

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 107**

51 Int. Cl.:

**C07K 7/56** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 38/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2008 E 08861840 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2013 EP 2231695**

54 Título: **Compuestos antitumorales**

30 Prioridad:

**14.12.2007 EP 07380361**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.06.2013**

73 Titular/es:

**PHARMA MAR S.A. (100.0%)  
AVDA. DE LOS REYES, 1 POLIGONO  
INDUSTRIAL LA MINA-NORTE  
28770 COLMENAR VIEJO, MADRID, ES**

72 Inventor/es:

**TULLA-PUCHE, JUDIT;  
MARCUCCI, ELEONORA;  
BAYÓ-PUXAN, NÚRIA;  
ALBERICIO, FERNANDO y  
CUEVAS MARCHANTE, MARÍA DEL CARMEN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 406 107 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

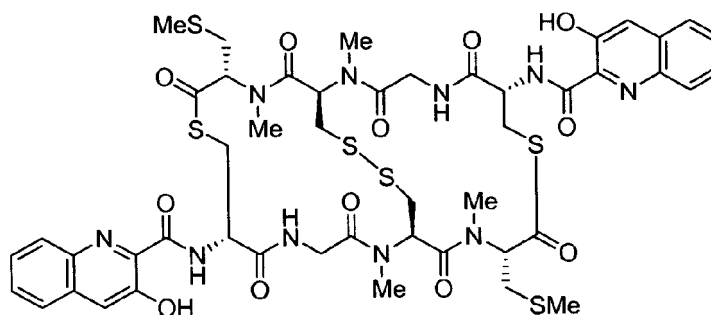
Compuestos antitumorales

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos antitumorales, composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como agentes antitumorales.

**Antecedentes de la invención**

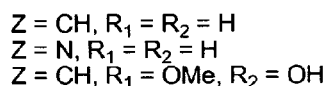
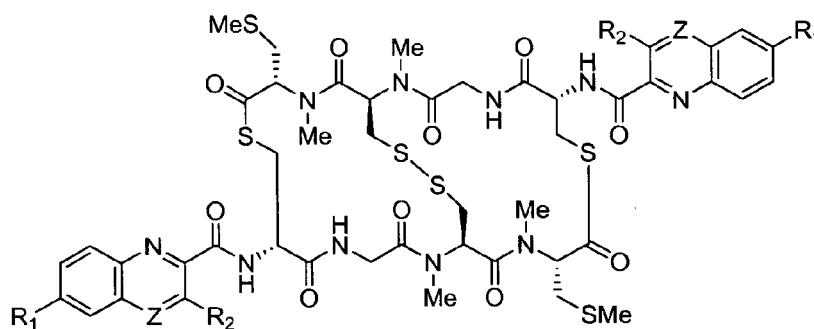
En el documento WO 95/27730, Pérez Baz et al. divulgaron el aislamiento y la elucidación de la estructura bidimensional de un nuevo agente antitumoral, la tiocoralina A, del organismo marino *Micromonospora sp.*



10 Tiocoralina A

En 1999, Erba et al. informaron de la actividad de este compuesto como inhibidor de la alfa-polimerasa de ADN a concentraciones que inhiben la progresión del ciclo celular y la clonogenia (Erba, E.; Bergamaschi, D.; Ronzoni, S.; Faretta, M.; Taverna, S.; Bonfanti, M.; Catapano, C. V.; Faircloth, G.; Jimeno, J.; D'Incalci, M. British J. Cancer 1999, 80, 971-980).

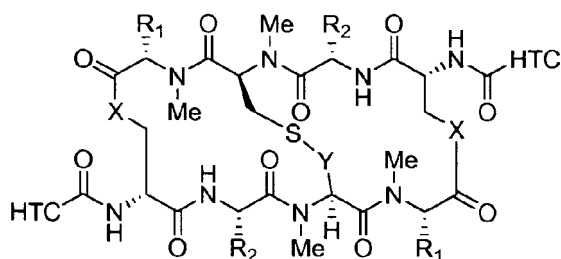
15 En el documento WO 02/49577, Boger y Lewis divulgaron la síntesis total de la tiocoralina A y el BE-22179. Esta síntesis total permitió la elucidación de las estereoquímicas relativa y absoluta de la tiocoralina A. También informaron de la preparación de análogos de la tiocoralina A en los que se reemplazaba el grupo 2-hidroxiquinolilo con otras quinolinas o quinoxalinas.



20 También informaron de la unión de la tiocoralina A, el BE-2179 y sus análogos al ADN por bisintercalación de alta afinidad con imperceptible o muy poca selectividad de secuencia.

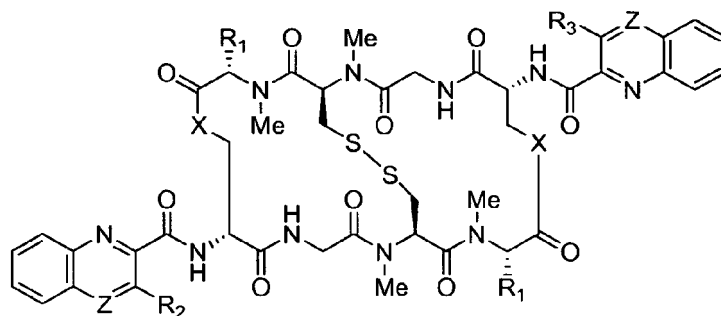
Recientemente, Gago et al. divulgaron la estructura de rayos X de la tiocoralina A y sus propiedades de unión al ADN (Negri, A.; Marco, E.; García-Hernández, V.; Domingo, A.; Llamas-Saiz, A. L.; Porto-Sandá, S.; Riguera, R.; Laine, W.; David-Cordonnier, M-H.; Bailly, C.; García-Fernández, L. F.; Vaquero, J. J.; y Gago, F. J. Med. Chem. 2007, 50, 3322-3333).

25 La tiocoralina A comparte varios motivos comunes con una familia de antibióticos peptídicos antitumorales, que incluye la triostina A (Shoji, J., et al. J. Antibiot. 1961, 14, 335-339), el BE-22179 (Okada, H., et al. J. Antibiot. 1994, 47, 129-135) y la equinomicina (Corbaz, R., et al. Helv. Chim. Acta 1957, 40, 199-204).



**Triostina A:** X = O; Y = -SCH<sub>2</sub>-; R<sub>1</sub> = *i*-Pr; R<sub>2</sub> = Me, HTC = 2-quinoxalino  
**BE-22179:** X = S; Y = -SCH<sub>2</sub>-; R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>=; R<sub>2</sub> = H, HTC = 3-hidroxi-2-quinolilo  
**Equinomicina:** X = O; Y = CH(SMe); R<sub>1</sub> = *i*-Pr; R<sub>2</sub> = Me; HTC = 2-quinoxalino

- 5 Este grupo de octapéptidos bicíclicos doblemente simétricos o pseudosimétricos presenta una estructura compleja que contiene: a) una estructura bicíclica formada por dos cadenas peptídicas en un modo antiparalelo; b) un enlace éster o tioéster en la parte terminal de la cadena peptídica; c) un puente disulfuro o análogo en medio de las cadenas peptídicas; d) un resto cromóforo intercalado en la parte *N*-terminal; e) la presencia de varios *N*-metil aminoácidos; y f) aminoácido no natural de configuración D.
- 10 Boger y Lee informaron en 2000 de la síntesis y la actividad citotóxica contra la línea celular de leucemia L1210 de la azatriostina A (Boger, D. L.; Lee, J. K. J. Org. Chem. 2000, 65(19), 5996-6000). La azatriostina A es un análogo de la triostina A en el que se ha reemplazado el enlace éster de la parte terminal de la cadena peptídica con un enlace amida. La azatriostina A era dos órdenes de magnitud menos activa que la triostina A contra esta línea celular.
- 15 Otros análogos de la tiocoralina A divulgados en la técnica anterior son la oxatiocoralina, que mostró actividad citotóxica contra tres líneas celulares con valores de IC<sub>50</sub> entre 3,0E-7 M y 4,62E-7 M (Tulla-Puche, J.; Bayó-Puxan, N.; Moreno, J. A.; Francesch, A. M.; Cuevas, C; Álvarez, M.; y Albericio, F. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 5322-5323), y la azatiocoralina, que mostró actividad citotóxica contra un conjunto de líneas celulares con valores de IC<sub>50</sub> entre 5,67E-6 M y 2,58E-7 M (Bayó-Puxan, N.; Fernández, A.; Tulla-Puche J.; Riego, E.; Cuevas, C; Álvarez, M.; y Albericio, F. Chem. Eur. J. 2006, 12, 9001-9009; Bayó-Puxan, N. Tesis doctoral, Universidad de Barcelona, 2006), y
- 20 análogos de la azatiocoralina en los que se modificó el resto cromóforo intercalado en la parte *N*-terminal de la tiocoralina A y/o un aminoácido cíclico (Bayó-Puxan, N.; Fernández, A.; Tulla-Puche J.; Riego, E.; Álvarez, M.; y Albericio, F. Int. J. of Peptide Research and Therapeutics. 2007, 13, 295-306).



Compuesto	X	Z	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Oxatiocoralina	O	CH	-CH <sub>2</sub> -SMe	OH	OH
Azatiocoralina	NH	CH	-CH <sub>2</sub> -SMe	OH	OH
[NMe-Leu <sup>4</sup> , NMe-Leu <sup>8</sup> ]azatiocoralina	NH	CH	<i>i</i> -Pr	OH	OH
Azatiocoralina + 3HQ	NH	CH	-CH <sub>2</sub> -SMe	OH	
[2QXA, NMe-Ala <sup>4</sup> ]azatiocoralina	NH	N	Me	H	H
[2QNA, NMe-Ala <sup>4</sup> ]azatiocoralina	NH	CH	Me	H	H

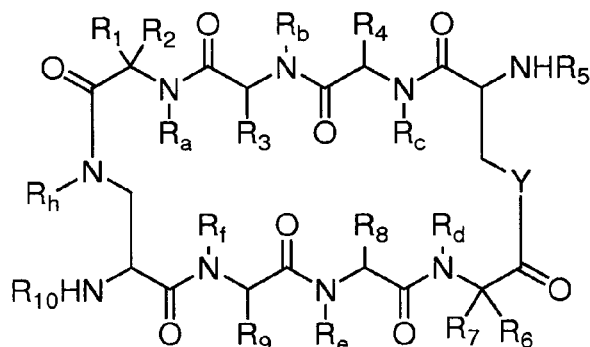
- 25 También se probaron los compuestos [NMe-Leu<sup>4</sup>, NMe-Leu<sup>8</sup>]azatiocoralina, [2QXA, NMe-Ala<sup>4</sup>]azatiocoralina y [2QNA, NMe-Ala<sup>4</sup>]azatiocoralina contra este conjunto de células con valores de IC<sub>50</sub> mayores de 9,99 E-6 M (Bayó-Puxa, N. Tesis doctoral, Universidad de Barcelona, 2006).

El cáncer es una de las principales causas de muerte en animales y seres humanos. Se han acometido y se siguen acometiendo enormes esfuerzos con el fin de obtener agentes antitumorales que sean activos y seguros para su

administración a pacientes que padecen un cáncer. El problema que debe resolver la presente invención es proporcionar compuestos que sean útiles en el tratamiento del cáncer.

**Sumario de la invención**

5 En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo,



Fórmula I

en la que

10 R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>9</sub> se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido y alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido;

R<sub>3</sub> y R<sub>8</sub> son cada uno independientemente un grupo mercaptoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido en el que el grupo mercapto, opcionalmente, puede estar protegido; o R<sub>3</sub> con R<sub>8</sub> forman un grupo -CH<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> es hidrógeno;

R<sub>7</sub> es hidrógeno; o

15 el par R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub> y/o R<sub>6</sub>-R<sub>7</sub> forman independientemente un alquilideno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido o, junto con el correspondiente átomo de C al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido;

R<sub>5</sub> y R<sub>10</sub> se seleccionan cada uno independientemente de entre un grupo protector de amino y -(C=O)R'' en el que cada R'' se selecciona independientemente de entre un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido y un grupo heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

20 R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido;

Y se selecciona de entre S, O y NR<sub>i</sub>;

R<sub>h</sub> se selecciona de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido, un grupo -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub> en el que n es desde 1 hasta 25, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido y alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido;

25 y

R<sub>i</sub> es un grupo seleccionado de entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido, un grupo -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub> en el que n es desde 1 hasta 25, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido y alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido.

