |  | CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,36$ min. EM (EI): $m/z = 1170$ (M+H) ⁺ . |
| 276A | 249A + 29A |  | CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,30$ min. EM (EI): $m/z = 1171$ (M+H) ⁺ . |
| 277A | 253A + 29A |  | CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,14$ min. EM (EI): $m/z = 1043$ (M+H) ⁺ . |
| 278A | 120A + 65A |  | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,51$ min. EM (EI): $m/z = 1186$ (M+H) ⁺ . |
| 279A | 255A + 29A |  | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,04$ min. EM (EI): $m/z = 870$ (M+H) ⁺ . |

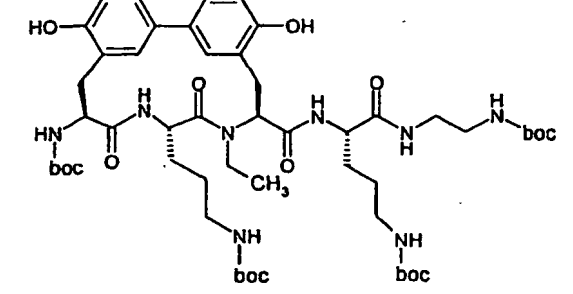
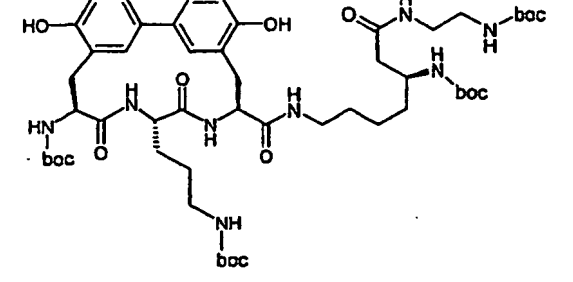
(continuación)

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|--|--|
| 280A | 257A + 29A |  | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,64 \text{ min.}$ EM (EI): $m/z = 1185$ $(M+H)^+$ |
| 281A | 259A + 29A |  | CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,62 \text{ min.}$ EM (EI): $m/z = 1111$ $(M+H)^+$ |
| 282A | 253A + 65A |  | CL-EM (procedimiento 19): $R_t 2,25 \text{ min.}$ EM (EI): $m/z = 1059$ $(M+H)^+$ |
| 283A | 29A + 264A |  | CL-EM (procedimiento 17): $R_t 2,46 \text{ min.}$ EM (EI): $m/z = 1070$ $(M+H)^+$ |
| 284A | 29A + 266A |  | CL-EM (procedimiento 17): $R_t 2,64 \text{ min.}$ EM (EI): $m/z = 1227$ $(M+H)^+$ |

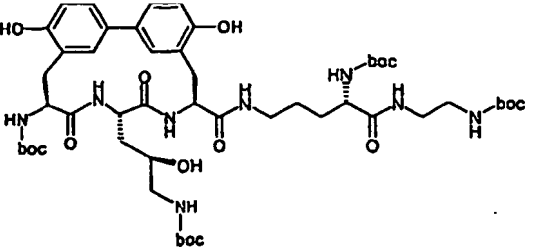
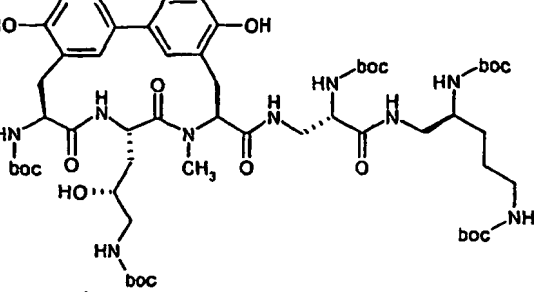
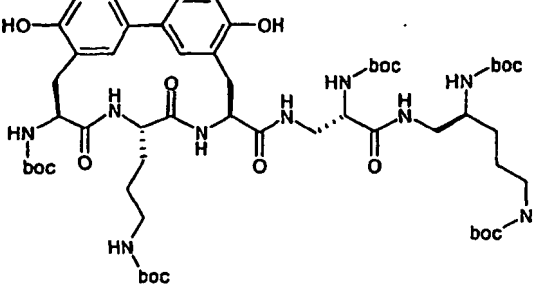
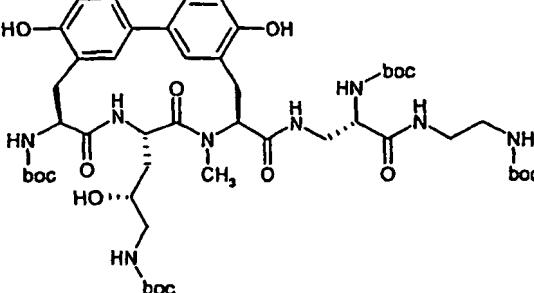
(continuación)

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|--|--|
| 285A | 29A + 268A |  | CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,68 \text{ min.}$ EM (EI): $m/z = 1213$ $(M+H)^+$. |
| 286A | 29A + 229A |  | CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,66 \text{ min.}$ EM (EI): $m/z = 1227$ $(M+H)^+$. |

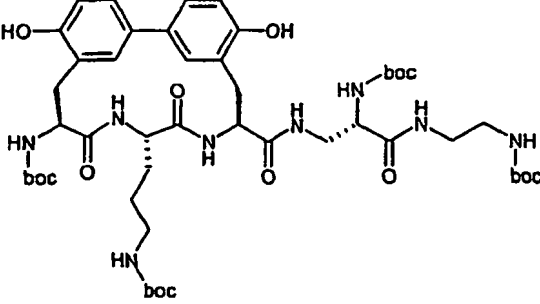
De manera análoga a las indicaciones del ejemplo 178A se preparan los ejemplos 287A a 293A especificados en la siguiente tabla.

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|--|--|
| 287A | 170A + 81A |  | CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,69 \text{ min.}$ EM (EI): $m/z = 1041$ $(M+H)^+$ |
| 288A | 29A + 225A |  | CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,50 \text{ min.}$ EM (EI): $m/z = 1041$ $(M+H)^+$. |

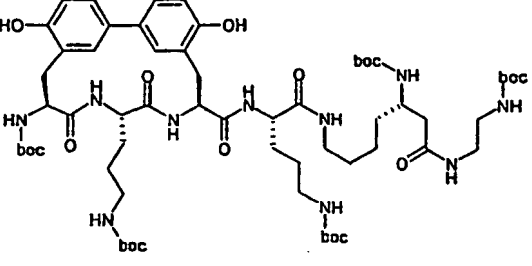
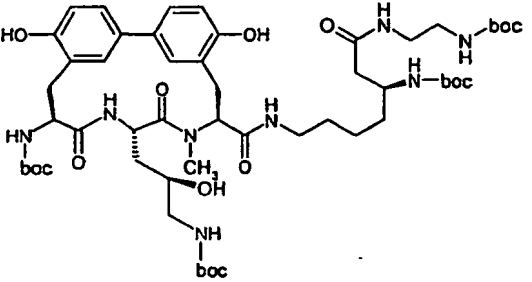
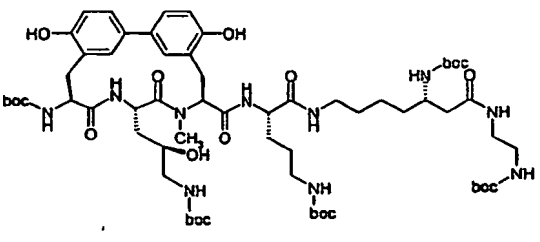
(continuación)

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|--|---|
| 289A | 143A + 65A |  | CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,39$ min. |
| 290A | 52A + 223A |  | CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,73$ min. EM (EI): $m/z = 1173$ $(M+H)^+$ |
| 291A | 29A + 223A |  | CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 2,71$ min. EM (EI): $m/z = 1142$ $(M+H)^+$ |
| 292A | 261A + 52A |  | CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,42$ min. EM (EI): $m/z = 1015$ $(M+H)^+$ |

(continuación)

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|--|---|
| 293A | 261A + 29A |  | CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 2,42$ min. EM (EI): $m/z - 985$ $(M+H)^+$. |

De manera análoga a las indicaciones del ejemplo 171A se preparan los ejemplos 294A a 297A especificados en la siguiente tabla.

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|--|--|
| 294A | 227A + 29A |  | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,47$ min. EM (EI): $m/z = 1255$ $(M+H)^+$. |
| 295A | 52A + 225A |  | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,26$ min. EM (EI): $m/z - 1071$ $(M+H)^+$. |
| 296A | 52A + 227A |  | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,46$ min. EM (EI): $m/z = 1285$ $(M+H)^+$. |

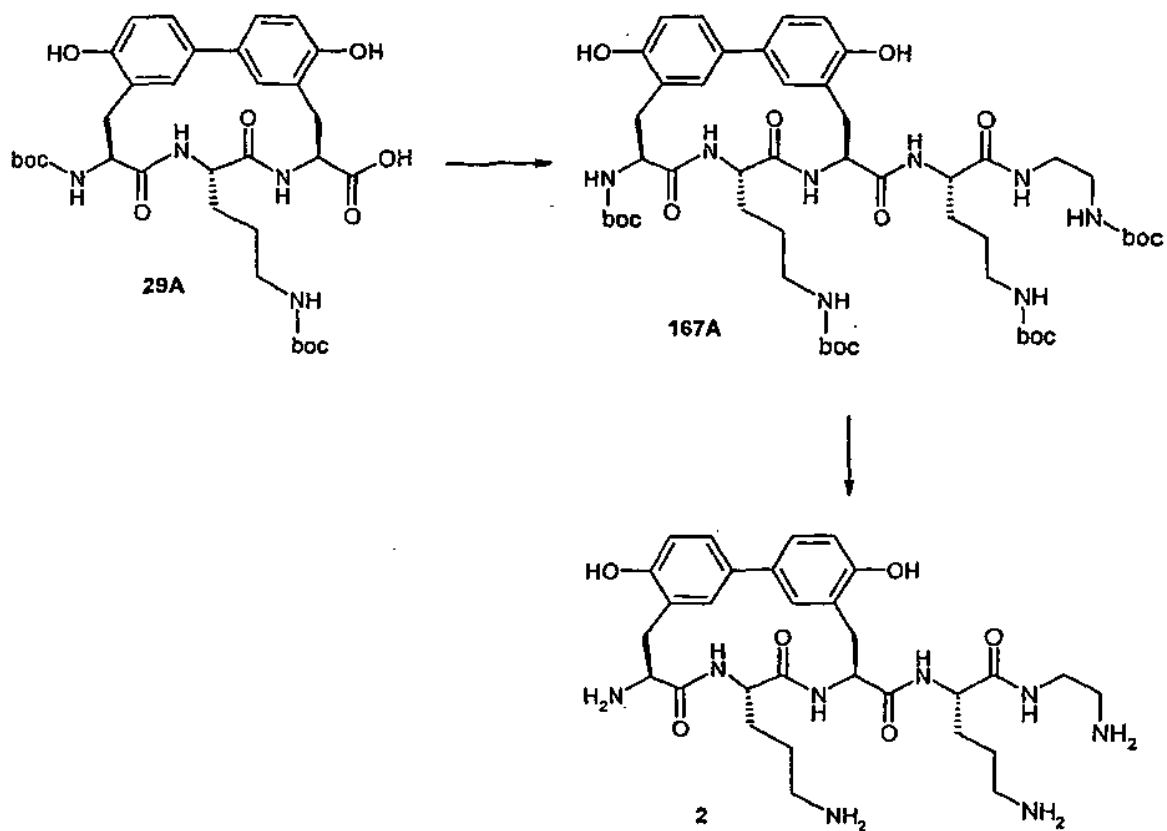
| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|------------|--|
| 297A | 52A + 81A | | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,33$ min. EM (EI): $m/z = 1043$ $(M - H)^+$. |

De manera análoga a las indicaciones del ejemplo 205A se prepara el ejemplo 298A especificado en la siguiente tabla.

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|------------|---|
| 298A | 281A | | CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,14$ min. EM (EI): $m/z = 843$ $(M - 2HOAc + H)^+$. |

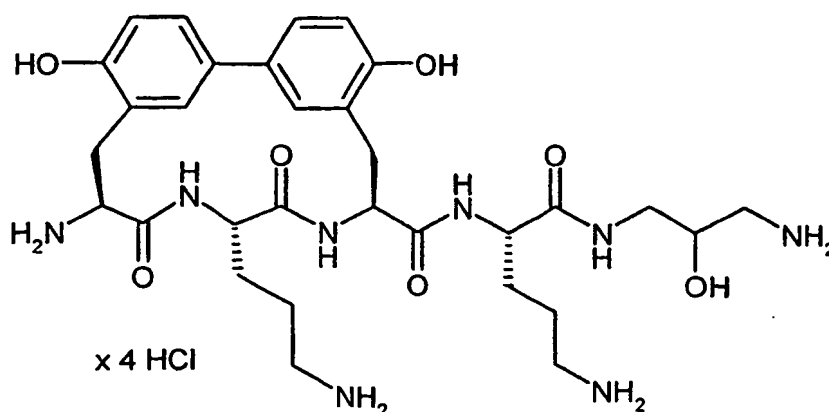
5 Ejemplos de realización

La síntesis de los ejemplos de realización puede realizarse partiendo de derivados de bifenomicina parcialmente protegidos (tal como por ejemplo 29A).

**Ejemplo 1**

Tetraclorhidrato de (8*S*,11*S*,14*S*)-14-amino-*N*-((1*S*)-4-amino-1-[(3-amino-2-hidroxiopropil)amino]carbonil)butil)11-(3-amino-propil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida

5



Se disuelven 36 mg (0,035 mmol) de (3-[[[(2*S*)-5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-(([(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil}-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil)amino]pentanoil)amino]-2-hidroxiopropil)carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 166A) en 3,0 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agitan 2 h a temperatura ambiente. El disolvente se evapora al vacío y el sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

10

Rendimiento: 25 mg (92% d. t.).

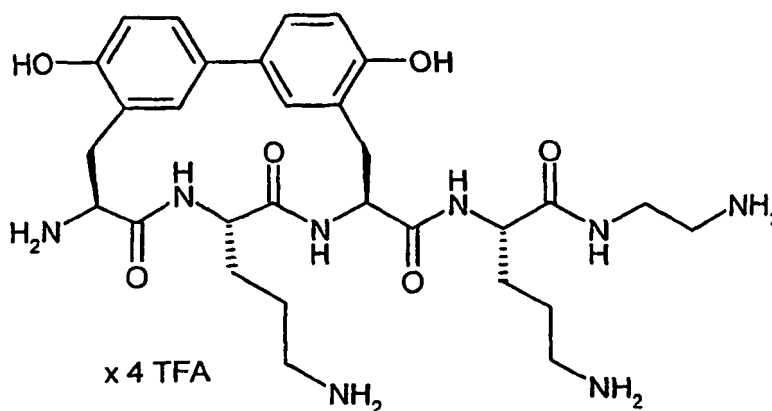
EM (ESI): $m/z = 643$ (M-4HCl+H)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): $\delta = 1,55-2,05$ (m, 8H), 2,75-3,15 (m, 8H), 3,17-3,45 (m, 3H), 3,54 (m_c, 1H), 3,73 (m_c, 1H), 3,87-4,0 (m, 2H), 4,23 (m_c, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,82 (m_c, 1H), 6,83-6,92 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,42 (d, 1H).

La sal tetraclorhidrato se convierte mediante HPLC preparativa (Reprosil ODS-A, eluyente acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso al 0,2% 5:95 → 95:5) en el tetra(hidrotrifluoroacetato).

Ejemplo 2

Tetra(hidrotrifluoroacetato) de (8S,11S,14S)-14-amino-N-((1S)-4-amino-1-[[2-aminoetil]amino]carbonil)butil)-11-(3-aminopropil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



Se disuelven 29,7 mg (0,029 mmol) de (2-[[2S)-5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[[8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,1-{3-[(3-butoxicarbonil)amino]propil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil]amino)pentanoil]amino)etil)carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 167A) en 3,0 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agitan durante 2 h a temperatura ambiente. El disolvente se evapora al vacío y el sólido que queda se convierte mediante HPLC preparativa (Reprosil ODS-A, eluyente acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso al 0,2% 5:95 → 95:5) en el tetra(hidrotrifluoroacetato).

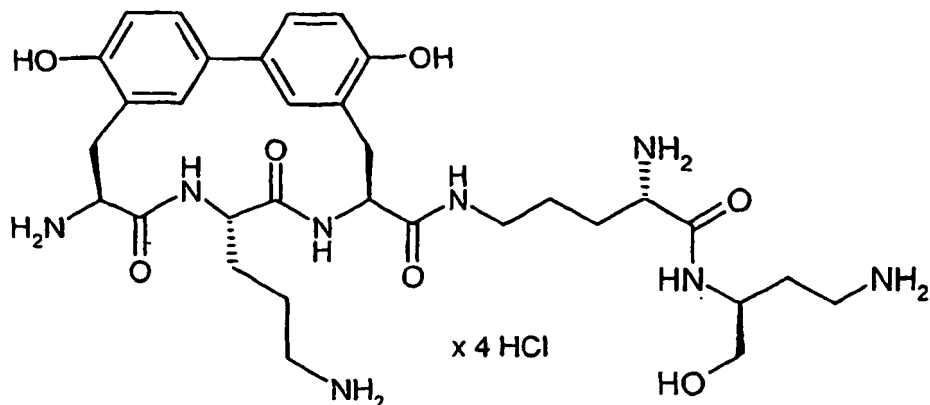
Rendimiento: 20 mg (64% d. t.).

EM (ESI): $m/z = 613$ (M-4TFA+H)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): $\delta = 1,53-1,93$ (m, 8H), 2,32 (m_c, 1H), 2,93 (m_c, 4H), 3,02 (m, 1H), 3,08 (m_c, 2H), 3,23 (m_c, 1H), 3,35-3,60 (m, 3H), 4,23 (m_c, 2H), 4,40 (m_c, 1H), 4,82 (m_c, 1H), 6,82-6,93 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,43 (d, 1H).

Ejemplo 3

Tetraclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-N-((4S)-4-amino-5-[[1S)-3-amino-1-(hidroximetil)propil]amino]-5-oxopentil)-11-(3-aminopropil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



- 5 Se disuelven 24,9 mg (0,024 mmol) de ((3S)-3-[[[(2S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-[[[(8S,11S,14S)-14-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-11-{3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil]amino)pentanoil]amino)-4-hidroxibutil]carbamato de *terc*-butilo (ejemplo 168A) en 3,0 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agitan durante 2 h a temperatura ambiente. El disolvente se evapora al vacío y el sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

Rendimiento: 17 mg (90% d. t.).

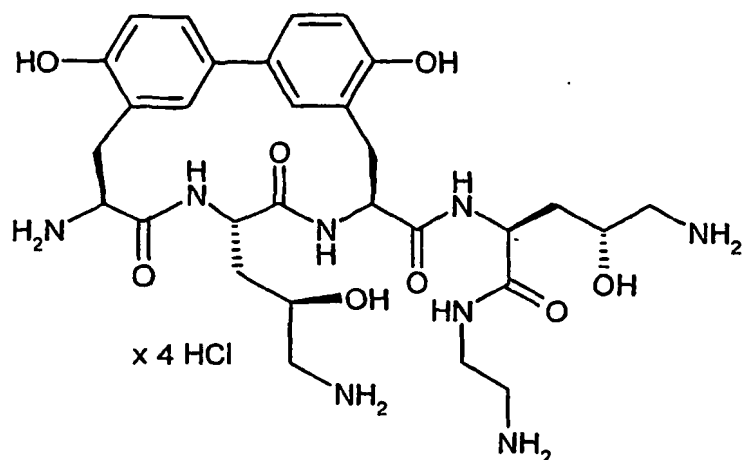
EM (ESI: $m/z = 657 (M-4HCl+H)^+$).

- 10 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): $\delta = 1,5-1,95$ (m, 10H), 2,75-3,05 (m, 7H), 3,08-3,18 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 3,43-3,61 (m, 3H), 3,87-3,97 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 6,83-6,92 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,42 (d, 1H).