30 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, para su uso como medicamento, en particular como medicamento para tratar el cáncer.

En un aspecto adicional, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, en el tratamiento del cáncer o en la preparación de un medicamento, preferentemente para el tratamiento del cáncer.

35 En otro aspecto más, la presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, para su uso como agente anticancerígeno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 También se divulga un procedimiento para obtener compuestos de fórmula I y la formación de derivados de estos compuestos.

### Descripción detallada de realizaciones preferentes

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general I como se define anteriormente.

En estos compuestos se pueden seleccionar los grupos de acuerdo con las orientaciones siguientes:

10 Los grupos alquilo pueden ser ramificados o no ramificados y, preferentemente, tienen desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono. Una clase de grupos alquilo más preferente tiene desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono. Son aún más preferentes los grupos alquilo que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, incluidos *terc*-butilo, *sec*-butilo e isobutilo, son grupos alquilo particularmente preferentes en los compuestos de la presente invención. Otra clase de grupos alquilo preferente tiene desde 6 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono; y aún más preferentemente, 7, 8 o 9 átomos de carbono. Heptilo, octilo y nonilo son los grupos alquilo de esta clase más preferentes.

20 Los grupos alqueno y alquino preferentes en los compuestos de la presente invención pueden ser ramificados o no ramificados, tener uno o más enlaces insaturados y desde 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono. Una clase de grupos alqueno y alquino más preferente tiene desde 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono. Son aún más preferentes los grupos alqueno y alquino que tienen 2, 3 o 4 átomos de carbono. Otra clase de grupos alqueno y alquino preferente tiene desde 4 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono; más preferentemente de 6 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono; y aún más preferentemente, 7, 8 o 9 átomos de carbono.

25 Los grupos alquilideno pueden ser ramificados o no ramificados y, preferentemente, tienen desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono. Una clase de grupos alquilideno más preferente tiene desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono. Son aún más preferentes los grupos alquilideno que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Metileno, etilideno, propilideno, isopropilideno y butilideno, incluidos *sec*-butilideno e *iso*-butilideno, son grupos alquilideno particularmente preferentes en los compuestos de la presente invención. Otra clase de grupos alquilideno preferente tiene desde 6 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono; y aún más preferentemente, 7, 8 o 9 átomos de carbono. Heptilideno, octilideno y nonilideno son los grupos alquilideno de esta clase más preferentes.

30 Los grupos cicloalquilo preferentes en los compuestos de la presente invención tienen desde 3 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono. Una clase de grupos cicloalquilo más preferente tiene desde 3 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono. Son aún más preferentes los grupos cicloalquilo que tienen 3, 4, o 5 átomos de carbono.

35 Los grupos arilo adecuados en los compuestos de la presente invención incluyen compuestos con un solo anillo y con varios, incluidos compuestos con varios anillos que contienen grupos arilo independientes y/o condensados. Los grupos de arilo típicos contienen desde 1 hasta 3 anillos independientes o condensados y desde 6 hasta aproximadamente 18 átomos de carbono de anillo. Preferentemente, los grupos arilo contienen desde 6 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono de anillo. Los grupos arilo especialmente preferentes incluyen fenilo sustituido o no sustituido, naftilo sustituido o no sustituido, bifenilo sustituido o no sustituido, fenantrilo sustituido o no sustituido y antrilo sustituido o no sustituido.

45 Los grupos heterocíclicos adecuados incluyen grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos que contienen desde 1 hasta 3 anillos independientes o condensados y desde 5 hasta aproximadamente 18 átomos de anillo. Preferentemente, los grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos contienen desde 5 hasta aproximadamente 10 átomos de anillo. Los grupos heteroaromáticos adecuados en los compuestos de la presente invención contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de entre átomos de N, O o S e incluyen, p. ej., cumarino, incluido 8-cumarino, quinolino, incluido 8-quinolino, isoquinolino, piridino, pirazino, pirazolino, pirimidino, furano, pirrolino, tienilo, tiazolino, isotiazolino, triazolino, tetrazolino, isoxazolino, oxazolino, imidazolino, indolilo, isoindolilo, indazolino, indolizino, ftalazino, pteridino, purino, oxadiazolino, tiadiazolino, furazano, piridazino, triazino, cinolino, benzimidazolino, benzofurano, benzofurazano, benzotiofenilo, benzotiazolino, benzoxazolino, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridino. Los grupos heterocíclicos adecuados en los compuestos de la presente invención contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de entre átomos de N, O o S e incluyen, p. ej., pirrolidinilo, tetrahydrofurano, dihydrofurano, tetrahydrotienilo, tetrahydrotiopirano, piperidino, morfolinilo, tiomorfolinilo, tioxanilo, piperazinilo, azetidino, oxetano, tetrahydrotiofano, homopiperidino, oxepano, tiepanilo, oxazepino, diazepino, tiazepino, 1,2,3,6-tetrahydropiridino, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxano, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditiainilo, ditiolanilo, dihydropirano, dihydrotienilo, dihydrofurano, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptilo, 3H-indolilo, y quinolicinilo.

Los grupos heterociclilalquilo son grupos alquilo sustituidos con un grupo heterocíclico en los que los grupos alquilo y heterocíclico son como se define anteriormente.

Los grupos mencionados anteriormente pueden estar sustituidos en una o más posiciones disponibles con uno o más grupos adecuados tales como OR', =O, SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NO<sub>2</sub>, NHR', N(R')<sub>2</sub>, =N-R', NHCOR', N(COR')<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R', NR'C(=NR')NR'R', CN, halógeno, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCON(R')<sub>2</sub>, OH protegido, amino protegido, SH protegido, arilo sustituido o no sustituido y un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, en los que cada uno de los grupos R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, SH, CN, halógeno, COH, CO alquilo, CO<sub>2</sub>H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido, alquínico C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido. Cuando estos grupos están a su vez sustituidos, los sustituyentes se pueden escoger de entre la lista anterior.

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

El experto en la técnica conoce bien los grupos protectores adecuados. Wuts, P.G.M. y Greene T.W. en *Protecting groups in Organic Synthesis*, 4<sup>a</sup> Ed. Wiley-Interscience, y Kocienski P.J. en *Protecting Groups*, 3<sup>a</sup> Ed. Georg Thieme Verlag, proporcionan una revisión general de grupos protectores en química orgánica. Estas referencias proporcionan secciones sobre grupos protectores para grupos OH, amino y SH. Todas estas referencias se incorporan por referencia en su totalidad. Los ejemplos de estos OH protegidos incluyen éteres, éteres de sililo, ésteres, sulfonatos, sulfenatos y sulfinatos, carbonatos y carbamatos. En el caso de los éteres, se puede seleccionar el grupo protector para el OH de entre metilo, metoximetilo, metiltiometo, (fenildimetilsilil)metoximetilo, benciloximetilo, *p*-metoxibenciloximetilo, [(3,4-dimetoxibencil)oxi]metilo, *p*-nitrobenciloximetilo, *o*-nitrobenciloximetilo, [(*R*)-1-(2-nitrofenil)etoxi]metilo, (4-metoxifenoxi)metilo, guaiacolmetilo, [(*p*-fenilfenil)oxi]metilo, *t*-butoximetilo, 4-pentenoiloximetilo, siloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-cianoetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, mentoximetilo, *o*-bis(2-acetoxietoxi)metilo, tetrahidropirano, tetrahidropirano fluorado, 3-bromotetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropirano, 4-metoxitetrahidrotiopirano, *S,S*-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopirano, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1-(2-fluorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1-(4-clorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 2-hidroxietilo, 2-bromoetilo, 1-[2-(trimetilsilil)etoxi]etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 1-metil-1-fenoxietilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-fenilpropilo, 1-(2-cianoetoxi)etilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(benciltio)etilo, 2-fenilselenil)etilo, *t*-butilo, ciclohexilo, 1-metil-1'-ciclopropilmetilo, alilo, prenilo, cinamilo, 2-fenalilo, propargilo, *p*-clorofenilo, *p*-metoxifenilo, *p*-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, pentadienilnitrobencilo, pentadienilnitropiperonilo, halobencilo, 2,6-diclorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 2,6-difluorobencilo, *p*-cianobencilo, bencilo fluorado, 4-fluoroalcoxibencilo, trimetilsililxilo, *p*-fenilbencilo, 2-fenil-2-propilo, *p*-acilaminobencilo, *p*-azidobencilo, 4-azido-3-clorobencilo, 2-trifluorometilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, *p*-(metilsulfenil)bencilo, *p*-siletanilbencilo, 4-acetoxibencilo, 4-(2-trimetilsilil)etoximetilbencilo, 2-naftilmetilo, 2-picolilo, 4-picolilo, N-óxido de 3-metil-2-picolilo, 2-quinolinilmetilo, 6-metoxi-2-(4-metilfenil-4-quinolin)metilo, 1-pirenilmetilo, difenilmetilo, 4-metoxidifenilmetilo, 4-fenildifenilmetilo, *p,p'*-dinitrobenzidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, tris(4-*t*-butilfenil)metilo,  $\alpha$ -naftildifenilmetilo, *p*-metoxifenildifenilmetilo, di(*p*-metoxifenil)fenilmetilo, tri(*p*-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenacilo)fenildifenilmetilo, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4"-tris(levulinoloxifenil)metilo, 4,4',4"-tris(benzoiloxifenil)metilo, 4,4'-dimetoxi-3'-[*N*-(imidazolilmetil)]trilito, 4,4'-dimetoxi-3'-[*N*-(imidazolil)etil]carbamoil]trilito, bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 4-(17-tetrabenzo[*a,c,g*,*l*]fluorenilmetil)-4,4"-dimetoxitritilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantreno, 9-feniltioxantilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditolan-2-ilo y 4,5-bis(etoxicarbonil)-[1,3]-dioxolan-2-ilo, *S,S*-dióxido de bencisotiazolilo. En el caso de los éteres de sililo, se puede seleccionar el grupo protector para el OH de entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, di-*t*-butilmetilsililo, bis(*t*-butil)-1-pirenilmtoxissililo, tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxiestiril)dimetilsililo, (2-hidroxiestiril)diisopropilsililo, *t*-butilmtoxifenilsililo, *t*-butoxidifenilsililo, 1,1,3,3-tetraisopropil-3-[2-(trifenilmtoxietoxi)disiloxan-1-ilo y sililo fluorado. En el caso de los ésteres, se puede seleccionar el grupo protector para el OH de entre formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, tricloroacetamido, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmtoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, fenilacetato, difenilacetato, 3-fenilpropionato, propanoilo de tipo cadena bifluorado, 4-pentenoato, 4-oxopentanoato, 4,4-(etilenoditio)pentanoato, 5[3-bis(4-metoxifenil)hidroximetilfenoxi]levulinato, pivaloato, 1-adamantoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, *p*-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato, 4-bromobenzoato, 2,5-difluorobenzoato, *p*-nitrobenzoato, picolinato, nicotinato, 2-(azidometil)benzoato, 4-azidobutirato, (2-azidometil)fenilacetato, 2-[[[trilitio]oxi]metil]benzoato, 2-[[[4-metoxitritilio]oxi]metil]benzoato, 2-[[[metil(trilitio)amino]metil]benzoato, 2-[[[4-metoxitritilio]metilamino]metil]benzoato, 2-(aliloxi)fenilacetato, 2-(preniloximetil)benzoato, 6-(levuliniloximetil)-3-metoxi-2-nitrobenzoato, 6-(levuliniloximetil)-3-metoxi-4-nitrobenzoato, 4-benciloxibutirato, 4-trialquilxiloxibutirato, 4-acetoxi-2,2-dimetilbutirato, 2, 2-dimetil-4-pentenoato, 2-yodobenzoato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 4-(metiltiometo)butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2-(cloroacetoximetil)benzoato, 2-[(2-cloroacetoxi)etil]benzoato, 2-[2-(benciloxi)etil]benzoato, 2-[2-(4-metoxibenciloxi)etil]benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato,

2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (*E*)-2-metil-2-butenato, *o*-(metoxicarbonil)benzoato,  $\alpha$ -naftoato, nitrato, *N,N,N',N'*-tetrametilfosforodiamidato de alquilo y 2-clorobenzoato. En el caso de los sulfonatos, sulfenatos y sulfinatos, se puede seleccionar el grupo protector para el OH de entre sulfato, alilsulfonato, metanosulfonato, bencilsulfonato, tosilato, 2-[(4-nitrofenil)etil]sulfonato, 2-trifluorometilbencenosulfonato, 4-monometoxitritilsulfenato, 2,4-dinitrofenilsulfenato de alquilo, 2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-ona-1-sulfinato, borato y dimetilfosfinotiolilo. En el caso de los carbonatos, se puede seleccionar el grupo protector para el OH de entre carbonato de metilo, carbonato de metoximetilo, carbonato de 9-fluorenilmetilo, carbonato de etilo, carbonato de bromoetilo, carbonato de 2-(metiltiometoxi)etilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo, carbonato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo, carbonato de 2-[dimetil(2-naftilmetil)silil]etilo, carbonato de 2-(fenilsulfonil)etilo, carbonato de 2-(trifenilfosfonio)etilo, carbonato de *cis*-[4-[(metoxitritil)sulfenil]oxi]tetrahidrofuran-3-il]oxilo, carbonato de isobutilo, carbonato de *t*-butilo, carbonato de vinilo, carbonato de alilo, carbonato de cinamilo, carbonato de propargilo, carbonato de *p*-clorofenilo, carbonato de *p*-nitrofenilo, carbonato de 4-etoxi-1-naftilo, carbonato de 6-bromo-7-hidroxycumarin-4-ilmetilo, carbonato de bencilo, carbonato de *o*-nitrobencilo, carbonato de *p*-nitrobencilo, carbonato de *p*-metoxibencilo, carbonato de 3,4-dimetoxibencilo, carbonato de antraquinon-2-ilmetilo, carbonato de 2-dansiletilo, carbonato de 2-(4-nitrofenil)etilo, carbonato de 2-(2,4-dinitrofenil)etilo, carbonato de 2-(2-nitrofenil)propilo, 2-(3,4-metilenodioxi-6-nitrofenil)propil carbonato de alquilo, carbonato de 2-ciano-1-feniletilo, carbonato de 2-(2-piridil)amino-1-feniletilo, carbonato de 2-[*N*-metil-*N*-(2-piridil)]amino-1-feniletilo, carbonato de fenacilo, carbonato de 3',5'-dimetoxibenzoina, ditiocarbonato de metilo y tiocarbonato de *S*-bencilo. Y en el caso de los carbamatos, se puede seleccionar el grupo protector para el OH de entre dimetiltiocarbamato, *N*-fenilcarbamato, *N*-metil-*N*-(*o*-nitrofenil)carbamato.

Los ejemplos de grupos amino protegidos incluyen carbamatos, ureas, amidas, sistemas heterocíclicos, *N*-alquilaminas, *N*-alquenilaminas, *N*-alquinilaminas, *N*-arilaminas, iminas, enaminas, derivados de *N*-metal, derivados de *N-N*, derivados de *N-P*, derivados de *N-Si* y derivados de *N-S*. En el caso de los carbamatos, se puede seleccionar el grupo protector para el grupo amino de entre metilcarbamato, etilcarbamato, 9-fluorenilmetilcarbamato, 2,6-di-*t*-butil-9-fluorenilmetilcarbamato, 2,7-bis(trimetilsilil)fluorenilmetilcarbamato, 9-(2-sulfo)fluorenilmetilcarbamato, 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilcarbamato, 17-tetrabenzo [*a,c,g*]fluorenilmetilcarbamato, 2-cloro-3-indenilmetilcarbamato, benz[*f*]inden-3-ilmetilcarbamato, 1,1-dioxobenzob[*b*]tiofeno-2-ilmetilcarbamato, 2-metilsulfonil-3-fenil-1-prop-2-eniloxicarbamato, 2,7-di-*t*-butil-[9,(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilcarbamato, 2,2,2-tricloroetilcarbamato, 2-trimetilsililmetilcarbamato, (2-fenil-2-trimetilsilil)etilcarbamato, 2-feniletilcarbamato, 2-cloroetilcarbamato, 1,1-dimetil-2-haloetilcarbamato, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilcarbamato, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilcarbamato, 2-(2'-piridil)etilcarbamato, 2-(4'-piridil)etilcarbamato, 2,2-bis(4'-nitrofenil)etilcarbamato, 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-feniletilcarbamato, 2-(*N,N*-diclorohexilcarboxamido)etilcarbamato, *t*-butilcarbamato, C<sub>8</sub>F<sub>19</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-carbamato, 1-adamantilcarbamato, 2-adamantilcarbamato, 1-(1-adamantil)-1-metiletilcarbamato, 1-metil-1-(4-bifenilil)etilcarbamato, 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilcarbamato, trisopropilsiloxilcarbamato, vinilcarbamato, alilcarbamato, prenilcarbamato, 1-isopropilalilcarbamato, cinamilcarbamato, 4-nitrocinamilcarbamato, 3-(3'-piridil)prop-2-enilcarbamato, hexadieniloxicarbamato, propargiloxicarbamato, but-2-inilbisoxicarbamato, 8-quinolilcarbamato, *N*-hidroxipiperidinilcarbamato, alquilditiocarbamato, bencilcarbamato, 3,5-di-*t*-butilbencilcarbamato, *p*-metoxibencilcarbamato, *p*-nitrobencilcarbamato, *p*-bromobencilcarbamato, *p*-clorobencilcarbamato, 2,4-diclorobencilcarbamato, 4-metilsulfonilbencilcarbamato, 4-trifluorometilbencilcarbamato, C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-carbamato, (C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Si-carbamato, 2-naftilmetilcarbamato, 9-antrilmetilcarbamato, difenilmetilcarbamato, 4-fenilacetoxibencilcarbamato, 4-azidobencilcarbamato, 4-azidometoxibencilcarbamato, *m*-cloro-*p*-aciloxibencilcarbamato, *p*-(dihidroxiboril)bencilcarbamato, 5-benzisoxazolilmetilcarbamato, 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilcarbamato, 2-metiltioetilcarbamato, 2-metilsulfonietilcarbamato, 2-[*p*-toluenosulfonil]etilcarbamato, 2-(4-nitrofenilsulfonil)etilcarbamato, 2-(2,4-dinitrofenilsulfonil)etoxicarbamato, 2-(4-trifluorometilfenilsulfonil)etilcarbamato, [2-(1,3-ditianil)]metilcarbamato, 2-fosfonioetilcarbamato, 2-[fenil(metil)sulfonio]etilcarbamato, 1-metil-1-(trifenilfosfonio)etilcarbamato, 1,1-dimetil-2-cianoetilcarbamato, 2-dansiletilcarbamato, 2-(4-nitrofenil)etilcarbamato, 4-metil-tiofenilcarbamato, 2,4-dimetiltiofenilcarbamato, *m*-nitrofenilcarbamato, 3,5-dimetoxibencilcarbamato, 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilcarbamato, *a*-metilnitropiperonilcarbamato, *o*-nitrobencilcarbamato, 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilcarbamato, fenil(*o*-nitrofenil)metilcarbamato, 2-nitrofeniletilcarbamato, 6-nitroveratrilcarbamato, 4-metoxifenacilcarbamato, 3',5'-dimetoxibenzoincarbamato, 9-xantenilmetilcarbamato, *N*-metil-*N*-(*o*-nitrofenil)carbamato, *N*-(2-acetoxietil)aminocarbamato, *t*-amilcarbamato, 1-metilciclobutilcarbamato, 1-metilciclohexilcarbamato, 1-metil-1-ciclopropilmetilcarbamato, ciclobutilcarbamato, ciclopentilcarbamato, ciclohexilcarbamato, isobutilcarbamato, isobornilcarbamato, ciclopropilmetilcarbamato, *p*-deciloxibencilcarbamato, diisopropilmetilcarbamato, 2,2-dimetoxicarbonilvinilcarbamato, *o*-(*N,N*-dimetilcarboxamido)bencilcarbamato, 1,1-dimetil-3-(*N,N*-dimetilcarboxamido)propilcarbamato, butinilcarbamato, 1,1-dimetilpropinilcarbamato, 2-yodoetilcarbamato, 1-metil-1-(4'-piridil)etilcarbamato, 1-metil-1-(*p*-fenilazofenil)etilcarbamato, *p*-(*p*'-metoxifenilazo)bencilcarbamato, *p*-(fenilazo)bencilcarbamato, 2,4,6-trimetilbencilcarbamato, isonicotinilcarbamato, 4-(trimetilamonio)bencilcarbamato, *p*-cianobencilcarbamato, di(2-piridil)metilcarbamato, 2-furanilmetilcarbamato, fenilcarbamato, 2,4,6-tri-*t*-butilfenilcarbamato, 1-metil-1-feniletilcarbamato y *S*-benciltiocarbamato. En el caso de las ureas, se pueden seleccionar los grupos protectores para el grupo amino de entre fenotiazinil-(10)-carbonilo, *N'*-*p*-toluenesulfonilaminocarbonilo, *N'*-fenilaminotio-carbonilo, 4-hidroxifenilaminocarbonilo, 3-hidroxiptaminocarbonilo y *N*-fenil-aminotiocarbonilo. En el caso de las amidas, se puede seleccionar el grupo protector para el grupo amino de entre formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, pent-4-enamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, *N*-benzoilfenilalanil, benzamida, *p*-