La sal tetraclorhidrato se convierte mediante HPLC preparativa (Reprosil ODS-A, eluyente acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso al 0,2% 5:95 → 95:5) en el tetra(hidrotrifluoroacetato).

15 **Ejemplo 4**

Tetraclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-*N*-((1S,3R)-4-amino-1-[[[(2-aminoetil)amino]carbonil]-3-hidroxibutil]-11-[[[(2R)-3-amino-2-hidroxipropil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



- 20 Se disponen 16 mg (0,02 mmol) del compuesto del ejemplo 172A en 0,5 ml de dioxano, se enfrían hasta 0°C y se mezclan con 1 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita posteriormente durante 1 h. A continuación se concentra al vacío y se seca el residuo a alto vacío. Se extrae mediante agitación con acetonitrilo, se separa el precipitado producido por filtración y se obtiene de ese modo el compuesto del título como sólido.

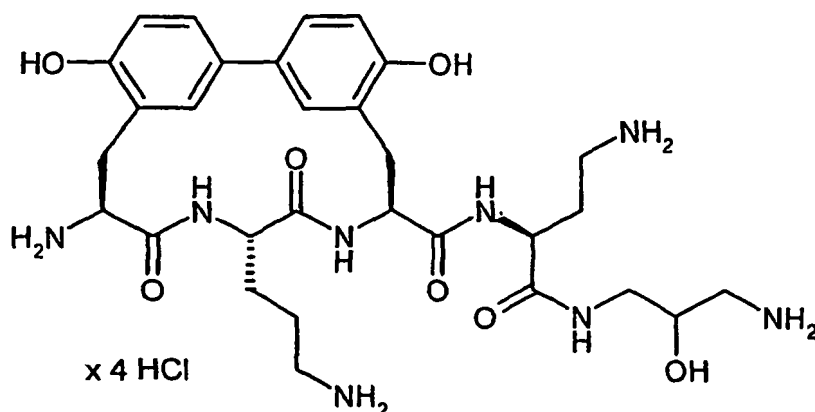
Rendimiento: 8 mg (42% d. t.).

CL-EM (procedimiento 20): $R_t = 1,03$ min.

EM (EI): $m/z = 645$ (M-4HCl+H)⁺.

Ejemplo 5

- 5 Tetraclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-N-((1S)-3-amino-1-[[[(3-amino-2-hidroxi)propil]amino]carbonil]propil)-11-(3-aminopropil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



- 10 Se enfrían 9 mg (0,01 mmol) del compuesto del ejemplo 173A hasta 0°C y se mezclan con 1 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Tras 1 h se concentra al vacío. Se suspende el residuo en acetonitrilo y se concentra de nuevo.

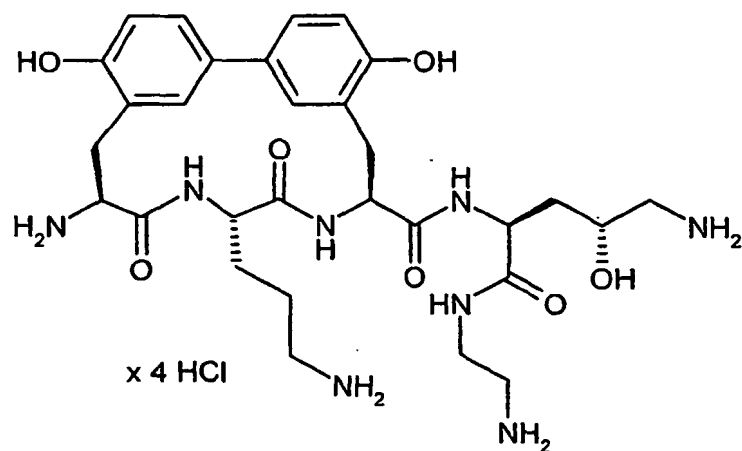
Rendimiento: 7 mg (98% d. t.).

CL-EM (procedimiento 20): $R_t = 0,95$ min.

EM (EI): $m/z = 629$ (M-4HCl+H)⁺.

Ejemplo 6

- 15 Tetraclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-N-((1S,3R)-4-amino-1-[[[(2-aminoetil)amino]carbonil]-3-hidroxi)butil]-11-[3-aminopropil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



- 20 Se mezclan 8 mg (0,01 mmol) del compuesto del ejemplo 175A a 0°C con 0,5 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita posteriormente durante 1 h. A continuación se concentra al vacío y se seca el residuo a alto vacío. Se extrae mediante agitación con acetonitrilo, se separa el precipitado producido por filtración y se obtiene de ese modo el compuesto del título como sólido.

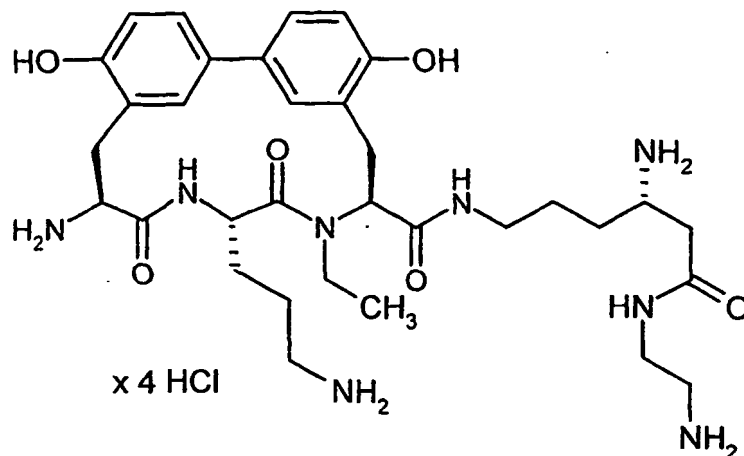
Rendimiento: 7 mg (59% d. t.).

CL-EM (procedimiento 20): $R_t = 0,90$ min.

EM (EI): $m/z = 630$ ($M-4HCl+H$)⁺

Ejemplo 7

- 5 Tetraclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-N-[(4S)-4-amino-6-[(2-aminoetil)amino]-6-oxohexil]-11-(3-aminopropil)-9-etil-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



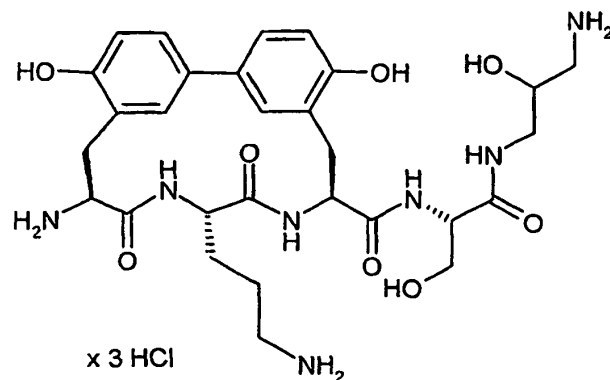
- 10 A una disolución de 7,5 mg (0,009 mmol) de {3-[(8S,11S,14S)-8-[[{(4S)-4-amino-6-[(2-aminoetil)amino]-6-oxohexil]amino}carbonil]-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-9-etil-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-il]propil]carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 204A) en 0,1 ml de dioxano se añaden a 0°C 0,1 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 M. Tras 2 h a TA se concentra la disolución de reacción al vacío, se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano y se seca a alto vacío. Se mezcla el residuo con dietiléter y se concentra.

Rendimiento: 4,9 mg (70% d. t.)

- 15 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): $\delta = 0,87$ (m, 3H), 1,10-1,27 (m, 2H), 1,5-1,9 (m, 8H), 2,53-3,80 (m, 14H), 4,47 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,45 (d, 1M, 7,53 (d, 1H).

Ejemplo 8

- 20 Triclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-N-[(1S)-2-[(3-amino-2-hidroxiopropil)amino]-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-11-(3-aminopropil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



Una mezcla de 12,7 mg (0,014 mmol) de 3-[[[(2S)-2-[[[(8S,11S,14S)-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-11-3-[[*tert*-

butoxicarbonil)amino]propil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil]amino)-3-hidroxi-propanoil]amino)-2-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo (ejemplo 188A) en 1 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 M se agita durante 20 min. a TA. Se concentra la disolución de reacción, se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano y se seca a alto vacío.

5 Rendimiento: 9,1 mg (90% d. t.)

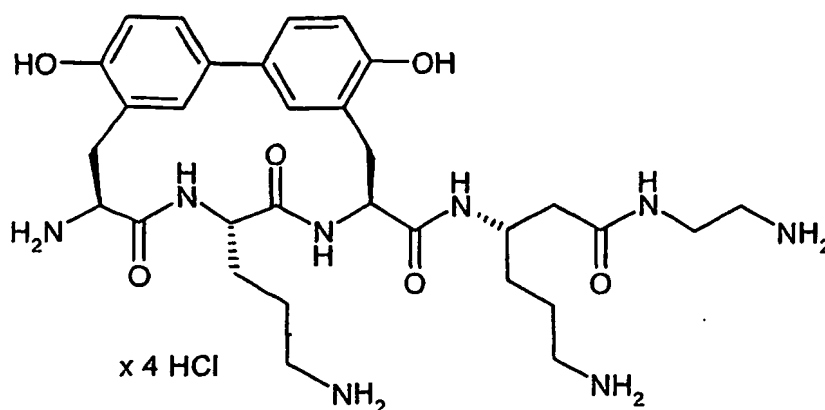
CL-EM (procedimiento 20): $R_t = 1,83$ min.

EM (EI): $m/z = 616$ (M-3HCl+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): $\delta = 1,56-1,90$ (m, 4H), 2,78-3,82 (m, 14 H), 3,96 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,43 (d, 1H).

10 **Ejemplo 9**

Tetraclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-N-((1S)-4-amino-1-{2-[(2-aminoetil)amino]-2-oxoetil}butil)-11-(3-aminopropil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



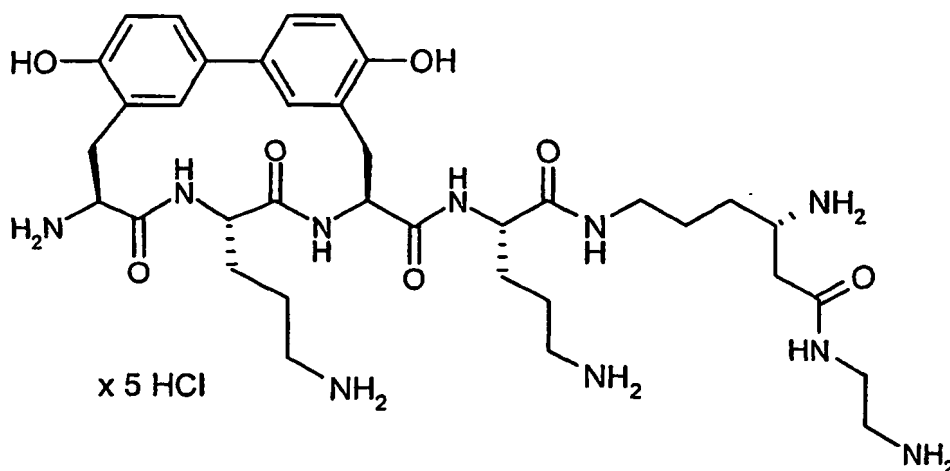
15 Una mezcla de 30 mg (0,029 mmol) de (2-[[[(3S)-6-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-(((8S,11S,14S)-14-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-11-{3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil]amino)hexanoil]amino)etil]carbamato de *terc*-butilo (ejemplo 193A) en 2 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 M se agita durante 20 min. a TA. Se concentra la disolución de reacción, se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano y se seca a alto vacío.

Rendimiento: cuantitativo.

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): $\delta = 1,5-2,0$ (m, 8H), 2,18-3,53 (m, 20 H), 4,25 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 6,69 (d, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,63 (s, 1H).

Ejemplo 10

25 Pentaclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-N-((1S)-4-amino-1-[[[(4R)-4-amino-6-[(2-aminoetil)amino]-6-oxohexil]amino]carbonil]butil)-11-(3-aminopropil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



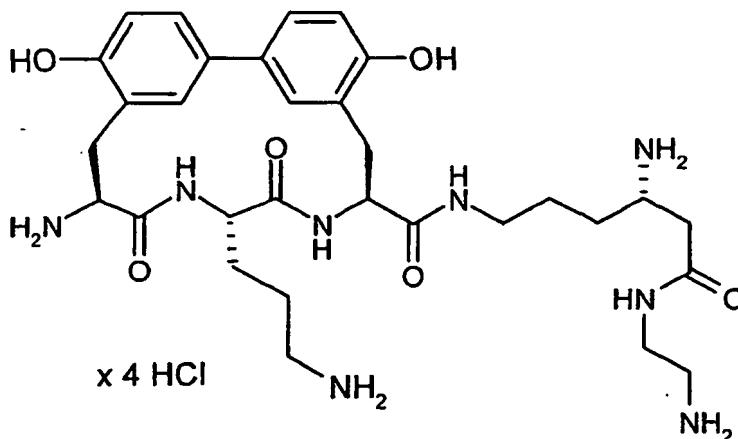
- 5 En 0,3 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N se introducen 6 mg (0,006 mmol) de tris(hidroacetato) de {3-[(8S,11S,14S)-8-[[[(1S)-4-amino-1-[[[(4S)-4,8-diamino-6-oxooctil]amino]carbonil]butil]amino]-carbonil]-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo-[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-il]propil]carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 205A) y se agitan durante 30 min. a TA. Se concentra la disolución de reacción, se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano y se seca a alto vacío.

Rendimiento: 5 mg (85% d. t.)

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ = 1,5-1,7 (m, 13H), 2,52-3,75 (m, 17H), 4,22 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 6,9 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,43 (d, 1H).

10 Ejemplo 11

Tetraclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-*N*-{[(4S)-4-amino-6-[(2-aminoetil)amino]-6-oxohexil]-11-(3-amino-propil)-5,17-di-hidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



- 15 En 0,4 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N se introducen 8 mg (0,010 mmol) de bis(hidroacetato) de {3-[(8S,11S,14S)-8-[[[(4S)-4-amino-6-[(2-aminoetil)amino]-6-oxohexil]amino]carbonil]-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-il]propil]carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 206A) y se agitan durante 30 min. a TA. Se concentra la disolución de reacción, se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano y se seca a alto vacío.

Rendimiento: cuantitativo.

- 20 CL-EM (procedimiento 12): R_t = 0,20 min.

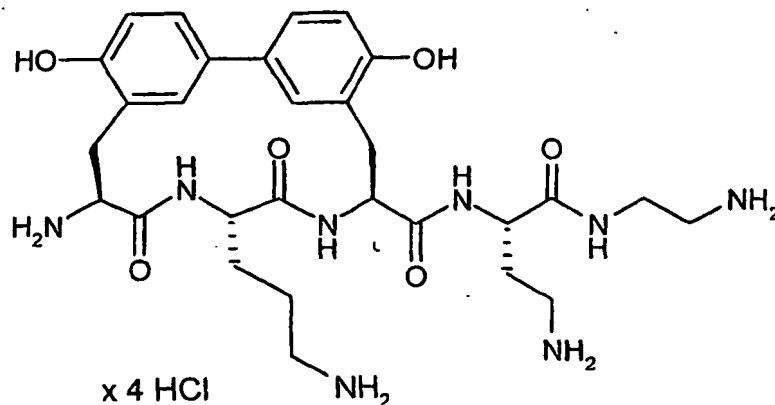
EM (EI): m/z = 627 (M+4HCl+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ = 1,19 (m, 1H), 1,25 (m, 2H), 1,5-1,9 (m, 8H), 2,53-2,71 (m, 1H), 2,79-3,64 (m, 15H),

4,44 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,43 (d, 1H).

Ejemplo 12

Tetraclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-N-((1S)-3-amino-1-((2-aminoetil)amino)carbonil)propil)-11-(3-aminopropil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



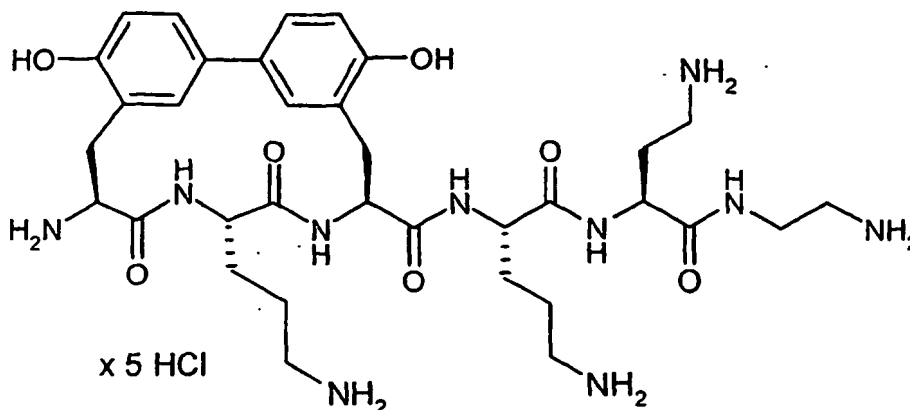
En 1 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N se introducen 15 mg (0,019 mmol) de bis(hidroacetato) de {3-[(8S,11S,14S)-8-[[[(1S)-3-amino-1-((2-aminoetil)amino)carbonil]propil)amino]carbonil]-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-il]propil]carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 207A) y se agitan durante 20 min. a TA. Se concentra la disolución de reacción, se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano y se seca a alto vacío.

Rendimiento: 12 mg (86% d. t.)

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ = 1,6-2,0 (m, 5H), 2,07-2,30 (m, 2H), 2,84-3,23 (m, 10H), 3,33 (m, 1H), 3,51-3,83 (m, 4H), 4,50 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,52 (d, 1H).

Ejemplo 13

Pentaclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-N-((1S)-4-amino-1-(((1S)-3-amino-1-((2-aminoetil)amino)carbonil)propil)amino)carbonil)butil)-11-(3-aminopropil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



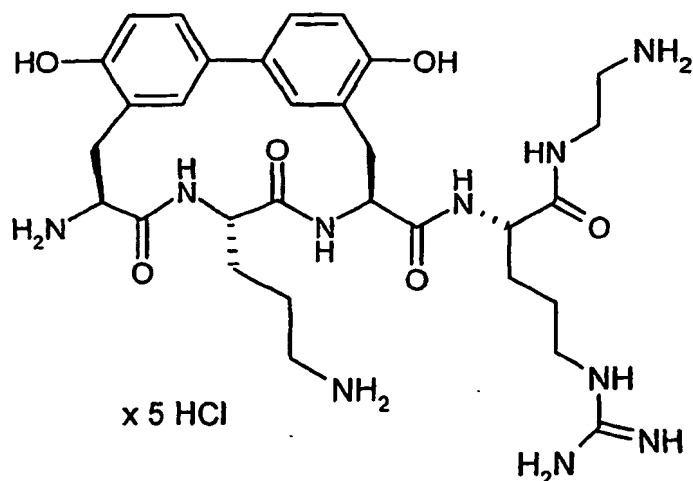
En 0,6 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N se introducen 7 mg (0,008 mmol) de {3-[(8S,11S,14S)-8-[[[(1S)-4-amino-1-(((1S)-amino-1-((2-aminoetil)amino)carbonil)propil)-amino]carbonil]-8-butil)amino]carbonil]-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-il]propil]carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 208A) y se agitan durante 30 min. a TA. Se concentra la disolución de reacción, se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano y se seca a alto vacío.

Rendimiento: 6,1 mg (89% d. t.)

RMN ^1H (400 MHz, D_2O): δ = 1,5-2,3 (m, 11H), 2,80-3,70 (m, 14H), 4,29-4,48 (m, 3H), 4,85 (m, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,44 (d, 1H).

Ejemplo 14

- 5 Pentaclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-N-((1S)-1-[[2-aminoetil]amino]carbonil)-4-[[amino(imino)metil]-amino]-butil)-11-(3-aminopropil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



- 10 En 0,4 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N se introducen 5,3 mg (0,005 mmol) de di(hidrot trifluoroacetato) de {3-[(8S,11S,14S)-8-[[[(1S)-1-[[2-aminoetil]amino]carbonil]-4-[[amino(imino)metil]amino]-butil]amino]carbonil]-14-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-il]propil]carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 209A) y se agitan durante 30 min. a TA. Se concentra la disolución de reacción, se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano y se seca a alto vacío.