fenilbenzamida, *o*-nitrofenilacetamida, 2,2-dimetil-2-(*o*-nitrofenil)acetamida, *o*-nitrofenoxiacetamida, 3-(*o*-nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(*o*-nitrofenoxi)propanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, *o*-nitrocinaamida, *o*-nitrobenzamida, 3-(4-*t*-butil-2,6-dinitrofenil)-2,2-dimetilpropanamida, *o*-benzoiloximetil)benzamida, 2-(acetoximetil)benzamida, 2-[(*t*-butildifenilsiloxi)metil]benzamida, 3-(3',6'-dioxo-2',4',5'-trimetilciclohexa-1',4'-dieno)-3,3-dimetilpropanamida, *o*-hidroxi-*trans*-cinamida, 2-metil-2-(*o*-fenilazofenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, acetoacetamida, 3-[*p*-hidroxifenil]propanamida, (*N'*-ditiobenciloxicarbonilamino)acetamida y *N*-acetilmetioninamida. En el caso de los sistemas heterocíclicos, se puede seleccionar el grupo protector para el grupo amino de entre 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-dicloroftalimida, *N*-tetracloroftalimida, *N*-4-nitroftalimida, *N*-tiodiglicolilo, *N*-ditiassuccinimida, *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,3-dimetilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, *N*-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol, aducto de *N*-1,1,4,4-tetrametilidisililazaciclopentano, *N*-1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina, *N*-difenilsilil dietileno, *N*-5-sustituido-1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona, *N*-5-sustituido-1,3-bencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona, 1-sustituido-3,5-dinitro-4-piridona y 1,3,5-dioxazina. En el caso de las *N*-alquil, *N*-alqueniil, *N*-alquinil o *N*-aril aminas, se puede seleccionar el grupo protector para el grupo amino de entre *N*-metilo, *N*-*t*-butilo, *N*-alilo, *N*-prenilo, *N*-cinamilo, *N*-fenilalilo, *N*-propargilo, *N*-metoximetilo, *N*-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo, *N*-3-acetoxipropilo, *N*-cianometilo, 2-azanorbornenos, *N*-bencilo, *N*-4-metoxibencilo, *N*-2,4-dimetoxibencilo, *N*-2-hidroxibencilo, *N*-ferrocenilmetilo, *N*-2,4-dinitrofenilo, *o*-metoxifenilo, *p*-metoxifenilo, *N*-9-fenilfluorenilo, *N*-fluorenilo, *N'*-Óxido de *N*-2-picolilamina, *N*-7-metoxicumar-4-ilmetilo, *N*-difenilmetilo, *N*-bis(4-metoxifenil)metilo, *N*-5-dibenzosuberilo, *N*-trifenilmetilo, *N*-(4-metilfenil)difenilmetilo y *N*-(4-metoxifenil)difenilmetilo. En el caso de las iminas, se puede seleccionar el grupo protector para el grupo amino de entre *N*-1,1-dimetiltiometileno, *N*-bencilideno, *N*-*p*-metoxibencilideno, *N*-difenilmetileno, *N*-[2-piridil]mesitil]metileno, *N*-(*N'*,*N'*-dimetilaminometileno), *N*-(*N'*,*N'*-dibencilaminometileno), *N*-(*N'*-*t*-butilaminometileno), *N*,*N'*-isopropilideno, *N*-*p*-nitrobencilideno, *N*-salicilideno, *N*-5-clorosalicilideno, *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetileno, *N*-ciclohexilideno y *N*-*t*-butilideno. En el caso de las enaminas, se pueden seleccionar el grupo protector para el grupo amino de entre *N*-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenilo), *N*-2,7-dicloro-9-fluorenilmetileno, *N*-1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)etilo, *N*-(1,3-dimetil-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-trioxopirimidin-5-ilideno)metilo, *N*-4,4,4-trifluoro-3-oxo-1-butenilo y *N*-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-ilo). En el caso de derivados de *N*-metal, se puede seleccionar el grupo protector para el grupo amino de entre ácido *N*-difenilborínico, ácido *N*-dietilborínico, *N*-9-borabicyclononano, ácido *N*-difluoroborínico y ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenilborónico; y también se incluyen *N*-[fenil(pentacarbonilcromio)]carbenilo, *N*-[fenil(pentacarboniltungsteno)]carbenilo, *N*-[metil(pentacarbonilcromio)]carbenilo, *N*-[metil(pentacarboniltungsteno)]carbenilo, quelato de *N*-cobre, quelato de *N*-cinc y un derivado de 18-corona-6. En el caso de los derivados de *N*-N, se puede seleccionar el grupo protector para el grupo amino de entre *N*-nitro, *N*-nitroso, *N*-óxido, azida, triazeno y *N*-trimetilsililmetil-*N*-bencilhidrazina. En el caso de los derivados de *N*-P, se puede seleccionar el grupo protector para el grupo amino de entre *N*-difenilfosfinamida, dimetilfosfinamida, difenilfosfinamida, fosforamidato de dialquilo, fosforamidato de dibencilo, fosforamidato de difenilo e iminotrifenilfosforano. En el caso de los derivados de *N*-Si, se puede seleccionar el grupo protector para el NH<sub>2</sub> de entre *t*-butildifenilsililo y trifenilsililo. En el caso de derivados de *N*-S, se puede seleccionar el grupo protector para el grupo amino de entre derivados de *N*-sulfenilo o *N*-sulfonilo. Los derivados de *N*-sulfenilo se pueden seleccionar de entre bencenosulfenamida, 2-nitrobencenosulfenamida, 2,4-dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, trifenilmetilsulfenamida, 1-(2,2,2)-trifluoro-1,1-difenil)etilsulfenamida y *N*-3-nitro-2-piridinosulfenamida. Los derivados de *N*-sulfonilo se pueden seleccionar de entre metanosulfonamida, trifluorometanosulfonamida, *t*-butilsulfonamida, bencilsulfonamida, 2-(trimetilsilil)etanosulfonamida, *p*-toluenosulfonamida, bencenosulfonamida, anisilsulfonamida, 2-nitrobencenosulfonamida, 4-nitrobencenosulfonamida, 2,4-dinitrobencenosulfonamida, 2-naftalenosulfonamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)bencenosulfonamida, 2-(4-metilfenil)-6-metoxi-4-metilsulfonamida, 9-antracenosulfonamida, piridin-2-sulfonamida, benzotiazol-2-sulfonamida, fenacilsulfonamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfonamida, 2,4,6-trimetoxibencenosulfonamida, 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonamida, pentametilbencenosulfonamida, 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfonamida, 4-metoxibencenosulfonamida, 2,4,6-trimetilbencenosulfonamida, 2,6-dimetoxi-4-metilbencenosulfonamida, 3-metoxi-4-*t*-butilbencenosulfonamida y 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonamida. Los ejemplos de estos SH protegidos incluyen tioéteres, disulfuros, tioéteres de sililo, tioésteres, tiocarbonatos y tiocarbamatos. En el caso de los tioéteres, se puede seleccionar el grupo protector para el SH de entre *S*-alquilo, *S*-bencilo, *S*-acetamidometilo (Acm), *S*-*p*-metoxibencilo, *S*-*o*-hidroxibencilo, *S*-*p*-hidroxibencilo, *S*-*o*-metoxibencilo, *S*-*p*-metoxibencilo, *S*-*p*-nitrobencilo, *S*-*o*-nitrobencilo, *S*-2,4,6-trimetoxibencilo, *S*-4-picolilo, *S*-2-picolil-*N*-óxido, *S*-2-quinolinilmetilo, *S*-9-antrilmetilo, *S*-9-fluorenilmetilo, *S*-xantenilo, *S*-ferrocenilmetilo, *S*-difenilmetilo, *S*-bis(4-metoxifenil)metilo, *S*-5-dibenzosuberilo, *S*-trifenilmetilo, 4-metoxitritilo, *S*-difenil-4-piridilmetilo, *S*-2,4-dinitrofenilo, *S*-2-quinolilo, *S*-*t*-butilo, *S*-1-adamantilo, monotioacetil de *S*-metoximetilo, monotioacetil de *S*-isobutoximetilo, *S*-benciloximetilo, *S*-1-etoxietilo, monotioacetil de *S*-tetrahidropirano, ditioacetil de *S*-benciltiometilo, derivado de tiazolidina, aminotioacetil de *S*-acetamidometilo, aminotioacetil de *S*-trimetilacetamidometilo, aminotioacetil de *S*-benzamidometilo, *S*-aliloxicarbonilaminometilo, *S*-*N*-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(*N*-piperidin)-fenil-*N*-aliloxicarbonilaminometilo, *S*-ftalimidometilo, *S*-fenilacetamidometilo, *S*-(2-nitro-1-fenil)etilo, *S*-2-(2,4-dinitrofenil)etilo, *S*-2-(4'-piridil)etilo, *S*-2-cianoetilo, *S*-2-(trimetilsilil)etilo, *S*-2,2-bis(carboetoxi)etilo, *S*-(1-*m*-nitrofenil-2-benzoil)etilo, *S*-2-fenilsulfonietilo, *S*-1-(4-metilfenilsulfonil)-2-metilprop-2-ilo y *S*-*p*-hidroxifenacilo. En el caso de los disulfuros, se puede seleccionar el grupo protector para el SH de entre *S*-*S*-*t*Bu [*S*-(*terc*-butilsulfanil)cisteína, *S*-*S*-*t*butilo) y *S*-*N*pys (*S*-3-nitro-2-piridinsulfenilo). En el caso de los tioéteres de sililo, se puede seleccionar el grupo protector para el SH de la lista de grupos enumerados anteriormente para la protección de OH con éteres de sililo. En el caso de los tioésteres, se puede seleccionar el grupo protector para el SH de entre *S*-acetilo, *S*-benzilo, *S*-2-metoxiisobutililo, *S*-trifluoroacetilo, *S*-*N*-[[*p*-bifenil]isopropoxi]carbonil]-*N*-metil- $\gamma$ -aminotiobutirato, y *S*-*N*-(*t*-butoxicarbonyl)-*N*-metil- $\gamma$ -aminotiobutirato. En el caso de los tiocarbonatos, se puede



seleccionar el grupo protector para el SH de entre S-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, S-*t*-butoxicarbonilo, S-benciloxicarbonilo, S-*p*-metoxibenciloxicarbonilo y S-fluorenilmetilcarbonilo. En el caso de los tiocarbamatos, se puede seleccionar el grupo protector para el SH de entre S-(*N*-etilcarbamato) y S-(*N*-metoximetilcarbamato). La mención de estos grupos es una ilustración de grupos protectores para grupos OH, amino y SH, pero el experto en la técnica puede conocer otros grupos con dicha función.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable que, tras su administración al paciente, puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto como se describe en el presente documento. No obstante, se apreciará que se pueden usar sales farmacéuticamente no aceptables en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales se puede llevar a cabo por procedimientos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, se sintetizan sales farmacéuticamente aceptables de compuestos proporcionados en el presente documento a partir del compuesto original, que contiene un resto básico o ácido, por procedimientos químicos convencionales. En general, estas sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. En general, se prefieren medios no acuosos, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácidos minerales tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato. Los ejemplos de las sales de adición alcalinas incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio y amonio, y sales orgánicas alcalinas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenotanolamina, trietanolamina y sales de aminoácidos básicos.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos (p. ej., hidratos) y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. En la técnica se conocen procedimientos de solvatación de forma general.

Se pretende que cualquier compuesto al que se haga referencia en el presente documento represente ese compuesto específico, así como determinadas variaciones o formas. En particular, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existir en diferentes formas enantiómeras. Todos los estereoisómeros e isómeros ópticos de los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la presente invención. Así, se pretende que cualquier compuesto dado al que se haga referencia en el presente documento represente uno cualquiera de un racemato, una o más formas enantiómeras, una o más formas diastereómeras, una o más formas atropoisómeras, y mezclas de los mismos. En particular, los compuestos de la presente invención representados por la fórmula I descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros en función de su asimetría o diastereómeros. También es posible la estereoisomería en torno al doble enlace, por lo que, en algunos casos, la molécula podría existir como isómero (*E*) o isómero (*Z*). Si la molécula contiene varios dobles enlaces, cada doble enlace tendrá su propia estereoisomería, que podría ser igual o diferente de la estereoisomería de los demás dobles enlaces de la molécula. Los isómeros individuales y las mezclas de isómeros entran dentro del alcance de la presente invención.

Además, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros *cis* y *trans*), como tautómeros o como atropoisómeros. Específicamente, el término tautómero se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales de un compuesto que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isómera a otra. Son pares tautómeros comunes amina-imina, amida-imida, ceto-enol, lactama-lactima, etc. Adicionalmente, se pretende que cualquier compuesto al que se haga referencia en el presente documento represente hidratos, solvatos y polimorfos y mezclas de los mismos cuando existan estas formas en el medio. Además, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden existir en formas marcadas isotópicamente. Todos los isómeros geométricos, tautómeros, atropoisómeros, hidratos, solvatos, polimorfos y formas marcadas isotópicamente de los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la presente invención.

Con el fin de proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento no están calificadas con el término "aproximadamente". Se entiende que, tanto si se usa explícitamente el término "aproximadamente" como si no, se pretende que todas las cantidades dadas en el presente documento se refieran al valor real dado, y también se pretende que se refieran a la aproximación a dicho valor dado que se inferiría razonablemente basándose en los conocimientos habituales de la técnica, incluidos equivalentes y aproximaciones debidos a las condiciones experimentales y/o de medida para dicho valor dado.

En los compuestos de fórmula general I, de forma particularmente preferente R<sub>1</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido; y más preferentemente son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o no sustituido seleccionado de entre metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, incluidos isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. De forma particularmente preferente R<sub>1</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno independientemente metilo, metiltiometilo o isopropilo, siendo metiltiometilo el R<sub>1</sub> y R<sub>6</sub> más preferente.

De forma particularmente preferente  $R_4$  y  $R_9$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  sustituido o no sustituido; y más preferentemente son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o no sustituido seleccionado de entre metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, incluidos isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, siendo hidrógeno el  $R_4$  y  $R_9$  más preferente.

- 5 De forma particularmente preferente  $R_3$  y  $R_8$  son cada uno independientemente un grupo mercaptoalquilo en el que el grupo mercapto está protegido, o  $R_3$  y  $R_8$  forman un grupo  $-CH_2-S-S-CH_2-$ . Preferentemente,  $R_3$  y  $R_8$  forman un grupo  $-CH_2-S-S-CH_2-$ .

De forma particularmente preferente  $R_2$  y  $R_7$  son hidrógeno.