Rendimiento: cuantitativo.

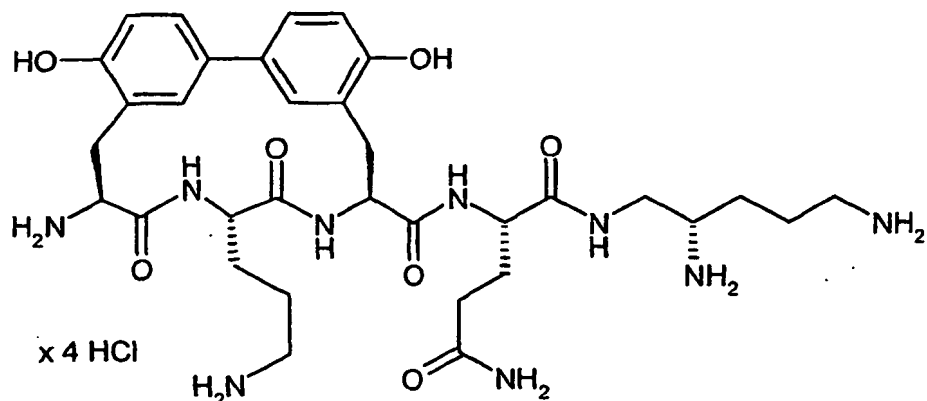
- 15 CL-EM (procedimiento 20): R_t = 1,75 min.

EM (EI): m/z = 655 (M-5HCl+H)⁺

RMN ^1H (400 MHz, D_2O): δ = 1,5-1,9 (m, 8H), 2,81-3,75 (m, 13H), 4,25 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,45 (m, 2H).

Ejemplo 15

- 20 Tetraclorhidrato de N^2 -[[[(8S,11S,14S)-14-amino-11-(3-aminopropil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil]- N^1 -(2S)-2,5-diaminopentil]-L-glutamamida



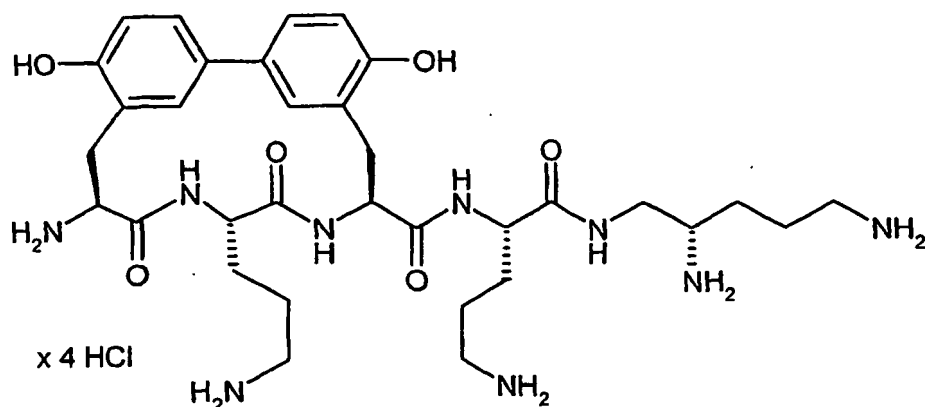
Se mezclan 7 mg (0,01 mmol) del compuesto del ejemplo 180A con 0,1 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Se agita durante 4 h a TA. A continuación se concentra al vacío y se seca el residuo a alto vacío.

Rendimiento: 4,2 mg (78% d. t.).

- 5 EM (ESI): $m/z = 684 (M-4HCl+H)^+$.

Ejemplo 16

Tetraclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-N-[(1S)-4-amino-1-({[(2S)-2,5-diaminopentil]amino}carbonil)butil]-11-(3-aminopropil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



10

Se disuelven 40 mg (0,034 mmol) del compuesto del ejemplo 177A a 0°C en 1 ml de dioxano. A continuación se añaden 0,5 ml de disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agitan durante 2 h a TA. Se evapora la mezcla de reacción al vacío hasta sequedad y el residuo se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

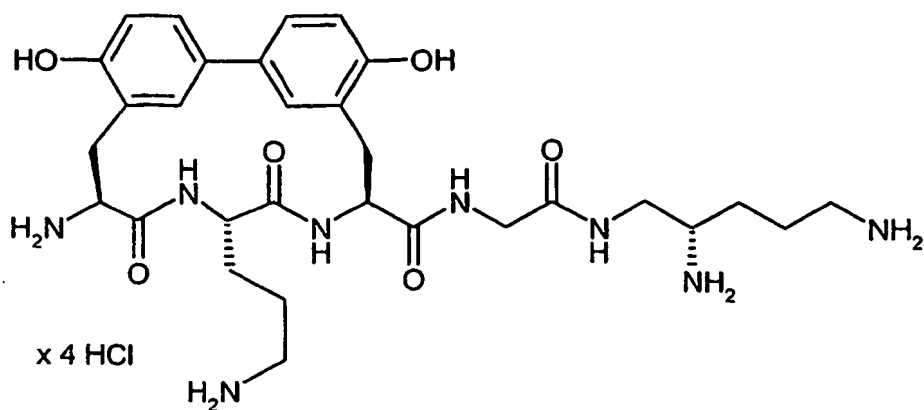
Rendimiento: 26 mg (88% d. t.).

- 15 EM (ESI): $m/z = 670 (M-4HCl+H)^+$.

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): $\delta = 1,45-1,95$ (m, 12H), 2,8-3,05 (m, 6H), 3,1-3,4 (m, 4H), 3,42 (m_c, 2H), 3,54 (m_c, 1H), 3,97 (m_c, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,6-4,8 (m, 2H, en D₂O), 6,83-6,9 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,4 (d, 1H).

Ejemplo 17

- 20 Tetraclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-11-(3-aminopropil)-N-(2-({[(2S)-2,5-diaminopentil]amino}-2-oxoetil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



Se disuelven 11,5 mg (0,011 mmol) del compuesto del ejemplo 178A a 0°C en 1 ml de dioxano. A continuación se añaden 0,2 ml de disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agitan durante 2 h a TA. Se evapora la mezcla de reacción al vacío hasta sequedad y se seca el residuo a alto vacío hasta obtener un peso constante.

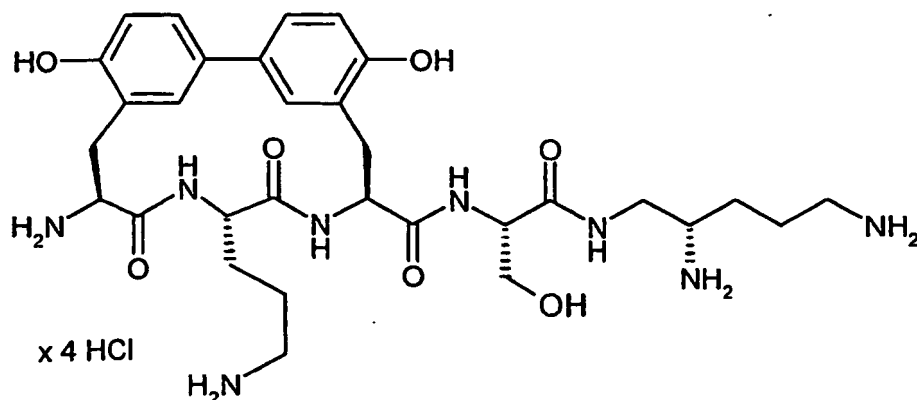
5 Rendimiento: 8,5 mg (99% d. t.).

EM (ESI): $m/z = 613 (M-4HCl+H)^+$.

RMN 1H (400 MHz, D_2O): $\delta = 1,5-1,9$ (m, 8H), 2,75-3,05 (m, 6H), 3,24 (m, 1H), 3,3-3,43 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,87-3,97 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,7 (m, 1H, en D_2O), 4,83 (m, 1H), 6,83-6,9 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (d, 1H).

10 **Ejemplo 18**

Tetraclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-11-(3-aminopropil)-N-[(1S)-2-[(2S)-2,5-diaminopentil]amino]-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



15 Se disuelven 18,4 mg (0,018 mmol) del compuesto del ejemplo 179A a 0°C en 1 ml de dioxano. A continuación se añaden 0,26 ml de disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 4 h a TA. Se evapora la mezcla de reacción al vacío hasta sequedad y se seca el residuo a alto vacío hasta obtener un peso constante.

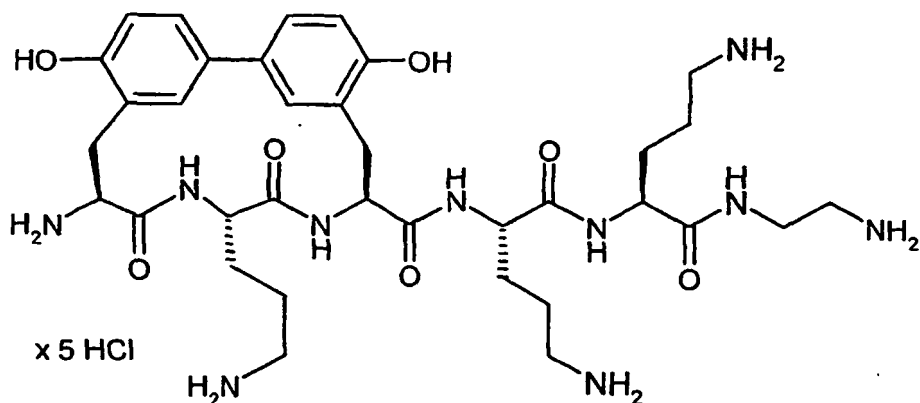
Rendimiento: 13 mg (93% d. t.).

EM (ESI): $m/z = 643 (M-4HCl+H)^+$.

20 RMN 1H (400 MHz, D_2O): $\delta = 1,4-1,85$ (m, 8H), 2,75-3,05 (m, 6H), 3,26 (m, 1H), 3,35-3,85 (m, 7H), 4,41 (m, 1H), 4,7 (m, 1H, en D_2O), 4,87 (m, 1H), 6,85-6,92 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,4 (d, 1H).

Ejemplo 19

Pentaclorhidrato de N^2 -[[[(8S,11S,14S)-14-amino-11-(3-aminopropil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-il]carbonil]-L-ornitil]-N-(2-aminoetil)-L-ornitinamida



Se mezclan 8,5 mg (0,008 mmol) del compuesto del ejemplo 210A con 0,2 ml de disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita 3 h a TA. Se evapora la mezcla de reacción al vacío hasta sequedad y se seca el residuo a alto vacío hasta obtener un peso constante.

5 Rendimiento: cuantitativo.

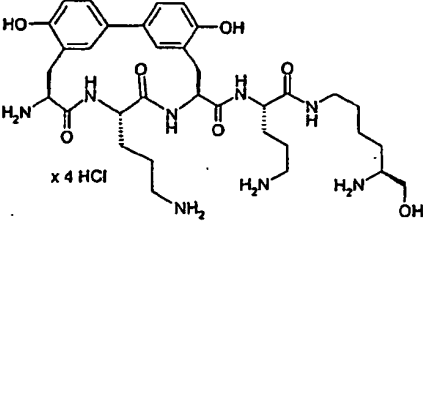
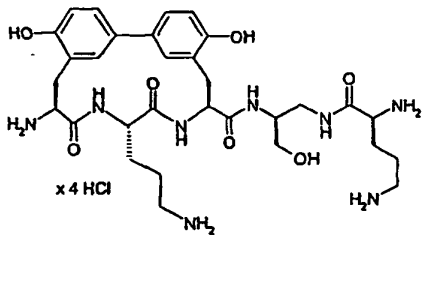
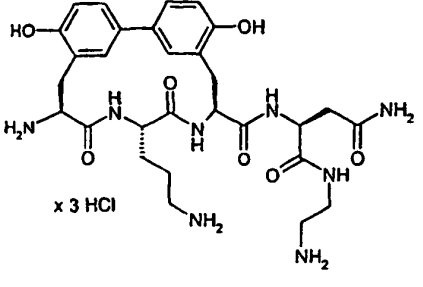
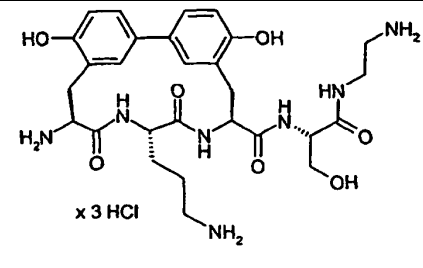
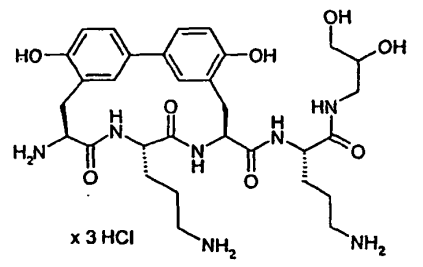
EM (ESI): $m/z = 727$ (M-5HCl+H)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): $\delta = 1,55-1,95$ (m, 12H), 2,75-3,15 (m, 10H), 3,25 (m_c, 1H), 3,35-3,75 (m, 3H), 4,25-4,35 (m, 2H), 4,41 (m_c, 1H), 4,7-4,9 (m, 2H, en D₂O), 6,91 (m_c, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,45 (d, 1H).

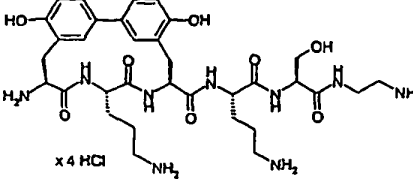
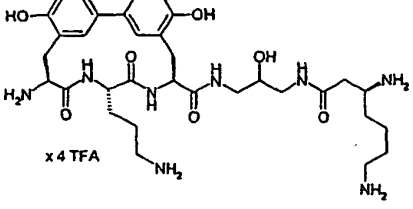
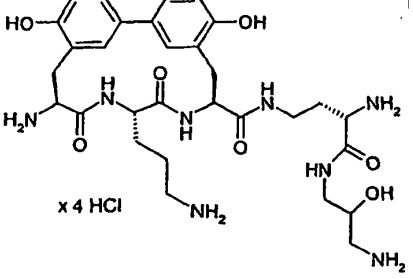
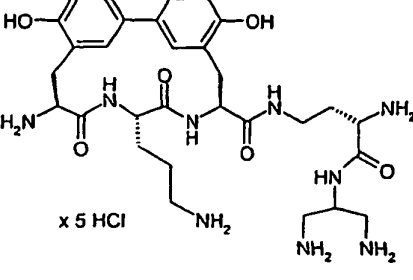
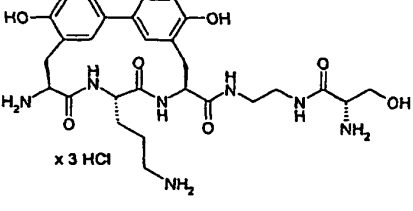
10 De manera análoga a las indicaciones del ejemplo 1 se preparan los ejemplos 20 a 39 especificados en la siguiente tabla, de manera correspondiente a los respectivos procedimientos de aislamiento como sal clorhidrato o hidrot trifluoroacetato.

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|--|---|
| 20 | 221A | <p style="text-align: center;">x 3 HCl</p> | CL-EM (procedimiento 20): $R_t = 1,87$ min. EM (ESI): $m/z = 556$ (M-3HCl+H) ⁺ . RMN ¹ H(400 MHz, D ₂ O): $\delta = 1,55-1,90$ (m, 4H), 2,8-2,97 (m, 3H), 3,0-3,15 (m, 3H), 3,27 (m _c , 1H), 3,45-3,75 (m, 5H), 4,40 (m _c , 1H), 4,8 (m _c , 1H, en D ₂ O), 4,72 (m _c , 1H), 6,8-6,9 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,42 (d, 1H). |
| 21 | 184A | <p style="text-align: center;">x 4 HCl</p> | MS (ESI): $m/z = 613$ (M-4HCl+H) ⁺ RMN ¹ H(400 MHz, D ₂ O): $\delta = 1,45-1,95$ (m, 6H), 2,82-3,2 (m, 8H), 3,25-3,45 (m, 2H), 3,47-3,75 (m, 4H), 3,94 (m _c , 1H), 4,42 (m _c , 1H), 4,68 (m, 1H, en D ₂ O), 4,77(m _c ,1H), 6,83-6,92 (m, 2H), 6,97 (s, 1H); 7,25 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,43 (d, 1H). |

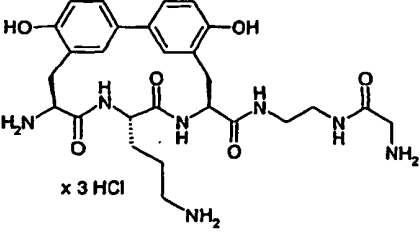
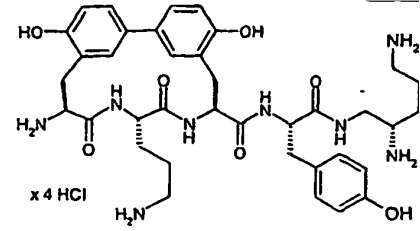
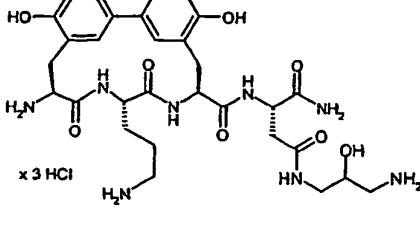
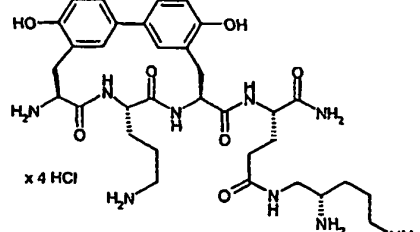
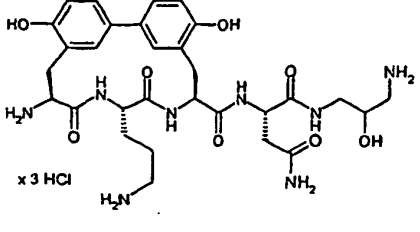
(continuación)

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|---|---|
| 22 | 185A |  <p style="text-align: center;">x 4 HCl</p> | <p>CL-EM (procedimiento 20): $R_t = 1,83$ min. EM (ESI): $m/z = 685$ (M-4HCl+H)⁺. RMN ¹H(400 MHz, D₂O): $\delta = 1,2-1,9$ (m, 14H), 2,7-3,1 (m, 5H), 3,1-3,3 (m, 4H), 3,5-3,6 (m, 2H), 3,72 (m_c, 2H), 3,88 (m_c, 2H), 4,18 (m_c, 1H), 4,41 (m_c, 1H), 4,78 (m_c, 1H), 6,83-6,92 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,43 (d, 1H).</p> |
| 23 | 186A |  <p style="text-align: center;">x 4 HCl</p> | <p>EM (ESI): $m/z = 643$ (M-4HCl+H)⁺. RMN ¹H(400 MHz, D₂O): $\delta = 1,5-2,0$ (m, 8H), 2,7-3,1 (m, 6H), 3,22 (m, 1H), 3,3-3,8 (m, 5H), 3,9-4,05 (m, 2H), 4,4 (m_c, 1H), 4,6-4,8 (m, 2H en D₂O), 6,8-6,93 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,42 (d, 1H).</p> |
| 24 | 187A |  <p style="text-align: center;">x 3 HCl</p> | <p>CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 0,238$ min. EM (EI): $m/z = 613$ (M-3HCl+H)⁺</p> |
| 25 | 216A |  <p style="text-align: center;">x 3 HCl</p> | <p>CL-EM (procedimiento 20): $R_t = 2,17$ min. EM (EI): $m/z = 586$ (M-3HCl+H)⁺</p> |
| 26 | 217A |  <p style="text-align: center;">x 3 HCl</p> | <p>CL-EM (procedimiento 20): $R_t = 2,03$ min. EM (EI): $m/z = 644$ (M-3HCl+H)⁺ RMN ¹H (400 MHz, D₂O): $\delta = 1,6-1,7$(m, 7H), 2,80-3,78(m, 15H), 4,24 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 6-97 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,43 (d, 1H).</p> |