- 10 De forma particularmente preferente  $R_5$  y  $R_{10}$  son cada uno independientemente un grupo protector de amino o  $-(C=O)R''$  en el que cada  $R''$  es independientemente un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido. Más preferentemente  $R_5$  y  $R_{10}$  son cada uno independientemente  $-(C=O)R''$  en el que cada  $R''$  es independientemente un grupo heteroaromático seleccionado de entre cinolinilo sustituido o no sustituido, quinolilo sustituido o no sustituido, isoquinolilo sustituido o no sustituido, naftiridinilo sustituido o no sustituido, quinoxalinilo sustituido o no sustituido y quinazolinilo sustituido o no sustituido; y aún más preferentemente, son cada uno independientemente quinolilo sustituido o no sustituido y quinoxalinilo sustituido o no sustituido. El  $R''$  más preferente es quinolilo sustituido o no sustituido. Los sustituyentes preferentes de dichos grupos son  $OR'$ ,  $=O$ ,  $SR'$ ,  $SOR'$ ,  $SO_2R'$ ,  $NO_2$ ,  $NHR'$ ,  $N(R')_2$ ,  $=NR'$ ,  $NHCOR'$ ,  $N(COR')_2$ ,  $NHSO_2R'$ ,  $NR'C(=NR')NR'R'$ ,  $CN$ , halógeno,  $COR'$ ,  $COOR'$ ,  $OCOR'$ ,  $OCONHR'$ ,  $OCON(R')_2$ ,  $OH$  protegido, arilo sustituido o no sustituido y un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, en los que cada uno de los grupos  $R'$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,  $OH$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $SH$ ,  $CN$ , halógeno,  $COH$ ,  $CO$  alquilo,  $COOH$ , alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_2$ - $C_{12}$  sustituido o no sustituido, alquino  $C_2$ - $C_{12}$  sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido. Cuando estos grupos están a su vez sustituidos, los sustituyentes se pueden escoger de entre la lista anterior. Son sustituyentes aún más preferentes de los grupos mencionados anteriormente,  $OH$ ,  $SCH_3$ ,  $SH$ ,  $NH_2$ ,  $NHC(=NH)NH_2$ ,  $CONH_2$ ,  $COOH$ , fenilo, *p*-, *m*- u *o*-hidroxifenilo, indolilo, incluidos 1-, 2-, y 3-indolilo, e imidazolilo, incluidos 4- y 5-imidazolilo.
- 25

De forma particularmente preferente  $R_a$ ,  $R_b$  y  $R_c$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  sustituido o no sustituido. Más preferentemente  $R_a$ ,  $R_b$ , y  $R_c$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1$ - $C_6$  sustituido o no sustituido; y aún más preferentemente son cada uno independientemente hidrógeno o metilo. Específicamente, el  $R_a$  más preferente es metilo,  $R_b$  es metilo y  $R_c$  es hidrógeno.

- 30 De forma particularmente preferente  $R_d$ ,  $R_e$  y  $R_f$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  sustituido o no sustituido. Más preferentemente  $R_d$ ,  $R_e$  y  $R_f$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1$ - $C_6$  sustituido o no sustituido; y aún más preferentemente son cada uno independientemente hidrógeno o metilo. Específicamente, el  $R_d$  más preferente es metilo,  $R_e$  es metilo y  $R_f$  es hidrógeno.

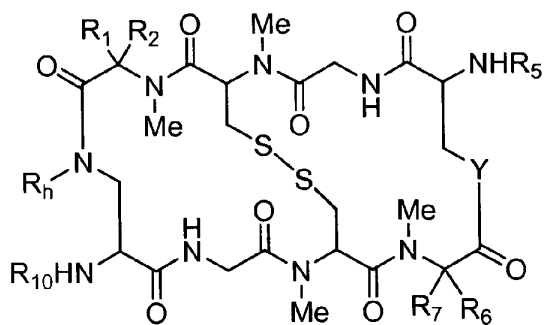
- 35 De forma particularmente preferente  $R_h$  es un grupo alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  sustituido o no sustituido o un grupo  $-(CH_2-CH_2O)_n-CH_3$  en el que  $n$  es desde 1 hasta 25. Más preferentemente  $R_h$  es un alquilo  $C_1$ - $C_6$  sustituido o no sustituido o un grupo  $-(CH_2-CH_2O)_n-CH_3$  en el que  $n$  es desde 1 hasta 15. Aún más preferentemente  $R_h$  es un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo. El  $R_h$  más preferente es metilo.

De forma particularmente preferente  $Y$  es  $S$  o  $NR_i$  y, lo más preferentemente,  $Y$  es  $NR_i$ .

- 40 De forma particularmente preferente,  $R_i$  es hidrógeno o alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  sustituido o no sustituido o un grupo  $-(CH_2-CH_2O)_n-CH_3$  en el que  $n$  es desde 1 hasta 25. Más preferentemente,  $R_i$  es alquilo  $C_1$ - $C_6$  sustituido o no sustituido o un grupo  $-(CH_2-CH_2O)_n-CH_3$  en el que  $n$  es desde 1 hasta 15. Aún más preferentemente,  $R_i$  es metilo, etilo, propilo o isopropilo. El  $R_i$  más preferente es metilo.

- 45 En otra realización de la invención, también es preferente que el par  $R_1$ - $R_2$  y/o  $R_6$ - $R_7$  formen independientemente un alquilideno  $C_1$ - $C_{12}$  sustituido o no sustituido o que, junto con el correspondiente átomo de  $C$  al que están unidos, formen un cicloalquilo  $C_3$ - $C_{12}$  sustituido o no sustituido. Más preferentemente, el par  $R_1$ - $R_2$  y/o  $R_6$ - $R_7$  forman independientemente un alquilideno  $C_1$ - $C_6$  o, junto con el correspondiente átomo de  $C$  al que están unidos, forman un cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ . Aún más preferentemente, el par  $R_1$ - $R_2$  y/o  $R_6$ - $R_7$  forman independientemente un alquilideno  $C_1$ - $C_4$  o, junto con el correspondiente átomo de  $C$  al que están unidos, forman un cicloalquilo  $C_3$ - $C_5$ . Lo más preferentemente, el par  $R_1$ - $R_2$  y/o  $R_6$ - $R_7$  forman independientemente un metileno o, junto con el correspondiente átomo de  $C$  al que están unidos, forman un cicloalquilo  $C_3$ .
- 50

Son compuestos de la invención preferentes los de fórmula general II o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros o estereoisómeros de los mismos,



Fórmula II

en la que los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>10</sub>, Y y R<sub>h</sub> tienen el mismo significado dado anteriormente.

5 En los compuestos de fórmula general II, de forma particularmente preferente R<sub>1</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido; y más preferentemente son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o no sustituido seleccionado de entre metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, incluidos isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. De forma particularmente preferente R<sub>1</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno independientemente metilo, metiltiometilo o isopropilo, siendo metiltiometilo el R<sub>1</sub> y R<sub>6</sub> más preferente.

De forma particularmente preferente R<sub>2</sub> y R<sub>7</sub> son hidrógeno.

10 De forma particularmente preferente R<sub>5</sub> y R<sub>10</sub> son cada uno independientemente un grupo protector de amino o -(C=O)R" en el que cada R" es independientemente un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido. Más preferentemente R<sub>5</sub> y R<sub>10</sub> son cada uno independientemente -(C=O)R" en el que cada R" es independientemente un grupo heteroaromático seleccionado de entre cinolinilo sustituido o no sustituido, quinolilo sustituido o no sustituido, isoquinolilo sustituido o no sustituido, naftiridinilo sustituido o no sustituido, quinoxalinilo sustituido o no sustituido y quinazolinilo sustituido o no sustituido; y aún más preferentemente, son cada uno independientemente quinolilo sustituido o no sustituido y quinoxalinilo sustituido o no sustituido. El R" más preferente es quinolilo sustituido o no sustituido. Los sustituyentes preferentes de dichos grupos son OR', =O, SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NO<sub>2</sub>, NHR', N(R')<sub>2</sub>, =N-R', NHCOR', N(COR')<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R', NR'C(=NR')NR'R', CN, halógeno, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCON(R')<sub>2</sub>, OH protegido, arilo sustituido o no sustituido y un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, en los que cada uno de los grupos R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, SH, CN, halógeno, COH, CO alquilo, COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido. Cuando estos grupos están a su vez sustituidos, los sustituyentes se pueden escoger de entre la lista anterior. Son sustituyentes aún más preferentes de los grupos mencionados anteriormente, OH, SCH<sub>3</sub>, SH, NH<sub>2</sub>, NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, COOH, fenilo, *p*-, *m*- u *o*-hidroxifenilo, indolilo, incluidos 1-, 2-, y 3-indolilo, e imidazolilo, incluidos 4- y 5-imidazolilo.

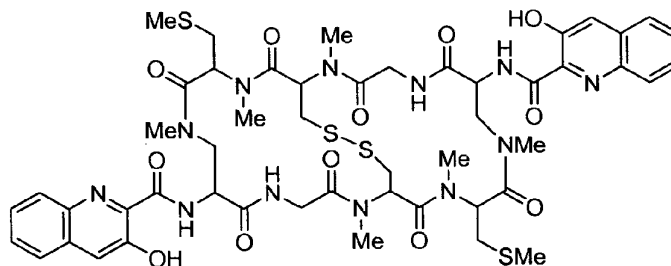
De forma particularmente preferente R<sub>h</sub> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido o un grupo -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub> en el que n es desde 1 hasta 25. Más preferentemente R<sub>h</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido o un grupo -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub> en el que n es desde 1 hasta 15. Aún más preferentemente R<sub>h</sub> es un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo. El R<sub>h</sub> más preferente es metilo.

De forma particularmente preferente Y es S o NR<sub>i</sub> y, lo más preferentemente, Y es NR<sub>i</sub>.

De forma particularmente preferente R<sub>i</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido o un grupo -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub> en el que n es desde 1 hasta 25. Más preferentemente, R<sub>i</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido o un grupo -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub> en el que n es desde 1 hasta 15. Aún más preferentemente, R<sub>i</sub> es metilo, etilo, propilo o isopropilo. El R<sub>i</sub> más preferente es metilo.

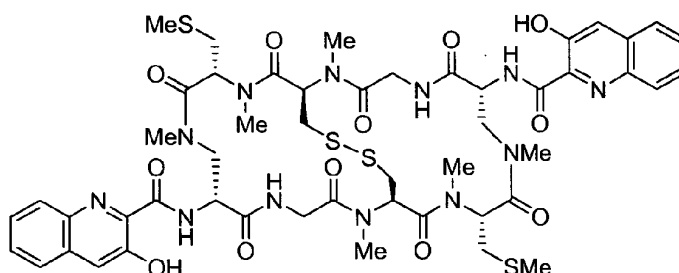
En otra realización de la invención, también es preferente que el par R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub> y/o R<sub>6</sub>-R<sub>7</sub> formen independientemente un alquilideno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido o que, junto con el correspondiente átomo de C al que están unidos, formen un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido. Más preferentemente, el par R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub> y/o R<sub>6</sub>-R<sub>7</sub> forman independientemente un alquilideno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o, junto con el correspondiente átomo de C al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. Aún más preferentemente, el par R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub> y/o R<sub>6</sub>-R<sub>7</sub> forman independientemente un alquilideno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o, junto con el correspondiente átomo de C al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>. Lo más preferentemente, el par R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub> y/o R<sub>6</sub>-R<sub>7</sub> forman independientemente un metileno o, junto con el correspondiente átomo de C al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>.