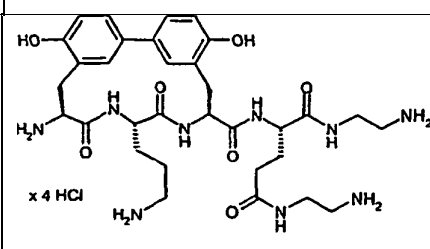
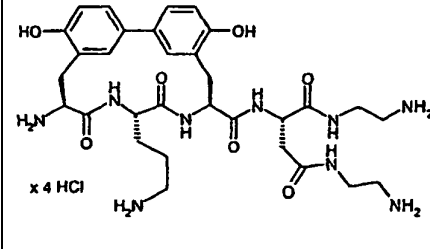
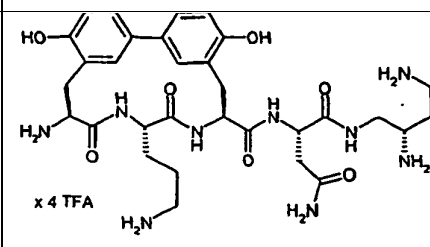
(continuación)

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|---|---|
| 27 | 218A |  <p style="text-align: center;">x 4 HCl</p> | <p>CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 0,24$ min.</p> <p>EM (EI): $m/z = 700$ (M-4HCl+H)⁺</p> <p>RMN ¹H(400 MHz, D₂O): $\delta = 1,5-1,9$ (m, 9H), 2,81-3,83 (m, 20H), 4,32-4,39 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,44 (d, 1H).</p> |
| 28 | 219A |  <p style="text-align: center;">x 4 TFA</p> | <p>CL-EM (procedimiento 20): $R_t = 1,82$ min.</p> <p>EM (EI): $m/z = 671$ (M-4TFA+H)⁺</p> |
| 29 | 195A |  <p style="text-align: center;">x 4 HCl</p> | <p>RMN ¹H (400 MHz, D₂O): $\delta = 1,58-1,89$ (m, 4H), 2,02-2,16 (m, 2H), 2,80-3,75 (m, 15H), 3,97 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,44 (d, 1H).</p> |
| 30 | 196A |  <p style="text-align: center;">x 5 HCl</p> | <p>CL-EM (procedimiento 20):</p> <p>$R_t = 0,45$ min.</p> <p>EM (EI): $m/z = 628$ (M-5HCl+H)⁺</p> <p>RMN ¹H(400 MHz, D₂O): $\delta = 1,57- 1,87$ (m, 4H), 2,09 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,85-3,76 (m, 15H), 4,01 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,44 (d, 1H).</p> |
| 31 | 220A |  <p style="text-align: center;">x 3 HCl</p> | <p>CL-EM (procedimiento 20):</p> <p>$R_t = 1,80$ min.</p> <p>EM (EI): $m/z = 585$ (M-3HCl+H)⁺</p> <p>RMN ¹H(400 MHz, D₂O): $\delta = 1,53-1,89$ (m, 4H), 2,81-3,46 (m, 10H), 3,56 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,43 (d, 1H).</p> |

(continuación)

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|--|--|
| 32 | 182A |  | <p>CL-EM (procedimiento 20): $R_t = 1,68$ min. EM (EI): $m/z = 556$ (M-3HCl+H)⁺ RMN ¹H (400 MHz, D₂O): = 1,55-1,85 (m, 4H), 2,81-3,05 (m, 4H), 3,15-3,7 (m, 9H), 4,42 (mc, 1H), 4,6-4,8 (m, 2H, en D₂O), 6,88 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,41 (d, 1H).</p> |
| 33 | 199A |  | <p>EM (ESI): $m/z = 719$ (M-4HCl+H)⁺ RMN ¹H(400 MHz, D₂O): $\delta = 1,45-1,75$ (m, 8H), 2,7-3,05 (m, 6H), 3,15 (mm, 1H), 3,26 (mm, 1H), 3,45 (mc, 2H), 3,55 (mc, 1H), 4,42 (mc, 1H), 4,48 (mm, 1H), 4,6-4,8 (m, 2H, en D₂O), 6,75 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,42 (d, 1H).</p> |
| 34 | 197A |  | <p>CL-EM (procedimiento 20): $R_t = 1,72$ min. EM (EI): $m/z = 643$ (M-3HCl+H)⁺ RMN ¹H(400 MHz, D₂O): $\delta = 1,55-1,85$ (m, 4H), 2,6-3,35 (m, 11 H), 3,5-3,75 (m, 2H), 3,92 (mc, 1H), 4,41 (mc, 1H), 4,48 (mc, 1H), 4,7 (m, 1H, en D₂O), 4,78 (d, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,4 (d, 1H).</p> |
| 35 | 198A |  | <p>EM (ESI): $m/z = 684$ (M-4HCl+H)⁺</p> |
| 36 | 200A |  | <p>CL-EM (procedimiento 20): $R_t = 1,74$ min. EM (EI): $m/z = 643$ (M-3HCl+H)⁺ RMN ¹H(400 MHz, D₂O): $\delta = 1,45-1,85$ (m, 4H), 2,65-3,1 (m, 7H), 3,2-3,4 (m, 4H), 3,5-3,75 (m, 2H), 3,92 (mc, 1H), 4,41 (mc, 1H), 4,48 (mc, 1H), 4,7 (m, 1H, en D₂O), 4,78 (d, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,4 (d, 1H).</p> |

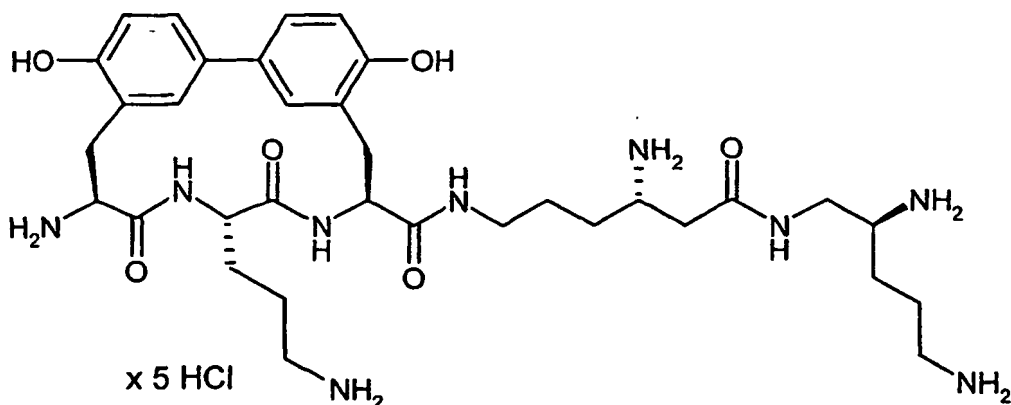
(continuación)

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|---|---|
| 37 | 201A |  | EM (ESI): m/z = 670 (M-4HCl+H) ⁺ |
| 38 | 202A |  | EM (ESI): m/z = 656 (M-4HCl+H) ⁺ |
| 39 | 203A |  | EM (ESI): m/z = 656 (M-4TFA+H) ⁺ |

Ejemplo 40

Pentaclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-N-((4S)-4-amino-6-[[[(2S)-2,5-diaminopentil]amino]-6-oxohexil]-11-(3-aminopropil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida

5



A una disolución de 25 mg (0,021 mmol) del compuesto del ejemplo 262A en 1 ml de dioxano se añaden a 0°C 0,32 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N. Tras 2 h a TA se concentra la disolución de reacción al vacío y se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

10

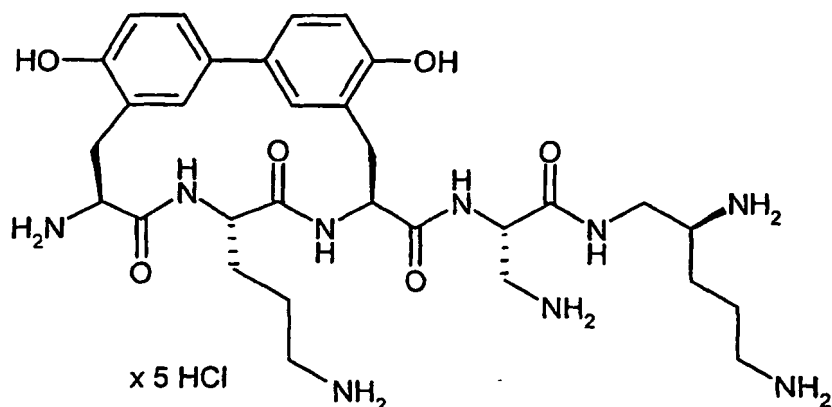
Rendimiento: 17,8 mg (96% d. t.)

EM (ESI): $m/z = 684 (M-5HCl+H)^+$.

RMN 1H (400 MHz, D_2O): $\delta = 1,4-1,9$ (m, 12H), 2,5-3,2 (m, 10H), 3,3-3,7 (m, 6H), 4,41 (m_c , 1H), 4,7-4,9 (m, 2H, en D_2O), 6,85-6,92 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,44 (d, 1H).

Ejemplo 41

- 5 Pentaclorhidrato de (8*S*,11*S*,14*S*)-14-amino-*N*-[(1*S*)-1-(aminometil)-2-[[*(2S)*-2,5-diaminopentil]amino]-2-oxoetil)-11-(3-aminopropil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicoso-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



- 10 A una disolución de 47 mg (0,021 mmol) del compuesto del ejemplo 269A en 1 ml de dioxano se añaden a 0°C 0,62 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N. Tras 3 h a TA se concentra la disolución de reacción al vacío y se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

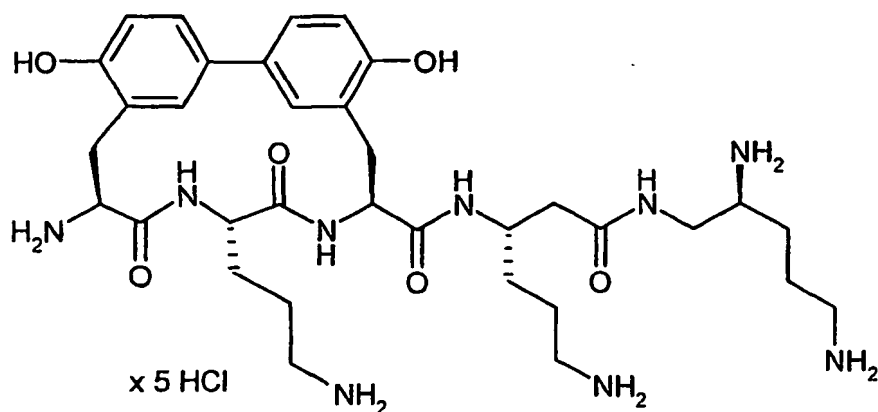
Rendimiento: 33 mg (98% d. t.)

EM (ESI): $m/z = 642 (M-5HCl+H)^+$.

- 15 RMN 1H (400 MHz, D_2O): $\delta = 1,5-1,9$ (m, 8H), 2,8-3,1 (m, 6H), 3,2-3,7 (m, 8H), 4,41 (m_c , 1H), 4,7-4,9 (m, 2H, en D_2O), 6,91 (m_c , 2H), 7,0 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,45 (d, 1H).

Ejemplo 42

- 20 Pentaclorhidrato de (8*S*,11*S*,14*S*)-14-amino-*N*-[(1*S*)-4-amino-1-(2-[[*(2S)*-2,5-diaminopentil]amino]-2-oxoetil)-butil]-11-(3-aminopropil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicoso-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



A una disolución de 17 mg (0,014 mmol) del compuesto del ejemplo 270A en 1 ml de dioxano se añaden a 0°C 0,22 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N. Tras 3 h a TA se concentra la disolución de reacción al vacío

y se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

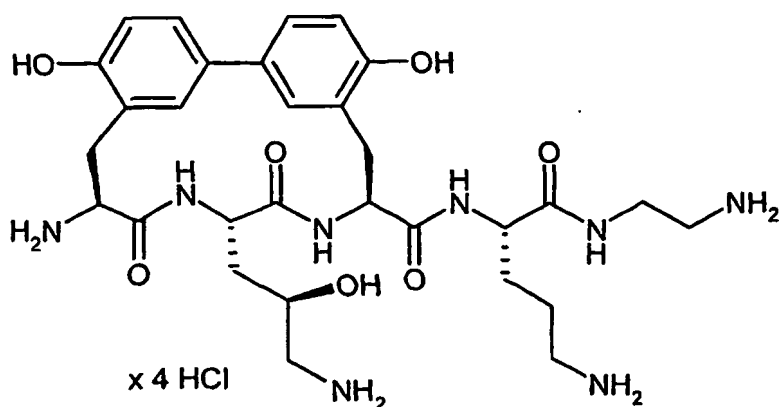
Rendimiento: 12 mg (99% d. t.)

EM (ESI): $m/z = 684 (M-5HCl+H)^+$.

- 5 RMN 1H (400 MHz, D_2O): $\delta = 1,4-1,9$ (m, 12H), 2,37 (mc, 1H), 2,55 (mc, 1H), 2,7-3,2 (m, 7H), 3,2-3,7 (m, 6H), 4,22 (mc, 1H), 4,42 (mc, 1H), 4,7-4,9 (m, 2H, en D_2O), 6,89 (mc, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,42 (d, 1H).

Ejemplo 43

- 10 Tetraclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-N-((1S)-4-amino-1-[[[(2-aminoetil)amino]carbonil]butil]-11-[(2R)-3-amino-2-hidroxipropil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



Se mezclan 57 mg (0,014 mmol) del compuesto del ejemplo 271A a 0°C con 0,83 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N. Tras 3 h a TA se concentra la disolución de reacción al vacío y se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

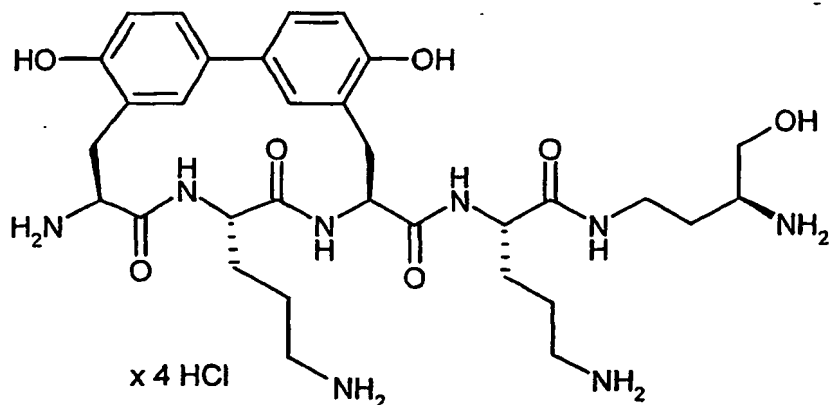
- 15 Rendimiento: 44 mg (99% d. t.)

EM (ESI): $m/z = 629 (M-4HCl+H)^+$.

RMN 1H (400 MHz, D_2O): $\delta = 1,5-2,1$ (m, 6H), 2,7-3,2 (m, 8H), 3,28 (mc, 1H), 3,37-3,62 (m, 3H), 3,86 (mc, 1H), 4,27 (mc, 1H), 4,42 (mc, 1H), 4,7-4,9 (m, 2H, en D_2O), 6,91 (mc, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,44 (d, 1H).

Ejemplo 44

- 20 Tetraclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-N-[(1S)-4-amino-1-[[[(3S)-3-amino-4-hidroxibutil]amino]carbonil]-butil]-11-(3-aminopropil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



Se mezclan 19 mg (0,018 mmol) del compuesto del ejemplo 272A a 0°C con 0,27 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N. Tras 3 h a TA se concentra la disolución de reacción al vacío y se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

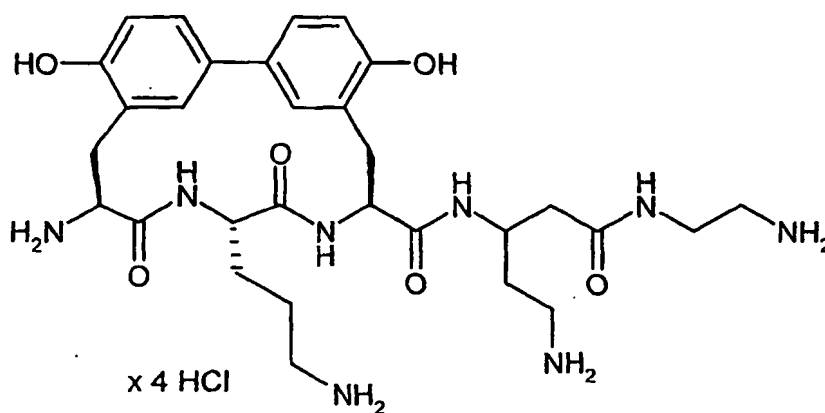
Rendimiento: 14 mg (97% d. t.)

5 EM (ESI): $m/z = 657 (M-4HCl+H)^+$.

RMN 1H (400 MHz, D_2O): $\delta = 1,55-1,95$ (m, 10H), 2,75-3,1 (m, 4H), 3,2-3,4 (m, 4H), 3,5-3,6 (m, 2H), 3,7-3,8 (m, 2H), 3,93 (m_c, 1H), 4,21 (m_c, 1H), 4,45 (m_c, 1H), 4,7-4,9 (m, 2H, en D_2O), 6,91 (m_c, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,44 (d, 1H).

Ejemplo 45

10 Tetraclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-N-{1-(2-aminoetil)-3-[(2-aminoetil)amino]-3-oxopropil}-11-(3-aminopropil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



15 A una disolución de 28 mg (0,028 mmol) del compuesto del ejemplo 273A en 1 ml de dioxano se mezclan a 0°C con 0,41 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N. Tras 3 h a TA se concentra la disolución de reacción al vacío y se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

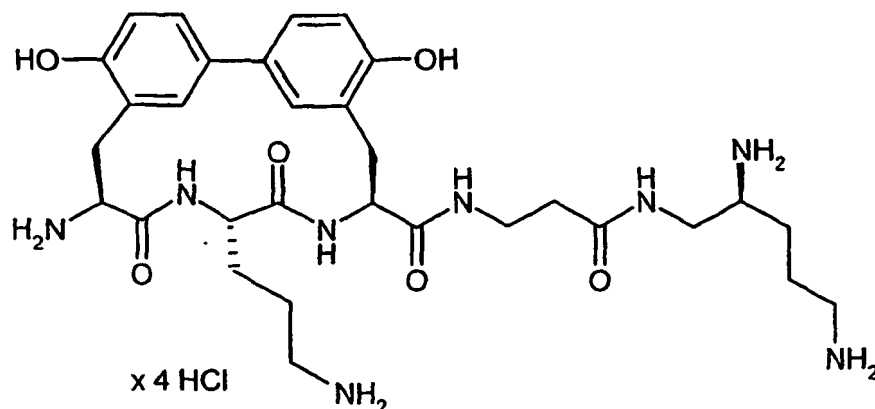
Rendimiento: 12 mg (58% d. t.)

EM (ESI): $m/z = 627 (M-4HCl+H)^+$.

20 RMN 1H (400 MHz, D_2O): $\delta = 1,5-2,0$ (m; 6H), 2,3-2,65 (m, 2H), 2,7-3,2 (m, 8H), 3,3-3,8 (m, 4H), 4,28 (m_c, 1H), 4,42 (m_c, 1H), 4,7-4,9 (m, 2H, en D_2O), 6,90 (m_c, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,43 (d, 1H).

Ejemplo 46

Tetraclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-11-(3-aminopropil)-N-(3-[[2(S)-2,5-diaminopentil]amino]-3-oxopropil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



5

A una disolución de 20,7 mg (0,020 mmol) del compuesto del ejemplo 274A en 1 ml de dioxano se mezclan a 0°C con 0,30 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N. Tras 3 h a TA se concentra la disolución de reacción al vacío y se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

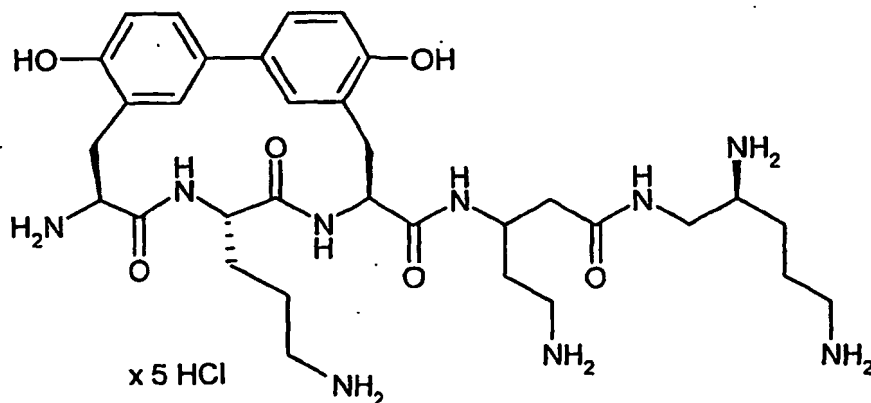
Rendimiento: 15 mg (98% d. t.)

EM (ESI): $m/z = 627 (M-4HCl+H)^+$.

RMN 1H (400 MHz, D_2O): $\delta = 1,5-1,9$ (m, 8H), 2,35-2,55 (m, 2H), 2,7-3,2 (m, 7H), 3,3-3,7 (m, 6H), 4,42 (m_c, 1H), 4,7-4,9 (m, 2H, en D_2O), 6,90 (m_c, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,42 (d, 1H).

10 Ejemplo 47

Pentaclorhidrato de (8S,11S,14,S)-14-amino-N-(1-(2-aminoetil)-3-[[[(2S)-2,5-diaminopentil]amino]-3-oxopropil]-11-(3-amino-propil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



15 A una disolución de 27,7 mg (0,024 mmol) del compuesto del ejemplo 275A en 1 ml de dioxano se mezcla a 0°C con 0,355 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N. Tras 3 h a TA se concentra la disolución de reacción al vacío y se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

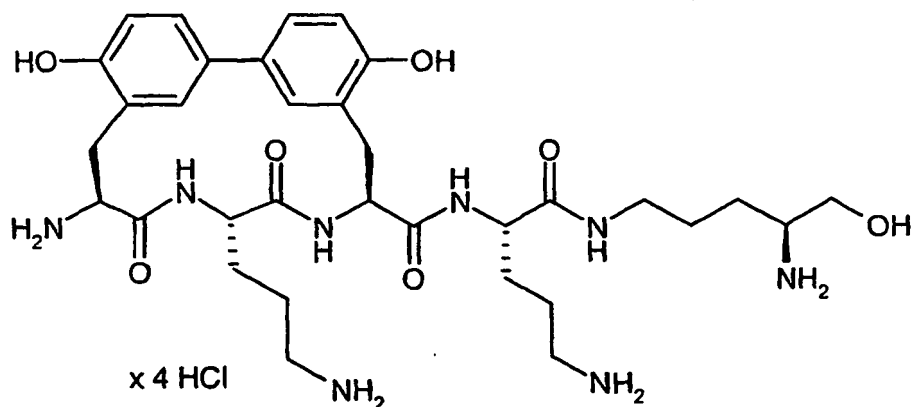
Rendimiento: 20 mg (99% d. t.)

20 EM (ESI): $m/z = 670 (M-5HCl+H)^+$.

RMN 1H (400 MHz, D_2O): $\delta = 1,5-1,9$ (m, 10H), 2,3-2,7 (m, 2H), 2,7-3,7 (m, 13H), 4,24 (m_c, 1H), 4,42 (m_c, 1H), 4,7-4,9 (m, 2H, en D_2O), 6,90 (m_c, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,43 (d, 1H).

Ejemplo 48

Tetraclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-N-[(1S)-4-amino-1-({[(4S)-4-amino-5-hidroxi-pentil]amino)carbonil)-butil]-11-(3-aminopropil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



5

Se mezclan 7,8 mg (0,007 mmol) del compuesto del ejemplo 276A a 0°C con 0,11 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N. Tras 3 h a TA se concentra la disolución de reacción al vacío y se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

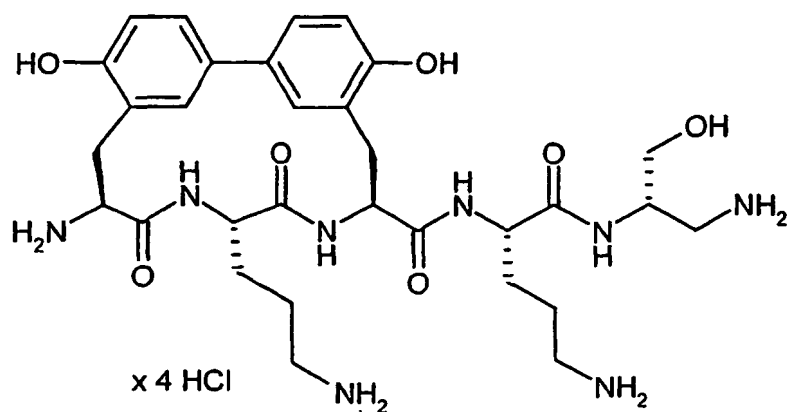
Rendimiento: 5.8 mg (99% d. t.)

10 EM (ESI): $m/z = 671$ (M-4HCl+H)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): $\delta = 1,4-1,95$ (m, 12H), 2,75-3,4 (m, 10H), 3,5-3,8 (m, 3H), 4,20 (m_c, 1H), 4,44 (m_c, 1H), 4,7-4,9 (m, 2H, en D₂O), 6,91 (m_c, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,45 (d, 1H).

Ejemplo 49

15 Tetraclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-N-[(1S)-4-amino-1-({[(1S)-2-amino-1-(hidroximetil)etil]amino)-carbonil)butil]-11-(3-aminopropil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



20 Una disolución de 39 mg (0,037 mmol) del compuesto del ejemplo 277A en 1 ml de dioxano se mezcla a 0°C con 0,56 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N. Tras 3 h a TA se concentra la disolución de reacción al vacío y se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

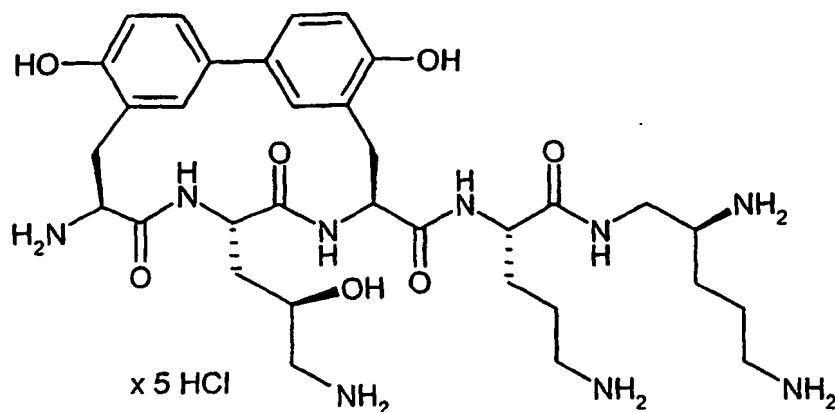
Rendimiento: 25 mg (85% d. t.)

EM (ESI): $m/z = 643$ (M-4HCl+H)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ = 1,5-1,9 (m, 8H), 2,83 (m, 1H), 2,9-3,1 (m, 6H), 3,15-3,3 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,7-4,9 (m, 2H, en D₂O), 6,89 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,43 (d, 1H).

Ejemplo 50

5 Pentaclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-N-[(1S)-4-amino-1-([(2S)-2,5-diaminopentil]amino)carbonil]butil]-11-[(2R)-3-amino-2-hidroxiopropil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



10 Una disolución de 24 mg (0,02 mmol) del compuesto del ejemplo 278A en 1 ml de dioxano se mezcla a 0°C con 0,30 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N. Tras 3 h a TA se concentra la disolución de reacción al vacío y se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

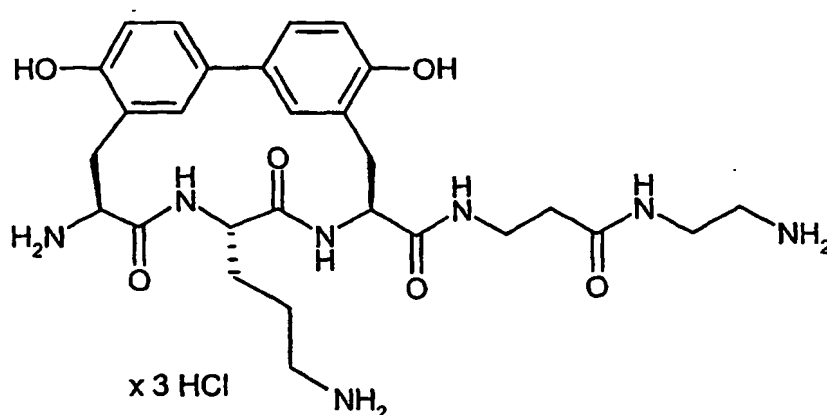
Rendimiento: 17 mg (97% d. t.)

EM (ESI): m/z = 686 (M-5HCl+H)⁺.

15 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ = 1,3-1,9 (m, 10H), 2,5-2,95 (m, 7H), 2,95-3,25 (m, 3H), 3,3-3,5 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,7-4,9 (m, 2H, en D₂O), 6,67 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,21 (d, 1H).

Ejemplo 51

Triclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-N-[3-[(2-aminoetil)amino]-3-oxopropil]-11-(3-aminopropil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



20

Una disolución de 21 mg (0,024 mmol) del compuesto del ejemplo 279A en 1 ml de dioxano se mezcla a 0°C con 0,36 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N. Tras 3 h a TA se concentra la disolución de reacción al vacío y se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

25 Rendimiento: 16 mg (98% d. t.)

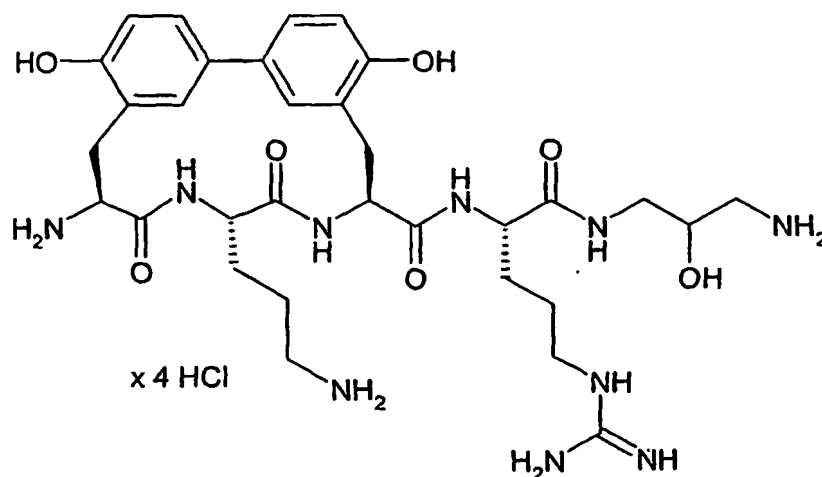
CL-EM (procedimiento 23): $R_t = 1,84$ min..

EM (ESI): $m/z = 570$ (M-3HCL+H)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): $\delta = 1,5-1,9$ (m, 4H), 2,3-2,6 (m, 2H), 2,7-3,2 (m, 7H), 3,3-3,7 (m, 5H), 4,42 (m_c, 1H), 4,7-4,9 (m, 2H, en D₂O), 6,89 (m_c, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,42 (d, 1H).

5 **Ejemplo 52**

Tetraclorhidrato de rel-(8S,11S,14S)-14-amino-N-((1S)-1-[[3-amino-2-hidroxiopropil]amino]carbonil)-4-[[amino(imino)metil]amino]butil)-11-(3-aminopropil)-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



- 10 Una disolución de 41 mg (0,035 mmol) del compuesto del ejemplo 280A en 1 ml de dioxano se mezcla a 0°C con 0,52 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N. Tras 3 h a TA se concentra la disolución de reacción al vacío y se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

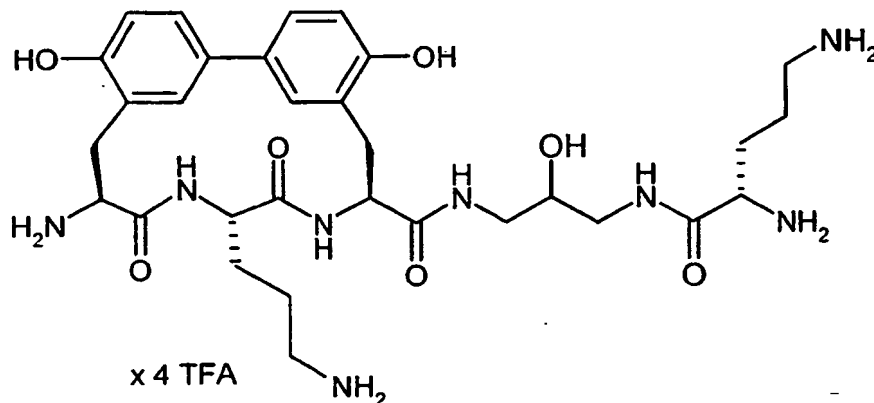
Rendimiento: 28,5 mg (99% d. t.)

- 15 EM (ESI): $m/z = 685$ (M-4HCl+H)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): $\delta = 1,5-1,9$ (m, 8H), 2,7-3,4 (m, 11H), 3,5-3,7 (m, 1H), 3,97 (m_c, 1H), 4,28 (m_c, 1H), 4,47 (m_c, 1H), 4,7-4,9 (m, 2H, en D₂O), 6,94 (m_c, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,48 (d, 1H).

Ejemplo 53

- 20 Tetrahidrotrifluoroacetato de rel-(8S,11S,14S)-14-amino-11-(3-aminopropil)-5,17-dihidroxi-N-[2-hidroxi-3-(L-ornitil-amino)propil]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]hencosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



Una disolución de 98 mg (0,101 mmol) del compuesto del ejemplo 281A en 1 ml de dioxano se mezcla a 0°C con 1,52 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N. Tras 3 h a TA se concentra la disolución de reacción al vacío y se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano. El sólido que queda se convierte mediante HPLC preparativa (Reprosil ODS-A, eluyente acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso al 0,2% 5:95 → 95:5) en el tetra(hidrotrifluoroacetato).

5

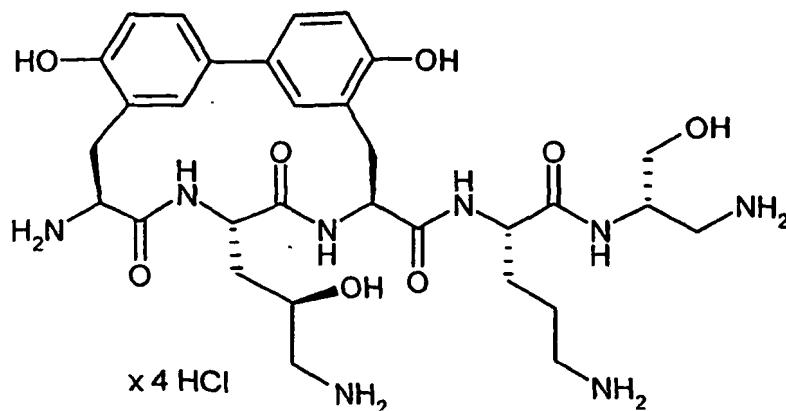
Rendimiento: 24,6 mg (22% d. t.)

EM (ESI): $m/z = 643 (M-4TFA+H)^+$.

RMN 1H (400 MHz, D_2O): $\delta = 1,55-2,0$ (m, 8H), 2,8-3,5 (m, 11H), 3,56 (m_c , 1H), 3,86 (m_c , 1H), 3,97 (m_c , 1H), 4,43 (m_c , 1H), 4,7-4,9 (m, 2H, en D_2O), 6,91 (m_c , 2H), 6,98 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,44 (d, 1H).

10 **Ejemplo 54**

Tetraclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-N-[(1S)-4-amino-1-([(1S)-2-amino-1-(hidroximetil)etil]amino)-carbonil]butil]-11-[(2R)-3-amino-2-hidroxiopropil]-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



15 Una disolución de 22 mg (0,021 mmol) del compuesto del ejemplo 282A en 1 ml de dioxano se mezcla a 0°C con 0,31 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N. Tras 3 h a TA se concentra la disolución de reacción al vacío y se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

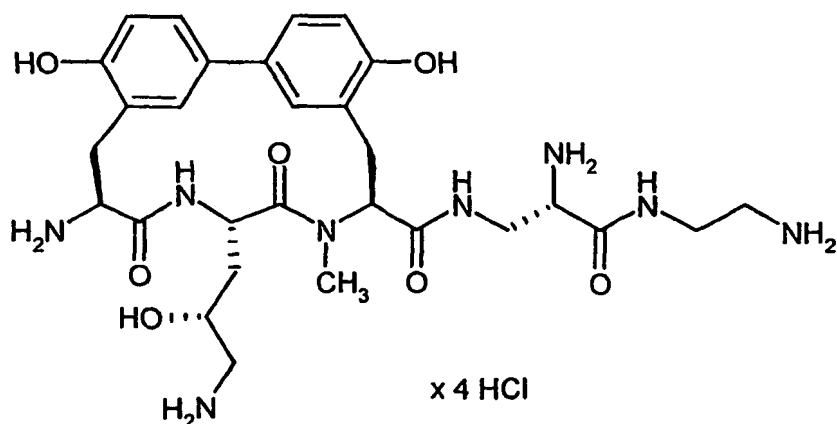
Rendimiento: 16 mg (98% d. t.)

20 EM (ESI): $m/z = 659 (M-4HCl+H)^+$.

RMN 1H (400 MHz, D_2O): $\delta = 1,6-2,05$ (m, 6H), 2,8-3,15 (m, 6H), 3,2-3,35 (m, 2H), 3,5-3,7 (m, 3H), 3,87 (m_c , 1H), 4,21 (m_c , 1H), 4,31 (m_c , 1H), 4,43 (m_c , 1H), 4,7-4,9 (m, 2H, en D_2O), 6,92 (m_c , 2H), 6,99 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,45 (d, 1H).

Ejemplo 55

25 Tetraclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-N-[(2S)-2-amino-3-[(2-aminoetil)amino]-3-oxopropil]-11-[(2R)-3-amino-2-hidroxiopropil]-5,17-dihidroxi-9-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



5 Una disolución de 19,4 mg (0,019 mmol) del compuesto del ejemplo 292A en 1 ml de dioxano se mezcla a 0°C con 2 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N. Tras 3 h a TA se concentra la disolución de reacción al vacío y se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

Rendimiento: 12 mg (81% d. t.)

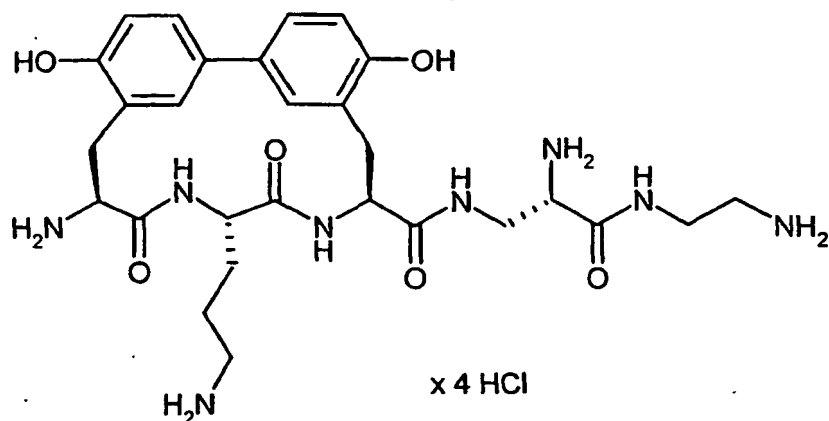
CL-EM (procedimiento 23): $R_t = 0,47$ min.

EM (ESI): $m/z = 615$ (M-4HCl+H)⁺.

10 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): $\delta = 1,92-2,12$ (m, 2H), 2,9-3,3 (m, 8H), 3,4-3,9 (m, 7H), 4,0 (m_c, 1H), 4,17 (m_c, 1H), 4,51 (m_c, 1H), 5,15 (m, 1H), 5,70 (m_c, 1H), 6,97 (m_c, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,56 (d, 1H).