Un compuesto de la invención particularmente preferente es el siguiente:



Compuesto 1

Y el estereoisómero preferente de dicho compuesto es el siguiente:

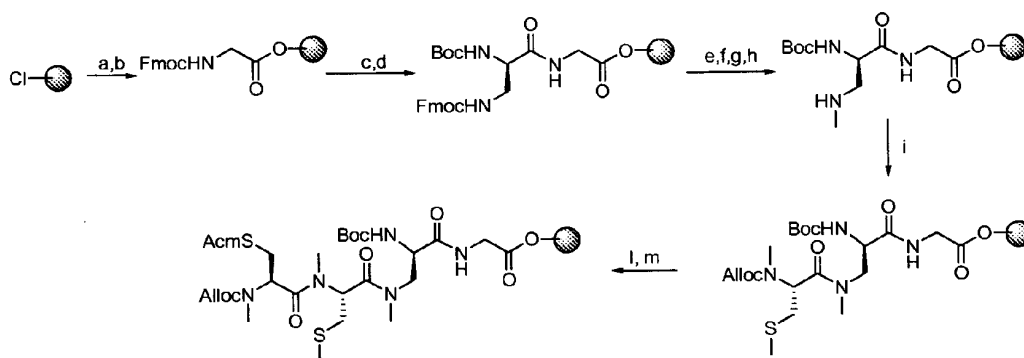


Compuesto 2

Los compuestos de la invención se pueden obtener por síntesis siguiendo procedimientos conocidos para la síntesis de compuestos relacionados (Albericio et al. *Int. J. of Peptide Research and Therapeutics*, 2007, 13, 295-306; Albericio et al. *Chem. Eur. J.* 2006, 12, 9001-9009; Albericio et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 5322-5323; Boger y Lewis, WO 02/49577; Boger y Lee, *J. Org. Chem.* 2000, 65, 5996-6000; Boger et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 561-568; Lorentz y Diederichsen, *J. Org. Chem.* 2000, 65, 5996-6000; Dietrich y Diederichsen, *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 147-153; Hae kim et al. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 541-544; Malkinson et al. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 7654-7661; Olsen et al. *Tetrahedron*, 1982, 38, 57-61; Olsen y Dhaon, *J. Org. Chem.* 1981, 46, 3436-3440; Olsen y Chakravarty, *Pept. Struct. Biol. Funct. Proc. Am. Pept. Symp.*, 6º, 1979, 559-562; Olsen, *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 7684-7690; Chakravarty y Olsen, *Tetrahedron Lett.* 1978, 19, 1613-1616; Olsen y Ciardelli, *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 2806-1807; Olsen et al. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 3110-3112; Shin et al. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1984, 57, 2203-2210; Shin et al. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1984, 57, 2211-2215; Shin et al. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1978, 51, 1501-1506; Bayó-Puxan, N. Tesis doctoral, Universidad de Barcelona, 2006).

Por ejemplo, se puede emplear dos estrategias diferentes para la síntesis del compuesto 2.

Ambas estrategias comienzan con la preparación de un tetrapéptido enlazado a una resina, que se obtiene como se indica en el esquema 1.

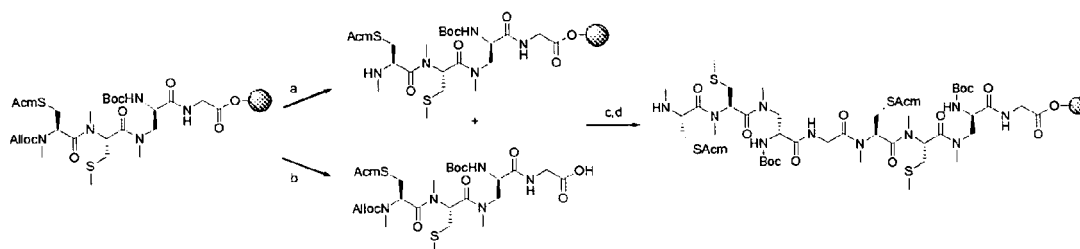


(a) Fmoc-Gly-OH, DIEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (b) MeOH; (c) piperidina/DMF (1:4); (d) Boc-D-Dap(Fmoc)-OH, HATU, HOAt, DIEA, DMF; (e) piperidina/DMF (1:4); piperidina/DBU/tolueno/DMF (1:1:4:14); (f) 2-NBSCI, DIEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (g)  $\text{PPh}_3$ , DIAD, MeOH, THF; (h)  $\text{HO-CH}_2\text{CH}_2\text{-SH}$ , DBU; (i) Alloc-NMeCys(Me)-OH, HATU, HOAt, DIEA, DMF; (l)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{PhSiH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (m) Alloc-NMeCys(Acm)-OH, HATU, HOAt, DIEA, DMF.

Esquema 1

**Estrategia I**

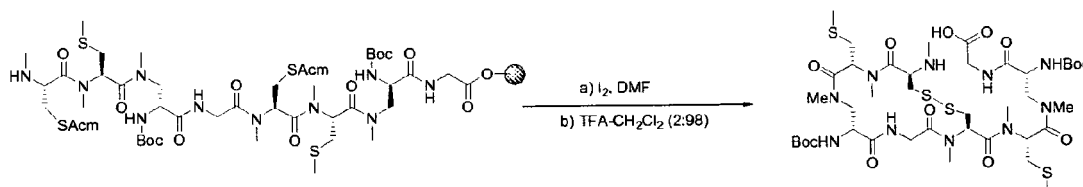
5 En esta estrategia, se produce una desprotección selectiva de la resina de tetrapéptido en el grupo aminoterminal y, de forma independiente, la escisión del tetrapéptido de la resina seguida del acoplamiento de ambos fragmentos para proporcionar, después de la desprotección, un octapéptido lineal de acuerdo con el esquema 2.



(a) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PhSiH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (b) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:98); (c) PyAOP, DIEA, DMF; (d) Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PhSiH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

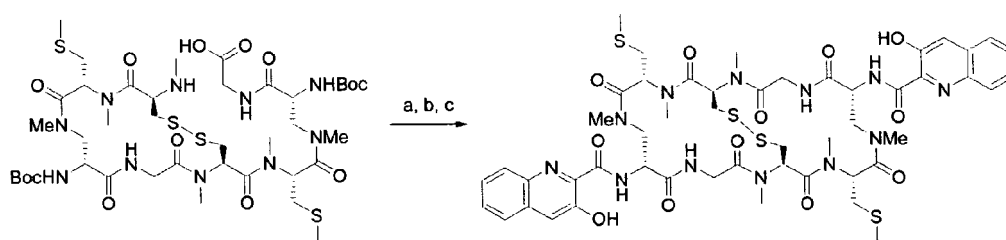
Esquema 2

10 La ciclación en fase sólida del octapéptido lineal por medio de la formación de un puente -S-S- seguida de escisión de acuerdo con el esquema 3 proporciona un octapéptido monocíclico.



Esquema 3

La ciclación en solución del octapéptido monocíclico, seguida de desprotección y acoplamiento con ácido 3-hidroxiquinolin-2-carboxílico de acuerdo con el esquema 4 proporciona el compuesto 2.

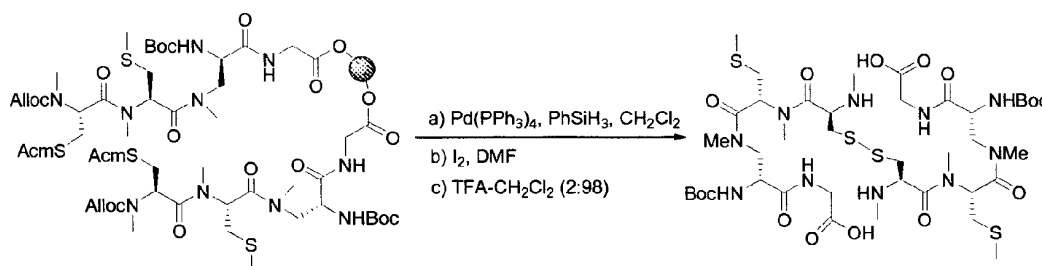


(a) EDCI-HCl, HOAt, DIEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF; (b) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1; (c) EDCI, HOSu, ácido 3-hidroxiquinolin-2-carboxílico, DIEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Esquema 4

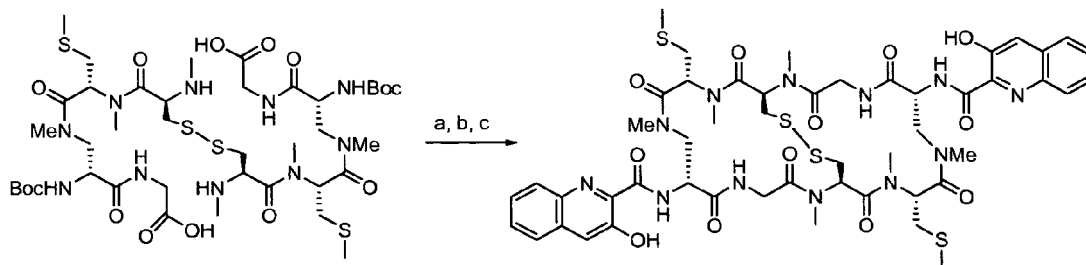
**Estrategia II**

20 En esta estrategia, después de la retirada del grupo protector terminal, se produce una ciclación en un solo recipiente de dos cadenas de tetrapéptido de la resina de tetrapéptido por medio de la formación de un puente -S-S- y esto va seguido de escisión de la resina para proporcionar un dímero de tetrapéptido lineal de acuerdo con el esquema 5.



Esquema 5

La biciclación de este dímero lineal mediante la formación de dos enlaces amida, seguida de desprotección y acoplamiento con ácido 3-amino-2-quinolincarboxílico proporciona el compuesto 2 de acuerdo con el esquema 6.



5

(a) PyBOP, HOAt, DIEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF; (b) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1;  
(c) EDC·HCl, HOSu, ácido 3-hidroxiquinolin-2-carboxílico, DIEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Esquema 6

Se pueden sintetizar análogos de los compuestos 1 y 2 por un procedimiento equivalente a los descritos para el compuesto 2, escogiendo los sustituyentes apropiados de los compuestos intermedios en cada caso.

- 10 En caso necesario, se pueden usar grupos protectores apropiados en los sustituyentes para garantizar que no se vean afectados los grupos reactivos. Se puede diseñar la síntesis para emplear sustituyentes precursores que se pueden convertir en la fase adecuada en un sustituyente deseado. Se pueden introducir o eliminar saturaciones o insaturaciones en la estructura de anillo como parte de la síntesis. Se pueden modificar los reactivos y materiales de partida según se desee para garantizar la síntesis del compuesto pretendido. Además, también se pueden sintetizar
- 15 análogos de los compuestos 1 y 2 por procedimientos habituales en química orgánica sintética conocidos por el experto en la técnica.

- Las rutas sintéticas mencionadas anteriormente se pueden modificar según se desee para dar compuestos estereoespecíficos, así como mezclas de estereoisómeros. Es posible sintetizar estereoisómeros específicos o mezclas específicas por diversos procedimientos, incluido el uso de reactivos estereoespecíficos o mediante la
- 20 introducción de centros quirales en los compuestos durante la síntesis. Es posible introducir uno o más estereocentros durante la síntesis y también invertir estereocentros existentes. Además, es posible separar estereoisómeros una vez se ha sintetizado el compuesto mediante técnicas de resolución habituales conocidas por el lector experto.

- Una característica importante de los compuestos de fórmula I y II descritos anteriormente es su bioactividad y, en particular, su actividad citotóxica. A este respecto, sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos de la presente invención muestran una actividad antitumoral potenciada en comparación con la del compuesto original, azatiocoralina, como se muestra en el ejemplo 5. Por consiguiente, con la presente invención se proporcionan
- 25 composiciones farmacéuticas novedosas de compuestos de fórmula general I y II que poseen actividad citotóxica y su uso como agentes antitumorales. Así, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30

Los ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, pastillas, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (soluciones, suspensiones o emulsiones), formulada de forma adecuada para su administración oral, tópica o parenteral.

- 35 La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede ser por cualquier procedimiento adecuado, tal como infusión intravenosa, preparaciones orales y administración intraperitoneal e intravenosa. Se prefiere el uso de tiempos de infusión de hasta 24 horas, más preferentemente de 1 a 12 horas, siendo lo más preferente de 1 a 6 horas. Son especialmente deseables tiempos de infusión cortos que permiten llevar a cabo el tratamiento sin necesidad de una noche de ingreso en el hospital. No obstante, si es necesario, la
- 40 infusión puede ser de 12 a 24 horas o incluso más prolongada. La infusión se puede llevar a cabo a intervalos adecuados de, por ejemplo, 1 a 4 semanas. Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención se pueden administrar mediante liposomas o encapsulado en nanoesferas, en formulaciones de liberación mantenida o por otros medios de administración habituales.

- La correcta dosificación de los compuestos variará de acuerdo con la formulación en particular, el modo de aplicación y la localización, el hospedador y el tumor particulares tratados. Se deberán tener en cuenta otros
- 45 factores, como la edad, peso corporal, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, estado general del hospedador, combinaciones de fármacos, sensibilidades de reacción y gravedad de la enfermedad. La administración se puede llevar a cabo de forma continua o periódicamente dentro de la dosis máxima tolerada.

Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden usar con otros fármacos para proporcionar un tratamiento combinado. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o proporcionarse como una composición independiente para su administración al mismo tiempo o en un momento diferente, es decir, para su administración por separado, simultánea o secuencial.

- 5 Las actividades antitumorales de los compuestos de la presente invención incluyen cáncer de pulmón, cáncer de colon y cáncer de mama.

## Ejemplos

### General

10 Los derivados de aminoácido protegidos, PyBOP, se obtuvieron de Applied Biosystems (Framingham, MA), Bachem (Bubendorf, Suiza), Albatross (Montreal, Canadá) y NovaBiochem (Laufelfingen, Suiza). La resina de 2-clorotritilo se obtuvo de Iris Biotech (Marktredwitz, Alemania). La DIEA, la DIPCDI, la piperidina, el TFA, el amoníaco, el yodometano, el cloroformiato de alilo y el cloroformiato de *p*-nitrobencilo se obtuvieron de Aldrich (Milwaukee, WI), y el EDC·HCl y el HOAt de Luxembourg Industries (Tel Aviv, Israel). La DMF, el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, el acetonitrilo (calidad de HPLC), el metanol (calidad de HPLC), el dioxano, el Et<sub>2</sub>O, el TBME (éter de metilo y *t*-butilo) y el EtOAc (acetato de etilo) se obtuvieron de SDS (Peypin, Francia). El ácido (*R*)-(-)-tiazolidin-4-carboxílico, el ácido trifluorometanosulfónico, la *N*-hidroxiacetamida de metilo y la *N*-hidroxisuccinimida se obtuvieron de Fluka (Buchs, Suiza). Todos los reactivos y disolventes comerciales se usaron tal como se recibieron con excepción de la DMF y el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, en los que se burbujeó nitrógeno para eliminar contaminantes volátiles (DMF) y se almacenaron sobre tamices moleculares activados de 4 Å (Merck, Darmstadt, Alemania), y el THF que se destiló con sodio/benzofenona.

20 Las reacciones en solución se realizaron en matraces de fondo redondo. Los extractos de disolventes orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, seguido de la retirada del disolvente a presión reducida a temperaturas inferiores a 40 °C.

25 Las síntesis en fase sólida se realizaron en jeringas de polipropileno (2, 5 ml) equipadas con un disco poroso de polietileno. Los disolventes y reactivos solubles se retiraron por succión. La retirada del grupo Fmoc se llevó a cabo con piperidina-DMF (1:4, v/v) (1 x 1 min, 2 x 5 min).

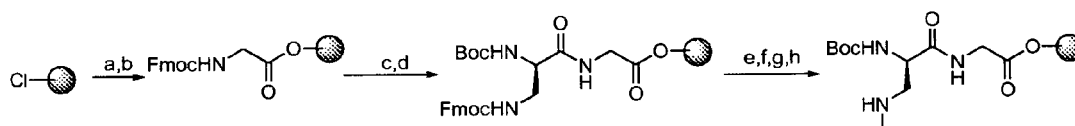
Los lavados entre desprotecciones y las etapas de acoplamiento y desprotección final se llevaron a cabo con DMF (5 x 1 min) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 1 min) usando 5 ml de disolvente·g<sup>-1</sup> de resina para cada lavado. Las transformaciones y lavados de la síntesis peptídica se realizaron a 25 °C.

30 Las columnas de HPLC (Symmetry<sup>®</sup> columna analítica de fase inversa C18, 5,0 μm x 4,6 mm x 150 mm y Symmetry<sup>®</sup> columna semipreparativa de fase inversa C18, 5,0 μm x 7,8 mm x 100 mm) se obtuvieron de Waters (Irlanda). La HPLC analítica se llevó a cabo en un instrumento de Waters que comprendía un módulo de separación (Waters 2695), un inyector automático, un detector de haz de fotiodos (Waters 996) y un controlador del sistema (Millenium login). La detección UV fue a 220 y 254 nm y se emplearon gradientes lineales de CH<sub>3</sub>CN (+0,036 % de TFA) en H<sub>2</sub>O (+0,045 % de TFA) a un caudal de 1,0 ml x min<sup>-1</sup> durante 15 min. La HPLC semipreparativa se llevó a cabo en un instrumento de Waters que comprendía un módulo de separación (bomba binaria 1525 de Waters), un inyector automático y un detector de absorbancia dual (Waters 2487). La detección UV fue a 220 y 254 nm y se emplearon gradientes lineales de CH<sub>3</sub>CN (+0,036 % de TFA) en H<sub>2</sub>O (+0,045 % de TFA) a un caudal de 3,0 ml x min<sup>-1</sup> en las condiciones especificadas para cada caso.

40 Se realizaron análisis por MALDI-TOF y ES(+)-MS de muestras de péptido en un Voyager-DE-RP de Applied Biosystems, usando una matriz de ACH, y en un espectrómetro Micromass ZQ de Waters y en una trampa de iones LC/MSDTrap 1100 Series de Agilent.

### Ejemplo 1

#### Boc-D-Dap(Me)-Gly-O-CTC-PS



45 (a) Se dispuso resina CTC (400 mg, 1,6 mmol/g) en una jeringa de polipropileno de 10 ml equipada con 2 discos de filtro de polietileno. Se lavó la resina con DMF (5 x 1 min) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 1 min) y se le añadió una solución de Fmoc-Gly-OH (118,8 mg, 0,4 mmol) y DIEA (474 μl, 2,66 mmol, 6,6 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después de 10 min, se añadió más DIEA (237 μl, 1,33 mmol, 3,3 eq.) y se agitó la mezcla durante 50 min a temperatura ambiente.

50 (b) Se desactivó la reacción mediante la adición de MeOH (320 μl) y se agitó la mezcla durante 10 min más.

(c) Después de la filtración, se lavó la resina de péptido con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 1 min), DMF (3 x 1 min), piperidina-DMF (1:4; 2 x 1 min, 2 x 5 min). La carga, calculada midiendo la absorbancia a 290 nm, fue de 0,93 mmol/g.

(d) A continuación, se introdujo Boc-D-Dap(Fmoc)-OH (682 mg, 1,6 mmol, 4 eq.) con HATU (456 mg, 1,6 mmol, 4 eq.), HOAt (218 mg, 1,6 mmol, 4 eq.) y DIEA (570  $\mu\text{l}$ , 3,2 mmol, 8 eq.) como reactivos de acoplamiento, en DMF.

5 (e) Después de agitar durante 35 min y filtrar, se lavó la resina de péptido con DMF (3 x 0,5 min),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 0,5 min), DMF (3 x 0,5 min), piperidina-DMF (1:4; 1 x 1 min; 3 x 5 min; 1 x 10 min), piperidina-DBU-tolueno-DMF (1:1:4:14; 2 x 5 min) y de nuevo DMF (5 x 0,5 min) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 0,5 min).

(f) Se añadió una solución de 2-NBS-Cl (354 mg, 1,6 mmol, 4 eq.) y DIEA (0,726  $\mu\text{l}$ , 4 mmol, 10 eq.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se agitó la mezcla durante 90 min.

10 (g) Después de filtrar y lavar con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 0,5 min), DMF (3 x 0,5 min),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 0,5 min) y THF (3 x 0,5 min), se mezcló una solución de  $\text{PPh}_3$  (524 mg, 2 mmol, 5 eq.) y MeOH (160  $\mu\text{l}$ , 4 mmol, 10 eq.) en THF y una solución de DIAD (404  $\mu\text{l}$ , 2 mmol, 5 eq.) en THF y se añadieron a la resina de péptido. Después de agitar durante 1 h y filtrar, se lavó la resina de péptido con THF (3 x 0,5 min),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 0,5 min), DMF (3 x 0,5 min).

Se escindió una alícuota de la resina para proporcionar Boc-D-Dap(Me)(o-NBS)-Gly-OH:

15 HPLC. Condiciones:  $t_R = 10,0$  min (gradiente: 0:100 a 100:0 (ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ ) en 15 min); Pureza del 90 %.

HPLC-ES. Condiciones:  $t_R = 10,0$  min (gradiente: 0:100 a 100:0 (ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ ) en 15 min).  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$ : 460,13; hallado  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 460,10.

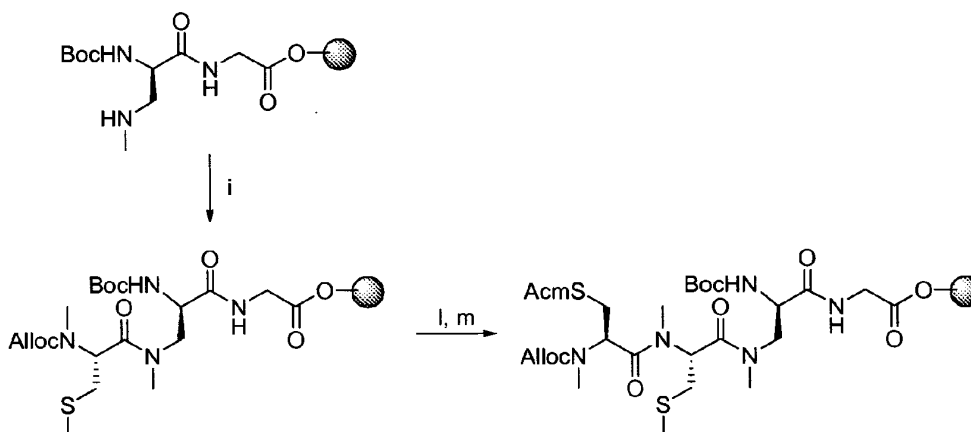
(h) Después de los tratamientos (2 x 15 min) con DBU (300  $\mu\text{l}$ , 2 mmol, 5 eq.) y 2-mercaptoetanol (280  $\mu\text{l}$ , 4 mmol, 10 eq.) en DMF, se lavó la resina con DMF (3 x 0,5 min),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 0,5 min) y DMF (3 x 0,5 min).

20 Se escindió una alícuota de la resina para proporcionar Boc-D-Dap(Me)-Gly-OH:

HPLC. Condiciones:  $t_R = 4,23$  min (gradiente: 0:100 a 100:0 (ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ ) en 15 min).

HPLC-ES. Condiciones:  $t_R = 3,87$  min (gradiente: 5:100 a 100:0 (ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ ) en 15 min).  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$ : 275,15; hallado  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 276,73.

#### Tetrapéptido protegido - {[Alloc-NMeCys(Acm)-NMeCys(Me)&][Boc-D-Dap(Me&)-Gly-O-CTC-PS]}



25 (i) La elongación de la cadena peptídica se realizó mediante la adición de Alloc-NMeCys(Me)-OH (373 mg 1,6 mmol, 4 eq.) en presencia de HATU (456 mg, 1,6 mmol, 4 eq.), HOAt (218 mg, 1,6 mmol, 4 eq.) y DIEA (570  $\mu\text{l}$ , 3,2 mmol, 8 eq.) en DMF durante 35 min y, después de filtrar, se realizaron lavados con DMF (3 x 0,5 min) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 0,5 min). Se usó la prueba de De Clercq para indicar la finalización de los acoplamientos.

30 (l) A continuación, se trató la resina de péptido (3 x 15 min) con  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (46 mg, 0,04 mmol, 0,1 eq.) y  $\text{PhSiH}_3$  (292  $\mu\text{l}$ , 4 mmol, 10 eq.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 0,5 min), DMF (3 x 0,5 min),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 0,5 min), DMF (3 x 0,5 min).

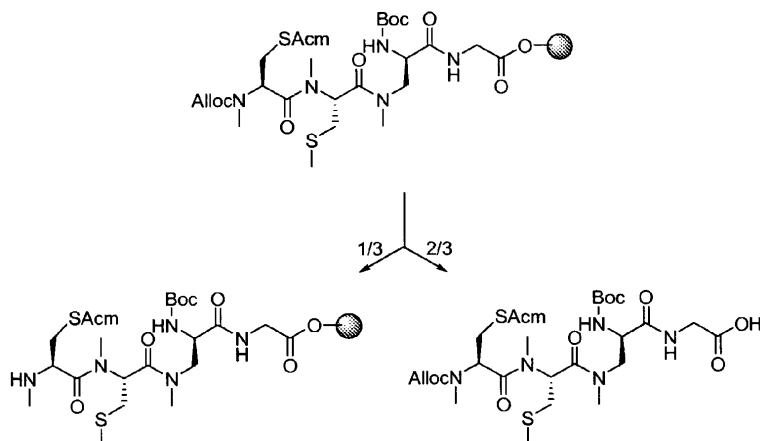
(m) La introducción de Alloc-NMeCys(Acm)-OH (464 mg, 1,6 mmol, 4 eq.) hizo necesario repetir el acoplamiento, en las mismas condiciones proporcionadas en la etapa (i).