Ejemplo 56

Tetraclorhidrato de (8S,11S,14S)-14-amino-N-[(2S)-2-amino-3-[(2-aminoetil)amino]-3-oxopropil]-11-(3-amino-propil-5,17-dihidroxi-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamida



15 Una disolución de 18,2 mg (0,018 mmol) del compuesto del ejemplo 293A en 1 ml de dioxano se mezcla a 0°C con 2 ml de una disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N. Tras 3 h a TA se concentra la disolución de reacción al vacío y se evapora conjuntamente varias veces con diclorometano. El sólido que queda se seca a alto vacío hasta obtener un peso constante.

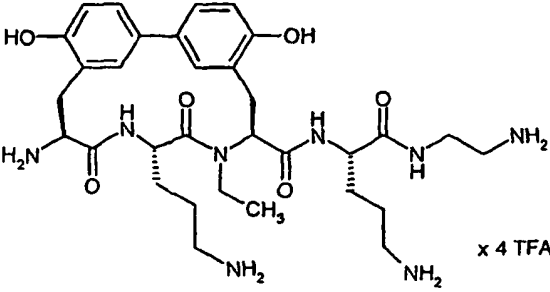
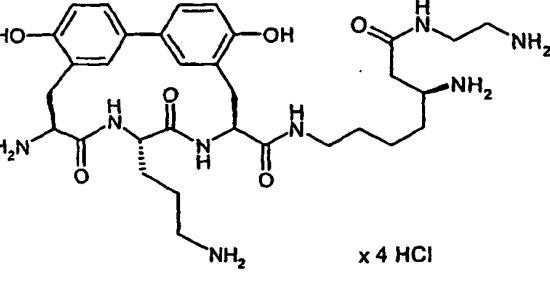
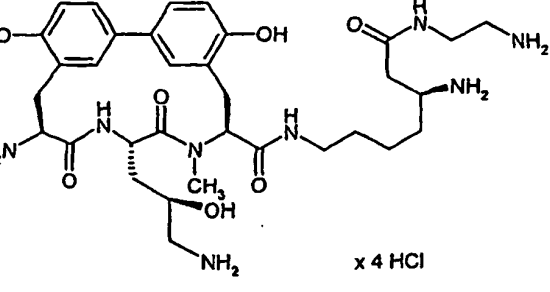
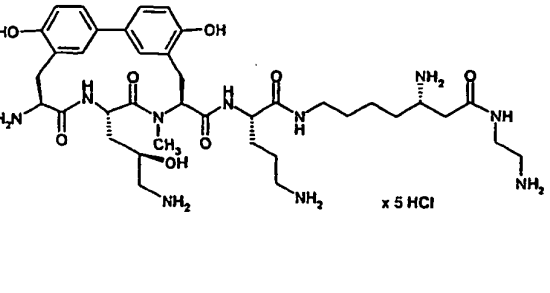
Rendimiento: 13 mg (98% d. t.)

20 CL-EM (procedimiento 23): $R_t = 0,43$ min.

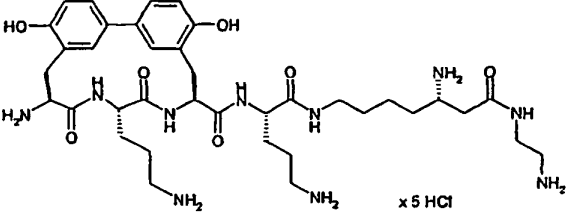
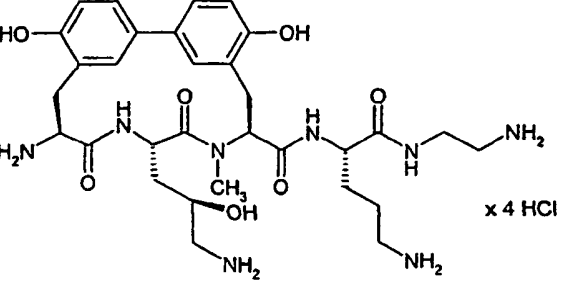
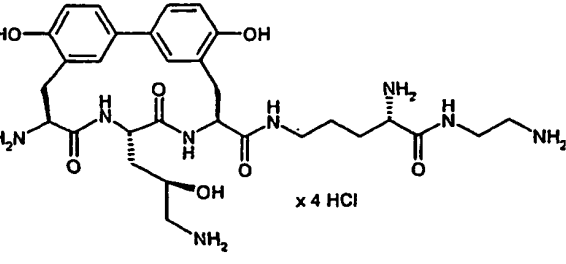
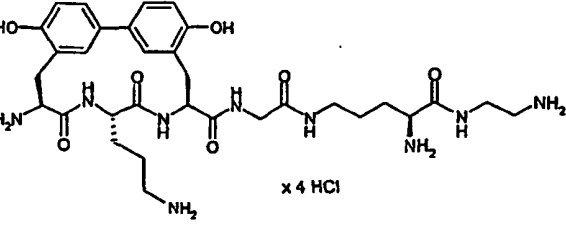
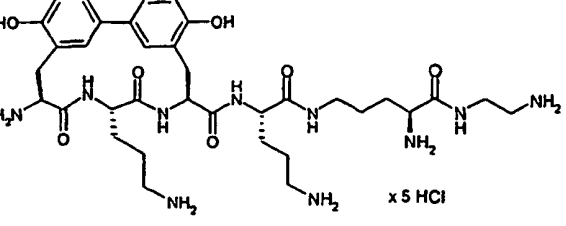
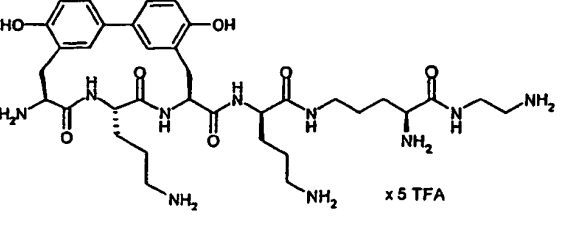
EM (ESI): $m/z = 585$ (M-4HCl+H)⁺.

RMN ^1H (400 MHz, D_2O): δ = 1,5-1,9 (m, 4H), 2,8-3,3 (m, 7H), 3,4-3,9 (m, 5H), 4,12 (mm, 1H), 4,45 (mc, 1H), 4,7-4,9 (m, 2H, en D_2O), 6,91 (mc, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,44 (d, 1H).

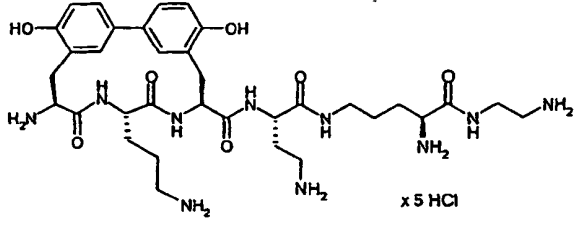
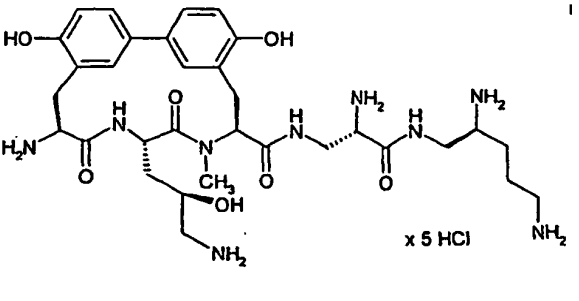
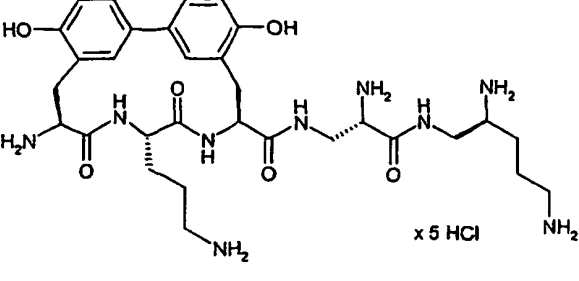
De manera análoga a las indicaciones del ejemplo 56 se preparan los ejemplos 57 a 69 especificados en la siguiente tabla.

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|--|--|
| 57 | 287A |  <p style="text-align: right;">x 4 TFA</p> | CL-EM (procedimiento 23): $R_t = 0,90$ min. EM (EI): $m/z = 640$ (M-4TFA+H) $^+$. |
| 58 | 288A |  <p style="text-align: right;">x 4 HCl</p> | CL-EM (procedimiento 17): $R_t = 0,33$ min. EM (EI): $m/z = 641$ (M-4HCl+H) $^+$. |
| 59 | 295A |  <p style="text-align: right;">x 4 HCl</p> | CL-EM (procedimiento 23): $R_t = 1,86$ min. EM (EI): $m/z = 671$ (M-4HCl+H) $^+$. |
| 60 | 296A |  <p style="text-align: right;">x 5 HCl</p> | CL-EM (procedimiento 23): $R_t = 1,74$ min. EM (EI): $m/z = 785$ (M-5HCl+H) $^+$. |

(continuación)

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|--|---|
| 61 | 294A |  | CL-EM (procedimiento 23): $R_t = 0,46$ min. EM (EI): $m/z = 755$ (M-5HCl+H) ⁺ . |
| 62 | 297A |  | CL-EM (procedimiento 23): $R_t = 1,73$ min. EM (EI): $m/z = 643$ (M-4HCl+H) ⁺ . |
| 63 | 289A |  | CL-EM (procedimiento 19): $R_t = 0,22$ min. EM (EI): $m/z = 629$ (M-4HCl+H) ⁺ . |
| 64 | 283A |  | CL-EM (procedimiento 23): $R_t = 0,51$ min. EM (EI): $m/z = 670$ (M-4HCl+H) ⁺ . |
| 65 | 284A |  | CL-EM (procedimiento 23): $R_t = 0,37$ min. EM (EI): $m/z = 727$ (M-5HCl+H) ⁺ . |
| 66 | 286A |  | CL-EM (procedimiento 23): $R_t = 0,37$ min. EM (EI): $m/z = 727$ (M-5TFA+H) ⁺ . |

(continuación)

| N.º de ejemplo | Ejemplo de precursor | Estructura | Datos analíticos |
|----------------|----------------------|---|---|
| 67 | 285A |  | CL-EM (procedimiento 23): $R_t = 0,37$ min. EM (EI): $m/z = 713$ (M-5HCl+H) ⁺ . |
| 68 | 290A |  | CL-EM (procedimiento 23): $R_t = 0,37$ min. EM (EI): $m/z = 672$ (M-5HCl+H) ⁺ . |
| 69 | 291A |  | CL-EM (procedimiento 23): $R_t = 0,35$ min. EM (EI): $m/z = 642$ (M-5HCl+H) ⁺ . |

B. Evaluación de la actividad fisiológica

Abreviaturas utilizadas

| | | |
|----|---------------------------------|--|
| | AMP | adenosín monofosfato |
| 5 | ATP | adenosín trifosfato |
| | Medio BHI | medio de infusión de cerebro y corazón |
| | CoA | coenzima A |
| | DMSO | dimetilsulfóxido |
| | DTT | ditiotreitól |
| 10 | EDTA | ácido etilendiamintetraacético |
| | KCl | cloruro de potasio |
| | KH ₂ PO ₄ | hidrogenofosfato de potasio |
| | MgSO ₄ | sulfato de magnesio |
| | CIM | concentración inhibitoria mínima |
| 15 | MTP | placa de microtitulación |
| | NaCl | cloruro de sodio |

| | |
|----------------------------------|---------------------------------------|
| Na ₂ HPO ₄ | hidrogenofosfato de sodio |
| NH ₄ Cl | cloruro de amonio |
| NTP | nucleótido trifosfato |
| PBS | solución salina tamponada con fosfato |
| 5 PCR | reacción en cadena de la polimerasa |
| PEG | polietilenglicol |
| PEP | fosfoenolpiruvato |
| Tris | tris[hidroxiometil]aminometano |

La acción *in vitro* de los compuestos según la invención puede demostrarse en los siguientes ensayos:

10 **Transcripción-traducción *in vitro* con extractos de *E. coli***

Para la producción de un extracto S30 se recogen *Escherichia coli* MRE 600 (M. Müller; Universidad de Friburgo) que se hacen crecer logarítmicamente, se lavan y se utilizan para la prueba de transcripción-traducción *in vitro* tal como se describe (Müller, M. y Blobel, G. Proc Natl Acad Sci USA (1984) 81, pág. 7421-7425).

15 A la mezcla de reacción de la prueba de transcripción-traducción *in vitro* se añaden adicionalmente 1 ml de cAMP (11,25 mg/ml) por cada 50 ml de mezcla de reacción. La mezcla de reacción de prueba asciende a 105 µl, disponiéndose 5 µl de la sustancia que va a someterse a prueba en DMSO al 5%. Como matriz de transcripción se usan 1 mg/100 ml de mezcla de reacción del plásmido pBESTLuc (Promega, Alemania). Tras la incubación durante 60 min. a 30°C se añaden 50 ml de disolución de luciferina (tricina 20 mM, MgSO₄ 2,67 mM, EDTA 0,1 mM, DTT 33,3 mM pH 7,8, CoA 270 mM, luciferina 470 mM, ATP 530 mM) y la bioluminiscencia producida se mide durante 1 minuto en un luminómetro. Como Cl₅₀ se indica la concentración de un inhibidor que conduce a una inhibición del 50% de la traducción de luciferasa de luciérnaga.

Transcripción-traducción *in vitro* con extractos de *S. aureus*

Construcción de un plásmido indicador de luciferasa de *S. aureus*

25 Para la construcción de un plásmido indicador, que puede usarse en un ensayo de transcripción-traducción *in vitro* de *S. aureus*, se usa el plásmido pBESTLuc (Promega Corporation, EE.UU.). El promotor *tac* de *E. coli* que está presente en este plásmido frente a la luciferasa de luciérnaga se cambia por el promotor *capA1* con secuencia Shine-Dalgarno correspondiente de *S. aureus*. Para ello se usan los cebadores CAPFor 5'-CGGCC-AAGCTTACT-CGGATCCAGAGTTTGCAAATATACAGGGGATTATATAATGGAAAAC AAGAAAGGAAAATAGGAGGTTTATATGGAAGACGCCA-3' y CAPRev 5'-GTCATCGTCGGGAAGACCTG-3'. El cebador CAPFor contiene el promotor *capA1*, el sitio de unión a ribosomas y la región en 5' del gen de la luciferasa. Tras la PCR usando pBESTLuc como molde puede aislarse un producto de PCR, que contiene el gen de luciferasa de luciérnaga con el promotor *capA1* fusionado. Éste se liga tras una restricción con ClaI y HindIII al vector pBESTLuc digerido igualmente con ClaI y HindIII. El plásmido producido puede replicarse en *E. coli* y puede usarse como molde en la prueba de transcripción-traducción *in vitro* de *S. aureus*.

35 **Producción de extractos S30 de *S. aureus***

Se inoculan seis litros de medio BHI con un cultivo durante la noche de 250 ml de una cepa de *S. aureus* y se dejan crecer a 37°C hasta obtener una DO_{600nm} de 2-4. Se recogen las células mediante centrifugación y se lavan en 500 ml de tampón A frío (acetato de Tris 10 mM, pH 8,0, acetato de magnesio 14 mM, DTT 1 mM, KCl 1 M). Tras separar de nuevo por centrifugación se lavan las células en 250 ml de tampón A frío con KCl 50 mM y los sedimentos producidos se congelan a -20°C durante 60 min. Se descongelan los sedimentos en 30 a 60 min. con hielo y se suspenden hasta obtener un volumen total de 99 ml en tampón B (acetato de Tris 10 mM, pH 8,0, acetato de magnesio 20 mM, DTT 1 mM, KCl 50 mM). Se disponen 1,5 ml en cada caso de lisostafina (0,8 mg/ml) en tampón B en 3 vasos de centrifugación enfriados previamente y se mezclan con 33 ml en cada caso de la suspensión celular. Las muestras se incuban durante 45 a 60 min. a 37°C con agitación ocasional, antes de que se añadan 150 µl de una disolución de DTT 0,5 M. Se separan por centrifugación las células lisadas a 30.000 xg durante 30 min. a 4°C. Se centrifuga aún una vez más el sedimento celular tras la absorción en tampón B con las mismas condiciones y se combinan los sobrenadantes recogidos. Se centrifugan los sobrenadantes aún una vez más con las mismas condiciones y a los 2/3 del sobrenadante anterior se proporcionan 0,25 volúmenes de tampón C (acetato de Tris 670 mM, pH 8,0, acetato de magnesio 20 mM, fosfoenolpiruvato de Na₃ 7 mM, DTT 7 mM, ATP de 5,5 mM, aminoácidos 70 mM (complete de Promega), 75 mg de piruvato cinasa (Sigma, Alemania)/ml. Se incuban las muestra durante 30 min. a 37°C. Se dializan los sobrenadantes durante la noche a 4°C frente a 2 l de tampón de diálisis (acetato de Tris 10 mM, pH 8,0, acetato de magnesio 14 mM, DTT 1 mM, acetato de potasio 60 mM) con un intercambio de tampón en un tubo de diálisis con exclusión de 3.500 Da. El dializado se concentra hasta una

concentración de proteínas de aproximadamente 10 mg/ml, cubriéndose el tubo de diálisis con polvo de PEG 8000 frío (Sigma, Alemania) a 4°C. Los extractos S30 puede conservarse en alícuotas a -70°C.

Determinación de la CI_{50} in el ensayo de transcripción-traducción *in vitro* de *S. aureus*

5 La inhibición de la biosíntesis de proteínas de los compuestos puede demostrarse en un ensayo de transcripción-traducción *in vitro*. El ensayo se basa en la transcripción y traducción libre de células de la luciferasa de luciérnaga usando el plásmido indicador pla como molde y extractos S30 libre de células obtenidos de *S. aureus*. Puede determinarse la actividad de la luciferasa producida mediante la medición de luminiscencia.

10 La cantidad de extracto S30 o plásmido pla que va a utilizarse debe comprobarse de nuevo para cada preparación para garantizar una concentración óptima en la prueba. Se disponen 3 μ l de la sustancia que va a someterse a prueba disuelta en el 5% de DMSO en una MTP. A continuación se añaden 10 μ l de una disolución de plásmido pla concentrada de manera adecuada. A continuación se añaden 46 μ l de una mezcla de 23 μ l de mezcla previa (acetato de potasio 500 mM, acetato de Tris 87,5 mM, pH 8,0, acetato de amonio 67,5 mM, DTT 5 mM, 50 μ g de ácido fólico/ml, 87,5 mg de PEG 8000/ml, ATP 5 mM, NTP 1,25 mM cada uno, aminoácido 20 μ M cada uno, PEP (sal de Na_3) 50 mM, cAMP de 2,5 mM, 250 μ g de ARNt de *E. coli* cada uno/ml) y 23 μ l de una cantidad adecuada de extracto S30 de *S. aureus* y se mezclan. Tras la incubación durante 60 min. a 30°C se añaden 50 μ l de disolución de luciferina (tricina 20 mM, $MgSO_4$ 2,67 mM, EDTA 0,1 mM, DTT 33,3 mM pH 7,8, CoA 270 mM, luciferina 470 mM, ATP 530 mM) y se mide la bioluminiscencia producida durante 1 min. en un luminómetro. Como CI_{50} se indica la concentración de un inhibidor que conduce a una inhibición del 50% de la traducción de luciferasa de luciérnaga.

Determinación de la concentración inhibidora mínima (CIM)

20 La concentración inhibidora mínima (CIM) es la concentración mínima de un antibiótico con la que se inhibe un patógeno de prueba en su crecimiento más de 18-24 h. A este respecto puede determinarse la concentración de inhibidor según procedimientos convencionales microbiológicos (véase por ejemplo The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; quinta edición convencional aprobada. Documento NCCLS M7-A5 [ISBN 1-56238-394-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 EE.UU., 2000). La CIM de los compuestos según la invención se determina en la prueba de dilución de líquidos a escala de placas de microtitulación de 96 pocillos. Se cultivan los patógenos bacterianos en un medio mínimo (Na_2HPO_4 18,5 mM, KH_2PO_4 5,7 mM, NH_4Cl 9,3 mM, $MgSO_4$ 2,8 mM, NaCl 17,1 mM, 0,033 μ g/ml de clorhidrato de tiamina, 1,2 μ g/ml de ácido nicotínico, 0,003 μ g/ml de biotina, 1% de glucosa, 25 μ g/ml de cada aminoácido proteinógeno con la excepción de fenilalanina; [H.-P. Kroll; no publicado]) con la adición del 0,4% de caldo de BH (medio de prueba). En caso de *Enterococcus faecium* L4001 se añaden al medio de prueba suero de ternero fetal inactivado por calor (FCS; GibcoBRL, Alemania) en una concentración final del 10%. Los cultivos durante la noche de los patógenos de prueba se diluyen hasta una DO_{578} de 0,001 (en caso de los enterococos hasta 0,01) en medio de prueba nuevo y se incuban 1:1 con diluciones de las sustancias de prueba (etapas de dilución 1:2) en medio de prueba (200 ml de volumen final). Los cultivos se incuban a 37°C durante 18-24 horas; para los enterococos en presencia de CO_2 al 5%.

La concentración de sustancia más baja respectivamente en la que ya no se produce ningún crecimiento bacteriano visible se define como CIM.

Procedimientos de determinación alternativos de la concentración inhibidora mínima (CIM)

40 La concentración inhibidora mínima (CIM) es la concentración mínima de un antibiótico con la que se inhibe un patógeno de prueba en su crecimiento más de 18-24 h. A este respecto puede determinarse la concentración de inhibidor según procedimientos convencionales microbiológicos con medio modificado en el contexto de una prueba de dilución en agar (véase por ejemplo The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; quinta edición convencional aprobada. Documento NCCLS M7-A5 [ISBN 1-56238-394-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 EE.UU., 2000). Se cultivan los patógenos bacterianos en placas de agar al 1,5% que contienen el 20% de sangre de caballo desfibrinada. Los patógenos de prueba que se incuban durante la noche en placas de agar-sangre Columbia (Becton-Dickinson), se diluyen en PBS, se ajustan hasta un número de patógenos de aproximadamente 5×10^5 patógenos/ml y se añaden gota a gota en placas de prueba (1-3 ml). Las sustancias de prueba contienen distintas diluciones de las sustancias de prueba (etapas de dilución 1:2). Los cultivos se incuban a 37°C durante 18-24 horas en presencia de CO_2 al 5%.

La concentración de sustancia más baja respectivamente en la que ya no se produce ningún crecimiento bacteriano visible se define como CIM y se indica en μ g/ml.

Tabla A (con ejemplo de comparación 20A (bifenomicina B))

| N.º de ejemplo | CIM de <i>S. aureus</i> 133 | CIM de <i>S. aureus</i> T17 | MHIK de <i>E. faecium</i> L4001 | CI ₅₀ de traducción de <i>S. aureus</i> 133 |
|----------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|--|
| 6 | 1 | 2 | 8 | 0,1 |
| 10 | 0,5 | 0,5 | 8 | 0,07 |
| 13 | 0,5 | 0,5 | 16 | 0,06 |
| 14 | 1 | 2 | 4 | 0,07 |
| 16 | 2 | 2 | >32 | 0,1 |
| 23 | 0,5 | 1 | 4 | 0,32 |
| 20A | <0,03 | >32 | 0,5 | 1,5 |

Datos de concentración: CIM en µg/ml; CI₅₀ en µM

Infección sistémica con *S. aureus* 133

- 5 La idoneidad de los compuestos según la invención para tratar infecciones bacterianas puede demostrarse en diferentes modelos de animal. Para ello se infectan los animales generalmente con un patógeno virulento adecuado y a continuación se tratan con el compuesto que va a someterse a prueba que está presente en una formulación adaptada al modelo de terapia respectivo. Especialmente puede demostrarse la idoneidad de los compuestos según la invención para tratar infecciones bacterianas en un modelo de septicemia en ratones tras la infección con *S. Aureus*.
- 10 Para ello se cultivan células *S. aureus* 133 durante la noche en caldo de BH (Oxoid, Alemania). Se diluye el cultivo durante la noche 1:100 en caldo de BH nuevo y se eleva durante 3 horas. Las bacterias que se encuentran en la fase de crecimiento logarítmica se separan por centrifugación y se lavan dos veces con disolución de cloruro de sodio tamponada, fisiológica. Después se ajusta en el fotómetro (Dr. Lange LP 2W) una suspensión celular en disolución de cloruro de sodio con una extinción de 50 unidades. Tras una etapa de dilución (1:15) se mezcla esta
- 15 suspensión 1:1 con una suspensión de mucina al 10%. De esta disolución de infección se aplican i.p. 0,2 ml/20 g de ratón.

- Esto corresponde a un número de células de aproximadamente $1-2 \times 10^6$ patógenos/ratón. La terapia i.v. se realiza 30 minutos después de la infección. Para el ensayo de infección se usan ratones CFW1 hembra. La supervivencia de los animales se registra por encima de 6 días. El modelo de animal se ajusta de modo que los animales no tratados mueren en el curso de 24 h tras la infección. Para el compuesto de ejemplo 2 pudo demostrarse en este
- 20 modelo una acción terapéutica de $DE_{100} = 1,25$ mg/kg.

Determinación de las frecuencias de resistencia espontánea frente a *S. aureus*

- 25 Las tasas de resistencia espontánea de los compuestos según la invención se determinan tal como sigue: los patógenos bacterianos se cultivan en 30 ml de un medio mínimo (Na_2HPO_4 18,5 mM, KH_2PO_4 5,7 mM, NH_4Cl 9,3 mM, $MgSO_4$ 2,8 mM, NaCl 17,1 mM, 0,033 µg/ml de clorhidrato de tiamina, 1,2 µg/ml de ácido nicotínico, 0,003 µg/ml de biotina, 1% de glucosa, 25 µg/ml de cada aminoácido proteinógeno con la adición del 0,4% de caldo de BH) a 37°C durante la noche, se separan por centrifugación durante 10 min. a 6.000 xg y se resuspenden en 2 ml de disolución de NaCl tamponada con fosfato fisiológica (aproximadamente 2×10^9 patógenos/ml). Se colocan en placa
- 30 100 ml de esta suspensión celular o diluciones 1:10 y 1:100 en placas de agar secadas previamente (el 1,5% de agar, el 20% de sangre de caballo defibrinada o el 1,5% de agar, el 20% de suero vacuno en medio Müller-Hinton 1/10 diluido con PBS), que contienen el compuesto según la invención que va a someterse a prueba en una concentración que corresponde a 5x CIM o 10x CIM y se incuban durante 48 h a 37°C. se cuentan las colonias producidas (ufc).

Aislamiento de las cepas RN4220Bi^R y T17 de *S. aureus* resistentes a bifenomicina

- 35 La cepa RN4220Bi^R de *S. aureus* se aísla *in vitro*. Para ello se colocan en placa respectivamente 100 ml de una suspensión celular de RN4220 de *S. aureus* (aproximadamente $1,2 \times 10^8$ ufc/ml) en una placa de agar libre de antibiótico (Na_2HPO_4 18,5 mM, KH_2PO_4 5,7 mM, NH_4Cl 9,3 mM, $MgSO_4$ 2,8 mM, NaCl 17,1 mM, 0,033 µg/ml de clorhidrato de tiamina, 1,2 µg/ml de ácido nicotínico, 0,003 µg/ml de biotina, 1% de glucosa, 25 µg/ml de cada aminoácido proteinógeno con la adición del 0,4% de caldo de BH y 1% de agarosa) y una placa de agar que

5 contiene 2 mg/ml de bifenomina B (10x CIM) y se incuban durante la noche a 37°C. Mientras que en las placas libres de antibiótico crecen aproximadamente 1×10^7 células, en las placas que contienen antibiótico crecen aproximadamente 100 colonias, de manera correspondiente a una frecuencia de resistencia de 1×10^{-5} . Algunas de las colonias que crecen en las placas que contienen antibiótico se someten a prueba para determinar la CIM frente a bifenomina B. Se selecciona una colonia con una CIM > 50 mM para su uso adicional y se designa la cepa con RN4220Bi^R.

10 Se aísla la cepa T17 de *S. aureus in vivo*. Se infectan ratones CFW1 con 4×10^7 células de *S. aureus* 133 por ratón por vía intraperitoneal. 0,5 horas tras la infección se tratan los animales con 50 mg/kg de bifenomina B por vía intravenosa. A los animales que sobreviven se les extrae en el día 3 tras la infección los riñones. Tras homogeneizar los órganos se colocan en placa los homogeneizados, tal como se describe en RN4220Bi^R, en placas de agar libres de antibióticos y que contienen antibióticos y se incuban durante la noche a 37°C. Aproximadamente la mitad de las colonias aisladas del riñón muestran un crecimiento en las placas que contienen antibióticos ($2,2 \times 10^6$ colonias), lo que demuestra la acumulación de células de *S. aureus* resistentes a bifenomina B en el riñón de los animales tratados. Aproximadamente 20 de estas colonias se someten a prueba para determinar la CIM frente a bifenomina B y se selecciona una colonia con una CIM > 50 mM para el cultivo adicional y se designa la cepa con T17.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos según la invención pueden transformarse de la forma siguiente en composiciones farmacéuticas:

Disolución que puede administrarse por vía intravenosa:

Composición:

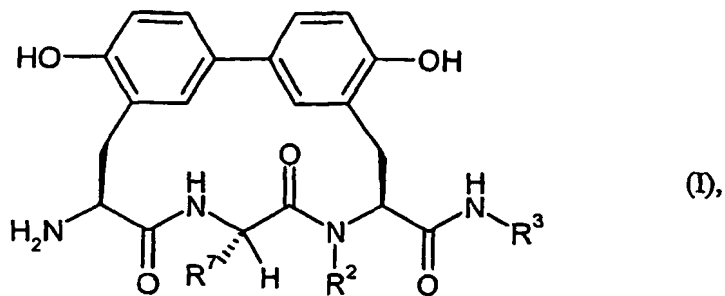
20 1 mg del compuesto del ejemplo 1, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua para fines de inyección.

Producción:

El compuesto según la invención se disuelve junto con polietilenglicol 400 en el agua con agitación. Se esteriliza por filtración la disolución (diámetro de poro 0,22 µm) y en condiciones asépticas se envasa en frascos de infusión esterilizados térmicamente. Éstos se cierran con tapones de infusión y cubiertas rebordadas.

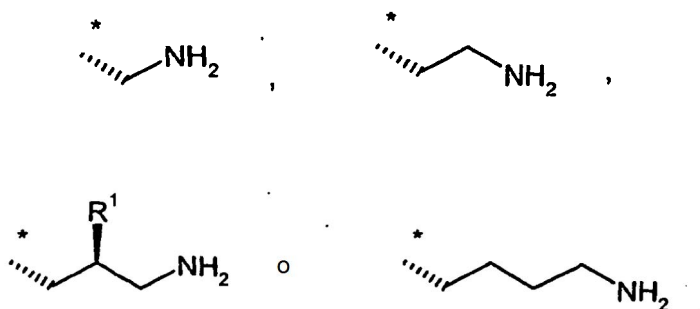
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



en la que

5 R^7 es igual a un grupo de fórmula



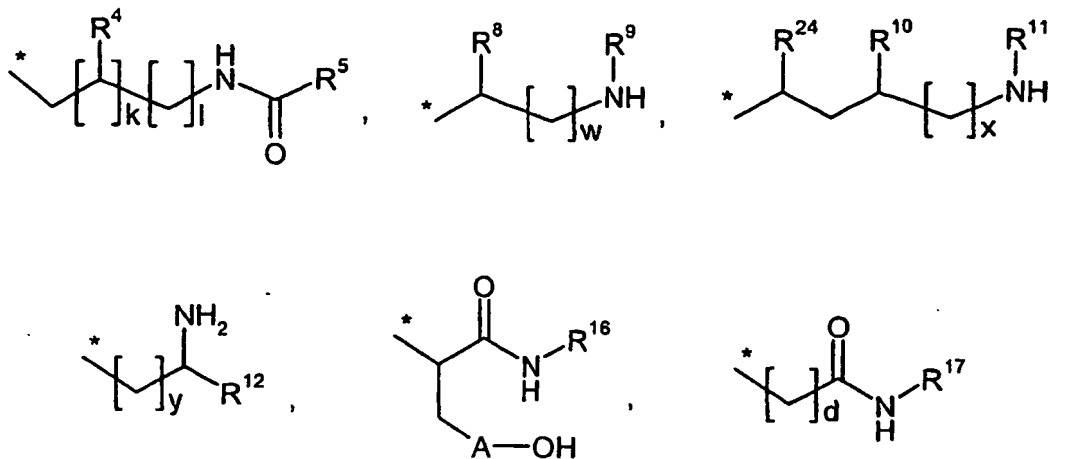
en la que

R^1 es igual a hidrógeno o hidroxilo,

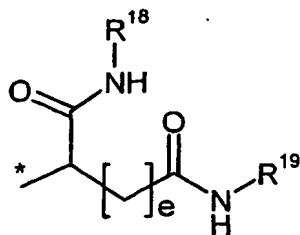
10 * es el sitio de unión al átomo de carbono,

R^2 es igual a hidrógeno, metilo o etilo,

R^3 es igual a un grupo de fórmula



o



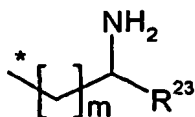
en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

A es igual a un enlace o fenilo,

5 R^4 es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

R^5 es un grupo de fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

10 R^{23} es hidrógeno o un grupo de fórmula $*(CH_2)_n-OH$ o $*(CH_2)_o-NH_2$,

en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

n y o son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,

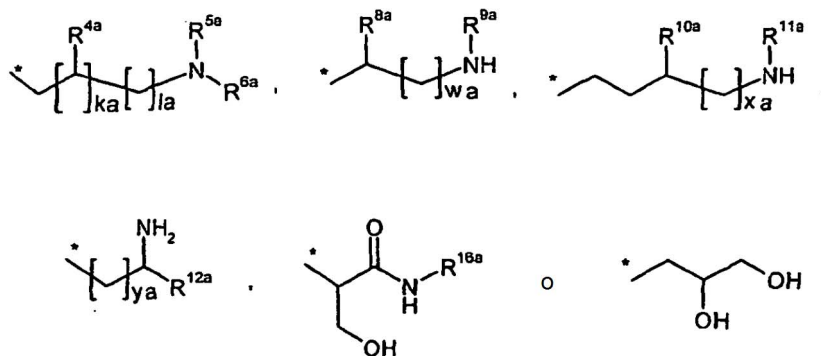
m es un número 0 ó 1,

15 R^8 y R^{12} son independientemente entre sí un grupo de fórmula $*-CONBR^{14}$ o $*-CH_2CONHR^{15}$,

en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

R^{14} y R^{15} son independientemente entre sí un grupo de fórmula



20 en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{4a} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

R^{5a} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

R^{6a} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

o

5 R^{5a} y R^{6a} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,

R^{8a} y R^{12a} son independientemente entre sí $^*-(\text{CH}_2)_{Z1a}-\text{OH}$, $^*-(\text{CH}_2)_{Z2a}-\text{NHR}^{13a}$, $^*-\text{CONHR}^{14a}$ o $^*-\text{CH}_2\text{CONHR}^{15a}$,

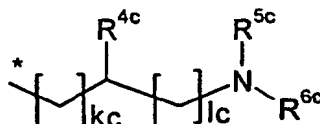
en los que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

10 Z1a y Z2a son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,

R^{13a} es igual a hidrógeno o metilo y

R^{14a} y R^{15a} son independientemente entre sí un grupo de fórmula



en la que

15 * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{4c} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

R^{5c} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

R^{6c} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

kc es un número 0 ó 1

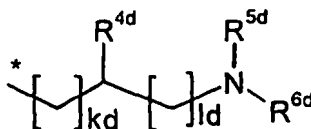
20 y

lc es un número 1, 2, 3 ó 4,

R^{9a} y R^{11a} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

R^{10a} es igual a amino o hidroxilo,

R^{16a} es un grupo de fórmula



25

en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{4d} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

R^{5d} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

30 R^{6d} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

kd es un número 0 ó 1

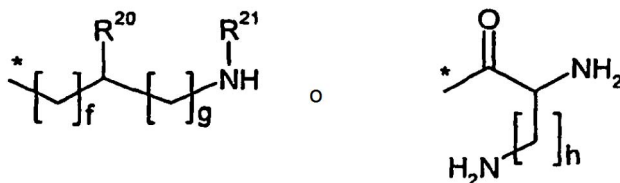
y

ld es un número 1, 2, 3 ó 4,

ka es un número 0 ó 1 y

5 la, wa, xa e ya son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,

R⁹ y R¹¹ son independientemente entre sí hidrógeno, metilo, *-C(NH₂)=NH o un grupo de fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

10 R²⁰ es igual a hidrógeno o *(CH₂)_i-NHR²²,

en el que

R²² es igual a hidrógeno o metilo

y

i es un número 1, 2 ó 3,

15 R²¹ es igual a hidrógeno o metilo,

f es un número 0, 1, 2 ó 3,

g es un número 1, 2 ó 3

y

h es un número 1, 2, 3 ó 4,

20 o

R⁸ es igual a *-(CH₂)_{Z1}-OH,

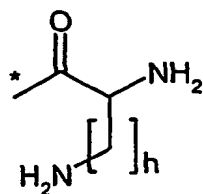
en el que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

Z1 es un número 1, 2 ó 3,

25 y

R⁹ es un grupo de fórmula



en la que

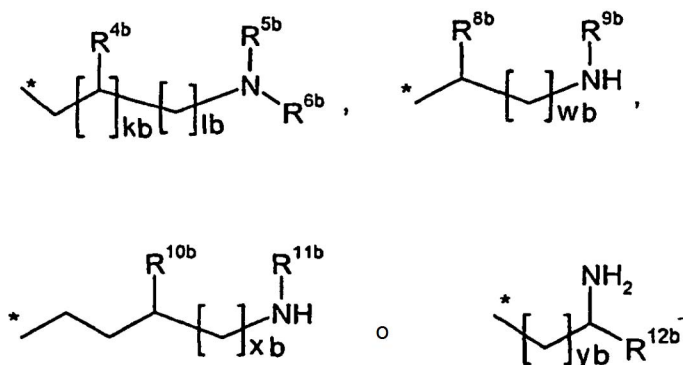
* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

y

h es un número 1, 2, 3 ó 4,

R¹⁰ es igual a amino o hidroxilo,

5 R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente entre sí un grupo de fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{4b} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

10 R^{5b} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

R^{6b} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

o

R^{5b} y R^{6b} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,

15 R^{8b} y R^{12b} son independientemente entre sí ^{*}-(CH₂)_{Z1b}-OH, ^{*}-(CH₂)_{Z2b}-NHR^{13b}, ^{*}-CONHR^{14b} o ^{*}-CH₂CONHR^{15b},

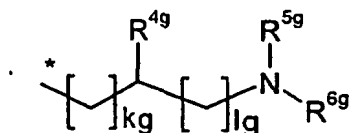
en los que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

R^{13b} es igual a hidrógeno o metilo y

Z1b y Z2b son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3, y

20 R^{14b} y R^{15b} son independientemente entre sí un grupo de fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{4g} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

25 R^{5g} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

R^{6g} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

kg es un número 0 ó 1

y

lg es un número 1, 2, 3 ó 4,

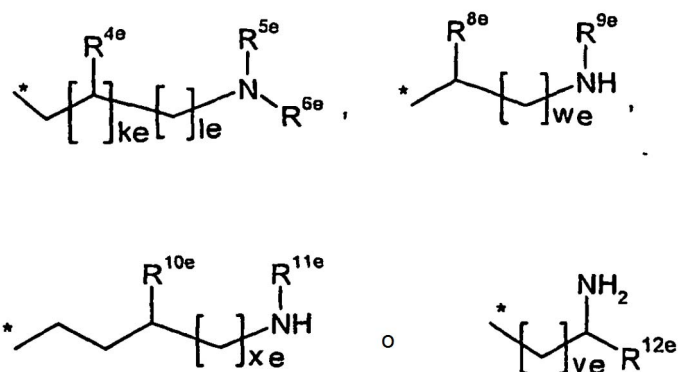
5 R^{9b} y R^{11b} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

R^{10b} es igual a amino o hidroxilo,

kb es un número 0 ó 1,

lb, wb, xb y yb son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,

R¹⁸ y R¹⁹ son independientemente entre sí hidrógeno o un grupo de fórmula



10

en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{4e} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

R^{5c} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

15 R^{6c} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

o

R^{5e} y R^{6c} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,

R^{8e} y R^{12c} son independientemente entre sí $^{*-(CH_2)_{Z1e}-OH}$ o $^{*-(CH_2)_{Z2e}-NHR^{13e}}$,

en los que

20 * es el sitio de unión al átomo de carbono,

R^{13e} es igual a hidrógeno o metilo

y

Z1e y Z2e son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,

R^{9e} y R^{11e} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

25 R^{10e} es igual a amino o hidroxilo,

ke es un número 0 ó 1

e

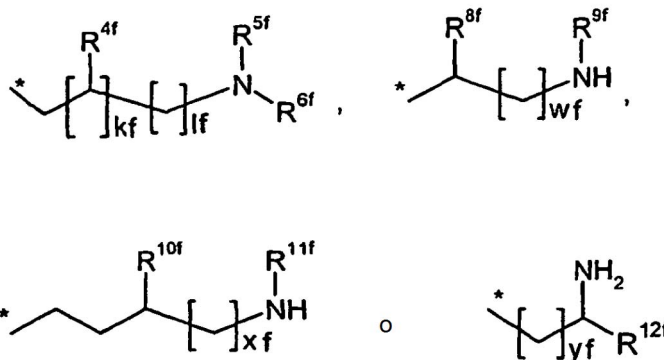
le, we, xe e ye son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4, no siendo R¹⁸ y R¹⁹ simultáneamente hidrógeno,

R²⁴ es un grupo de fórmula *-CONHR²⁵,

en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

R²⁵ es un grupo de fórmula



5

en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{4f} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

R^{5f} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

10 R^{6f} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

o

R^{5f} y R^{6f} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,

R^{8f} y R^{12f} son independientemente entre sí $^*-(CH_2)_{Z1f}-OH$ o $^*-(CH_2)_{Z2f}-NHR^{13f}$,

en los que

15 * es el sitio de unión al átomo de carbono,

R^{13f} es igual a hidrógeno o metilo

y

Z1f y Z2f son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,

R^{9f} y R^{11f} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

20 R^{10f} es igual a amino o hidroxilo,

kf es un número 0 ó 1

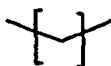
y

lf, wf, xf e yf son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,

d y e son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,

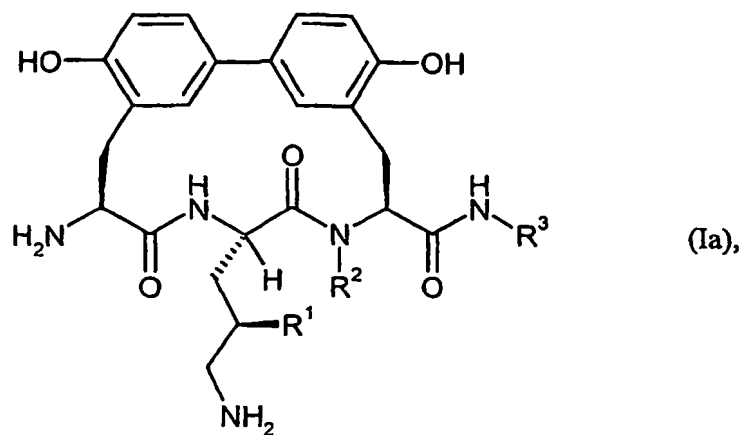
25 k es un número 0 ó 1,

l, w, x e y son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,



w, x o y independientemente entre sí, con w, x o y igual a 3, puede portar un grupo hidroxilo, o una de sus sales, sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque corresponde a la fórmula



5 en la que

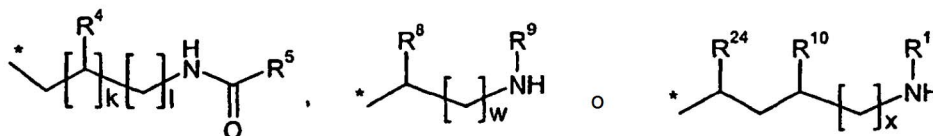
R¹ es igual a hidrógeno o hidroxilo,

R² es igual a hidrógeno, metilo o etilo,

R³ se define como en la reivindicación 1, o una de sus sales, sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque

10 R³ es igual a un grupo de fórmula

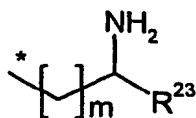


en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R⁴ es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

15 R⁵ es un grupo de fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

R²³ es hidrógeno o un grupo de fórmula $^{*}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ o $^{*}-(\text{CH}_2)_o-\text{NH}_2$,

20 en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

n y o son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,

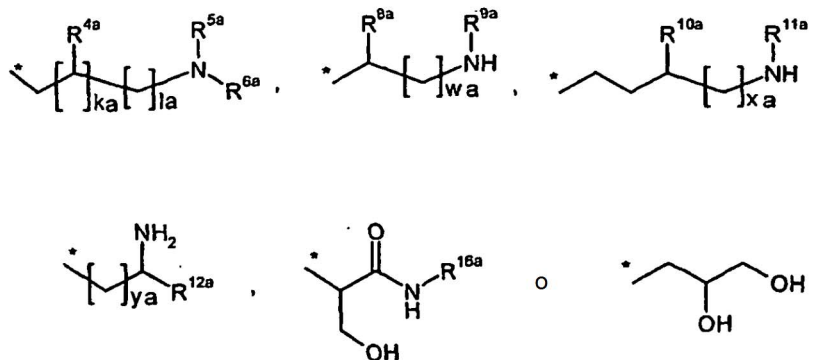
m es un número 0 ó 1,

R⁸ es un grupo de fórmula *-CONHR¹⁴ o *-CH₂CONHR¹⁵,

en la que

5 * es el sitio de unión al átomo de carbono,

R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente entre sí un grupo de fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

10 R^{4a} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

R^{5a} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

R^{6a} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

o

R^{5a} y R^{6a} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,

15 R^{8a} y R^{12a} son independientemente entre sí *(CH₂)_{Z1a}.OH, *(CH₂)_{Z2a}-NHR^{13a}, *CONHR^{14a} o *-CH₂CONHR^{15a},

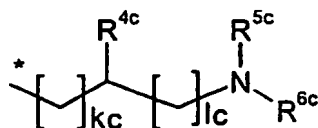
en los que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

Z1a y Z2a son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,

20 R^{13a} es igual a hidrógeno o metilo y

R^{14a} y R^{15a} son independientemente entre sí un grupo de fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

25 R^{4c} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

R^{5c} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

R^{6c} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

kc es un número 0 ó 1

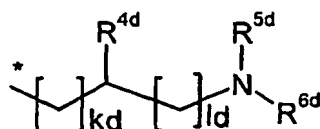
y

lc es un número 1, 2, 3 ó 4,

5 R^{9a} y R^{11a} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

R^{10a} es igual a amino o hidroxilo,

R^{16a} es un grupo de fórmula



en la que

10 * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{4d} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

R^{5d} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

R^{6d} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

kd es un número 0 ó 1

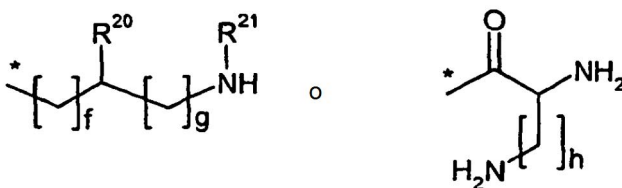
15 y

ld es un número 1, 2, 3 ó 4,

ka es un número 0 ó 1 y

la, wa, xa e ya son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,

R⁹ y R¹¹ son independientemente entre sí hidrógeno, metilo, *-C(NH₂)=NH o un grupo de fórmula



20

en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R²⁰ es igual a hidrógeno o *-(CH₂)_i-NHR²²,

en el que

25 R²² es igual a hidrógeno o metilo e

i es un número 1, 2 ó 3,

R²¹ es igual a hidrógeno o metilo,

f es un número 0, 1, 2 ó 3,

g es un número 1, 2 ó 3

y

h es un número 1, 2, 3 ó 4,

o

R⁸ es igual a $^{*}-(CH_2)_{Z1}-OH$,

5

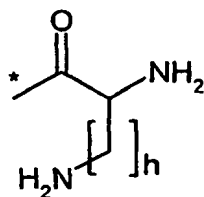
en el que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

Z1 es un número 1, 2 ó 3,

y

R⁹ es un grupo de fórmula



10

en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

y

h es un número 1, 2, 3 ó 4,

15

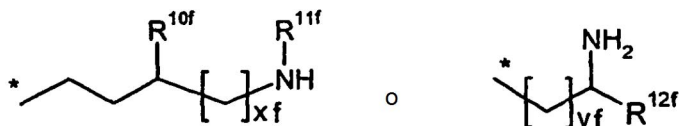
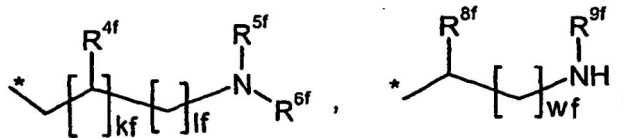
R¹⁰ es igual a amino o hidroxilo,

R²⁴ es un grupo de fórmula $^{*}-CONHR^{25}$,

en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

R²⁵ es un grupo de fórmula



20

en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{4f} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

R^{5f} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

R^{6f} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

o

R^{5f} y R^{6f} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,

R^{8f} y R^{12f} son independientemente entre sí $-(CH_2)_{Z1f}-OH$ o

5 $*(CH_2)_{Z2f}-NHR^{13f}$,

en los que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

R^{13f} es igual a hidrógeno o metilo

y

10 $Z1f$ y $Z2f$ son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,

R^{9f} y R^{11f} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

R^{10f} es igual a amino o hidroxilo,

kf es un número 0 ó 1

y

15 lf , wf , xf e yf son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,

k es un número 0 ó 1,

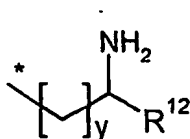
l , w y x son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,



20 w o x independientemente entre sí, con w o x igual a 3, puede portar un grupo hidroxilo, o una de sus sales, sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

4. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque

R^3 es igual a un grupo de fórmula



en la que

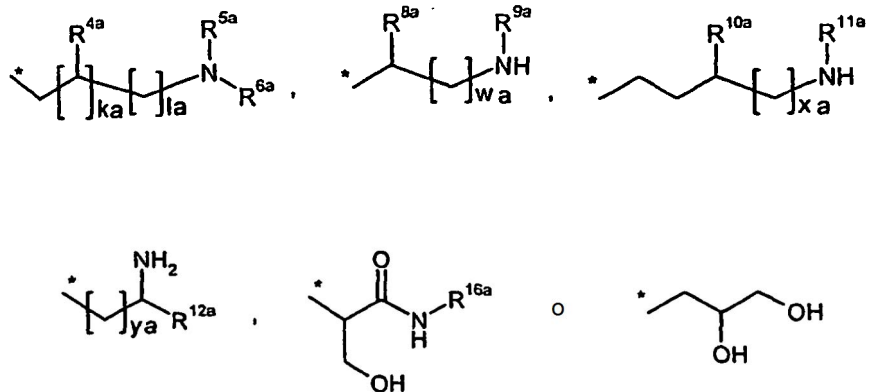
25 * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{12} es un grupo de fórmula $*-CONHR^{14}$ o $*-CH_2CONHR^{15}$,

en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

R^{14} y R^{15} son independientemente entre sí un grupo de fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

5 R^{4a} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

R^{5a} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

R^{6a} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

o

R^{5a} y R^{6a} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,

10 R^{8a} y R^{12a} son independientemente entre sí $*(CH_2)_{Z1a}-OH$, $*(CH_2)_{Z2a}-NHR^{13a}$, $*-CONHR^{14a}$ o $*-CH_2CONHR^{15a}$,

en los que

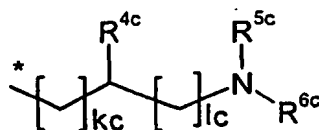
* es el sitio de unión al átomo de carbono,

$Z1a$ y $Z2a$ son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,

15 R^{13a} es igual a hidrógeno o metilo

y

R^{14a} y R^{15a} son independientemente entre sí un grupo de fórmula



en la que

20 * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{4c} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

R^{5c} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

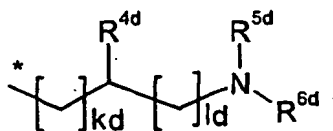
R^{6c} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

kc es un número 0 ó 1

25 y

lc es un número 1, 2, 3 ó 4,

R^{9a} y R^{11a} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,
 R^{10a} es igual a amino o hidroxilo,
 R^{16a} es un grupo de fórmula



5 en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
 R^{4d} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,
 R^{5d} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,
 R^{6d} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

10 kd es un número 0 ó 1

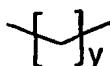
y

ld es un número 1, 2, 3 ó 4,

ka es un número 0 ó 1 e

la, wa, xa e ya son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,

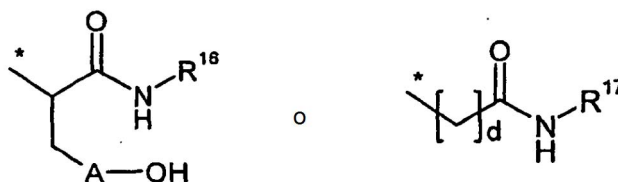
15 y es un número 1, 2, 3 ó 4,



con y igual a 3 puede portar un grupo hidroxilo,
 o una de sus sales, sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

5. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque

20 R³ es igual a un grupo de fórmula

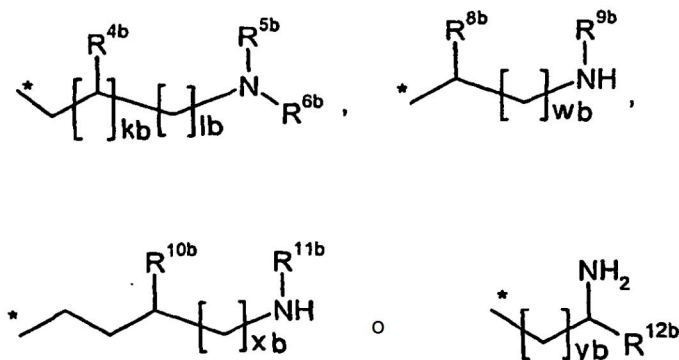


en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

A es igual a un enlace o fenilo,

25 R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente entre sí un grupo de fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R^{4b} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,

5 R^{5b} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,

R^{6b} es igual a hidrógeno o aminoetilo,

o

R^{5b} y R^{6b} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,

R^{8b} y R^{12b} son independientemente entre sí $^{*-(CH_2)_{Z1b}-OH}$ o $^{*-(CH_2)_{Z2b}-NHR^{13b}}$,

10 en los que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

R^{13b} es igual a hidrógeno o metilo

y Z1b y Z2b son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,

R^{9b} y R^{11b} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

15 R^{10b} es igual a amino o hidroxilo,

kb es un número 0 ó 1,

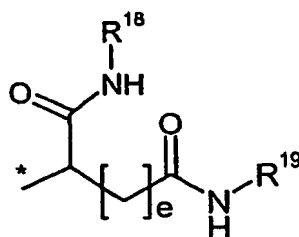
lb, wb, xb e yb son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,

d es un número 1, 2 ó 3,

o una de sus sales, sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

20 6. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque

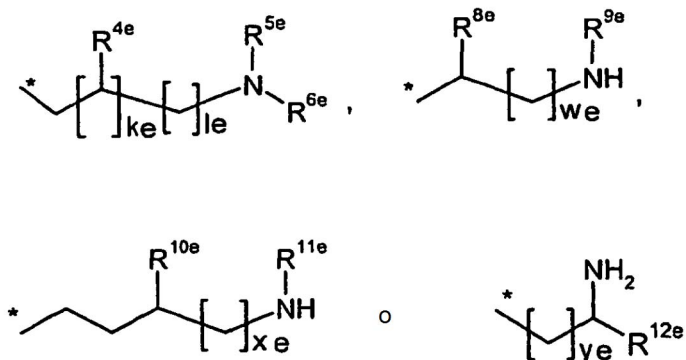
R³ es igual a un grupo de fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R¹⁸ y R¹⁹ son independientemente entre sí hidrógeno o un grupo de fórmula



en la que

- 5 * es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
 R^{4e} es igual a hidrógeno, amino o hidroxilo,
 R^{5e} es igual a hidrógeno, metilo o aminoetilo,
 R^{6e} es igual a hidrógeno o aminoetilo, o
 R^{5e} y R^{6e} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de piperazina,

- 10 R^{8e} y R^{12e} son independientemente entre sí $^*-(CH_2)_{Z1e}-OH$ o $^*-(CH_2)_{Z2e}-NHR^{13e}$,
 en los que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

R^{13e} es igual a hidrógeno o metilo

y

- 15 Z1e y Z2e son independientemente entre sí un número 1, 2 ó 3,

R^{9c} y R^{11e} son independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

R^{10c} es igual a amino o hidroxilo,

ke es un número 0 ó 1

y

- 20 le, we, xe e ye son independientemente entre sí un número 1, 2, 3 ó 4,

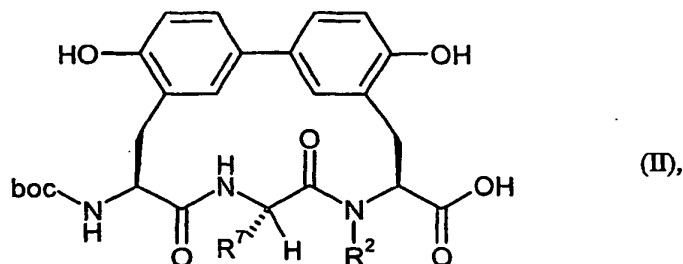
no siendo R¹⁸ y R¹⁹ simultáneamente hidrógeno,

e es un número 1, 2 ó 3,

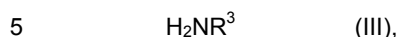
o una de sus sales, sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

- 25 7. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o una de sus sales, solvatos o de los solvatos de sus sales, caracterizado porque se hace reaccionar

[A] un compuesto de fórmula



en la que R² y R⁷ tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y boc es igual a *tert*-butoxicarbonilo, en un procedimiento de dos etapas primeramente en presencia de uno o varios reactivos de deshidratación con un compuesto de fórmula

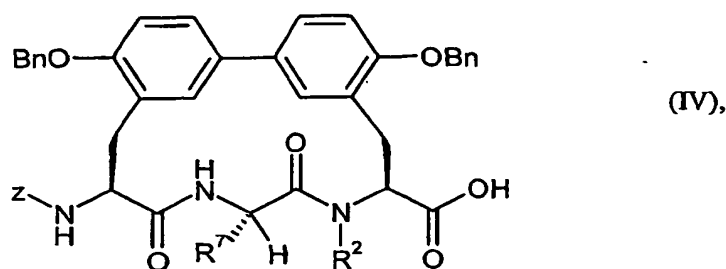


en la que R³ tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

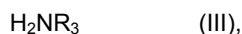
y a continuación con un ácido y/o mediante hidrogenólisis,

o se hace reaccionar

[B] un compuesto de fórmula



10 en la que R² y R⁷ tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y Z es igual a benciloxicarbonilo, en un procedimiento de dos etapas primeramente en presencia de uno o varios reactivos de deshidratación con un compuesto de fórmula



15 en la que R³ tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

y a continuación con un ácido o mediante hidrogenólisis.

8. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o uno de sus solvatos, caracterizado porque una sal del compuesto o un solvato de una sal del compuesto se convierte mediante cromatografía con la adición de una base en el compuesto.

20 9. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

10. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 para producir un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

11. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 para producir un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades bacterianas.

25 12. Fármaco que contiene al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 en combinación con al menos un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

13. Fármaco según la reivindicación 12 para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones bacterianas.

30 14. Uso de una cantidad antibacterianamente eficaz al menos de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 o de un fármaco según la reivindicación 12 ó 13 para producir un fármaco para combatir infecciones bacterianas en seres humanos y animales.