35 Se dividió la resina de péptido en 2 fracciones: 3/4 se emplearon en la estrategia 4+4; 1/4 se reservó para la estrategia de dímero.



**Ejemplo 2. Enfoque 4+4****Octapéptido lineal protegido - {[Boc-D-Dap(Me&<sup>1</sup>)-Gly-NMeCys(Acm)-NMeCys(Me)&<sup>2</sup>][Alloc-NMeCys(Acm)-NMe-Cys(Me)&<sup>1</sup>][Boc-D-Dap(Me&<sup>2</sup>)-Gly-O-CTC-PS]}**

La resina de péptido para el enfoque 4+4 se separó de nuevo en 2 fracciones:



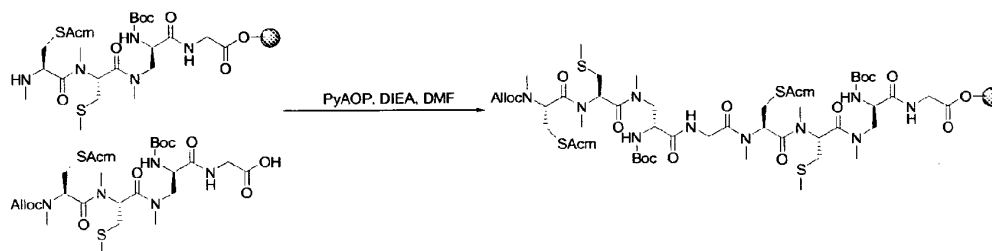
5

1/3 se trató con Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y PhSiH<sub>3</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como se describe en el ejemplo 1 (condiciones de HPLC: 6,7 min (principal), 6,9 min (secundario); desde 0:100 hasta 100:0 (ACN/H<sub>2</sub>O)); 2/3 de la resina se trataron con una solución de TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:98, 5 x 1 min) y se recogieron los filtrados en presencia de H<sub>2</sub>O (12 ml, 60 ml por g de resina), se secaron y se liofilizaron.

10 Condiciones de HPLC: t<sub>R</sub> = 9,3 min (secundario), 9,7 min (principal); desde 0:100 to hasta 100:0 (ACN/H<sub>2</sub>O) en 15 min.

Condiciones de HPLC-ES: t<sub>R</sub> = 9,7 min; desde 0:100 hasta 100:0 (ACN/H<sub>2</sub>O) en 15 min.

m/z calculado para C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>S<sub>2</sub>: 678,27; hallado [M]<sup>+</sup>, 677,91.



15 Se añadió el tetrapéptido liofilizado a la fracción de resina de péptido con PyAOP (94 mg, 0,18 mmol, 2 eq., calculado en péptido cargado) y DIEA (94 µl, 0,54 mmol, 6 eq.) en DMF. Se ajustó el pH hasta 8 con DIEA. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Sin filtrar, se utilizó la prueba de De Clercq para indicar la finalización de la reacción. Después de una prueba positiva, se añadió la misma cantidad de PyAOP y DIEA y se agitó la mezcla durante 3 horas más. Después de una prueba positiva, se añadieron más PyAOP y DIEA. Después de 2 horas, la prueba resultó negativa y, después de filtrar, se lavó la resina de péptido con DMF (3 x 0,5 min), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 0,5 min) y DMF (3 x 0,5 min).

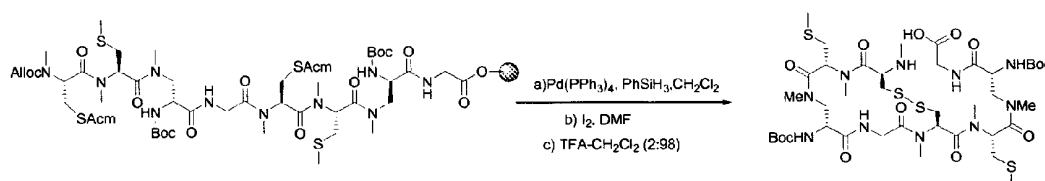
20

Condiciones de HPLC-ES: t<sub>R</sub> = 10,3 min; desde 0:100 hasta 100:0 (ACN/H<sub>2</sub>O) en 15 min.

m/z calculado para C<sub>50</sub>H<sub>86</sub>N<sub>12</sub>O<sub>17</sub>S<sub>4</sub>: 1254,5; hallado [M]<sup>+</sup>, 1254,32.

**Formación del puente disulfuro - {[Boc-D-Dap(Me&<sup>1</sup>)-Gly-NMeCys(&<sup>2</sup>)-NMe-Cys(Me)&<sup>3</sup>][NMeCys(&<sup>2</sup>)-NMe-Cys(Me)&<sup>1</sup>][Boc-D-Dap(Me&<sup>3</sup>)-Gly-OH]}**

25



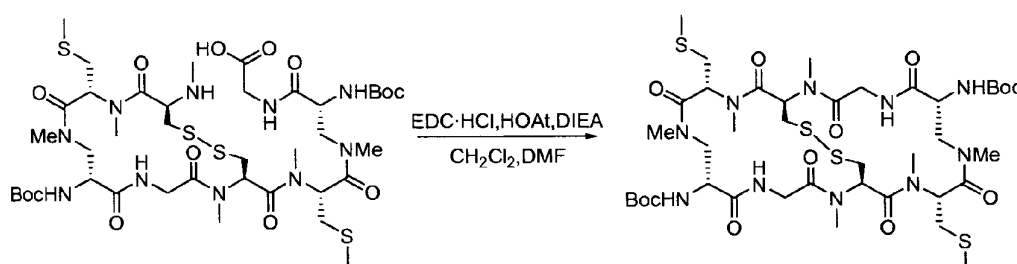
Se escindió el grupo Alloc por tratamiento (3 x 15 min) con Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (46 mg, 0,04 mmol, 0,1 eq.) y PhSiH<sub>3</sub> (292 µl, 4 mmol, 10 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 0,5 min), DMF (3 x 0,5 min), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 0,5 min) y DMF (3 x 0,5 min). Con el fin de formar el puente disulfuro, se añadió a la resina de péptido una solución de I<sub>2</sub> (127 mg, 0,5 mmol, 5 eq., 2,5 eq x Acm) en DMF (0,01 M). Se agitó la mezcla durante 10 min a temperatura ambiente y, después de filtrar, se repitió el tratamiento. A continuación se lavó la resina con DMF (3 x 0,5 min), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 0,5 min), DMF (3 x 0,5 min) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 0,5 min). El análisis por HPLC-MS de una alícuota de péptido escindido indicó que había finalizado la reacción. Se logró la escisión del péptido por tratamiento con una solución de TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:98, 5 x 1 min) y se recogieron los filtrados en presencia de H<sub>2</sub>O (6 ml, 60 ml por g de resina), se secaron y se liofilizaron.

Condiciones de HPLC: t<sub>R</sub> = 9,0; desde 0:100 to hasta 100:0 (ACN/H<sub>2</sub>O) en 15 min.

10 Condiciones de HPLC-ES: t<sub>R</sub> = 7,5 min; desde 0:100 hasta 100:0 (ACN/H<sub>2</sub>O) en 15 min.

m/z calculado para C<sub>40</sub>H<sub>70</sub>N<sub>10</sub>O<sub>13</sub>S<sub>4</sub>: 1026,40; hallado [M]<sup>+</sup>, 1026,45.

**Ciclación en solución - {[Boc-D-Dap(Me<sup>1</sup>)-Gly-NMeCys(&<sup>2</sup>)-NMe-Cys(Me)&<sup>3</sup>][Boc-D-Dap(Me&<sup>3</sup>)-Gly-NMeCys(&<sup>2</sup>)-NMe-Cys(Me)&<sup>1</sup>]**



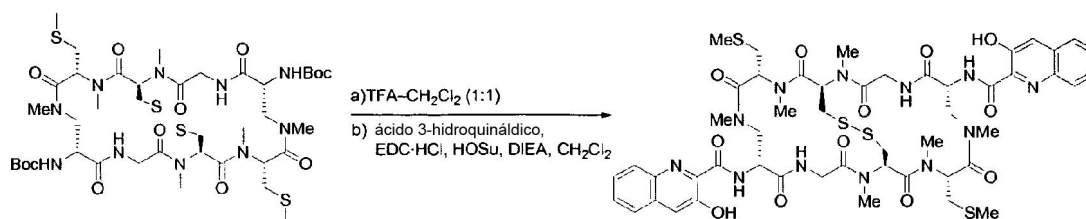
15 Se añadió el péptido cíclico (0,1 mmol), disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMF (9:1, 100 ml, 1 mM), a una solución de HOAt (54 mg, 0,4 mmol, 4 eq.) en lo mínimo posible de DMF. Se añadió DIEA hasta pH neutro y cuando se añadió EDC·HCl (77 mg, 0,2 mmol, 2 eq.), comenzó la reacción de ciclación. Se agitó la mezcla durante 5 horas y el análisis por HPLC-MS indicó que había finalizado la reacción. Se lavó la fase orgánica con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a vacío.

20 Condiciones de HPLC: t<sub>R</sub> = 12,3; desde 0:100 hasta 100:0 (ACN/H<sub>2</sub>O) en 15 min.

Condiciones de HPLC-ES: t<sub>R</sub> = 12,2 min; desde 0:100 hasta 100:0 (ACN/H<sub>2</sub>O) en 15 min.

m/z calculado para C<sub>40</sub>H<sub>68</sub>N<sub>10</sub>O<sub>12</sub>S<sub>4</sub>: 1008,4; hallado [M + H - Boc]<sup>+</sup> 908,49, [M + H - 2 Boc]<sup>+</sup> 807,45.

**Compuesto 2 - {[3-HQA-D-Dap(Me&<sup>1</sup>)-Gly-NMeCys(&<sup>2</sup>)-NMe-Cys(Me)&<sup>3</sup>][3-HQA-D-Dap(Me&<sup>3</sup>)-Gly-NMeCys(&<sup>2</sup>)-NMe-Cys(Me)&<sup>1</sup>]**



25 Se disolvió el péptido bicíclico en una mezcla de TFA-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 2 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se eliminó el ácido residual por coevaporaciones con tolueno. Se añadió H<sub>2</sub>O y se liofilizó el producto. Se disolvió en HCl (0,001 M) y se liofilizó de nuevo.

30 Se disolvió el péptido bicíclico sin proteger en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 µl) y DIEA hasta pH neutro. Se preactivó ácido 3-hidroquinolin-2-carboxílico (37 mg, 0,2 mmol, 2 eq.) con EDC·HCl (38 mg, 0,2 mmol, 2 eq.) y HOSu (22 mg, 0,2 mmol, 2 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) y, después de 15 min, se añadió esta solución a la solución de péptido preparada anteriormente. Se agitó la mezcla durante 20 h y el análisis por HPLC-MS indicó que había finalizado la reacción. Se lavó la fase orgánica con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a vacío.

35

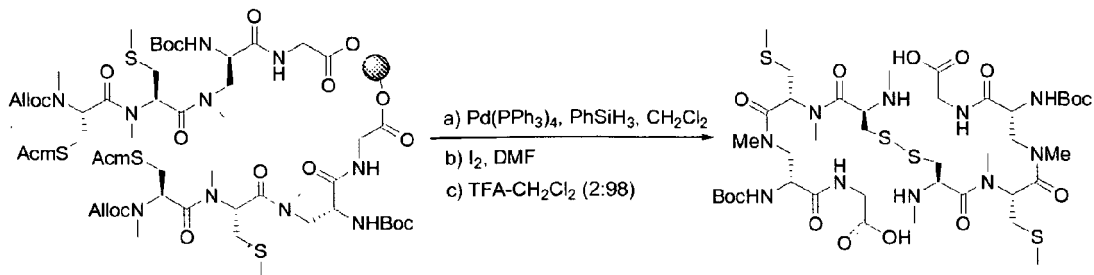
Condiciones de HPLC: t<sub>R</sub> = 13,2; desde 0:100 hasta 100:0 (ACN/H<sub>2</sub>O) en 15 min.

Condiciones de HPLC-ES: t<sub>R</sub> = 13,3 min; desde 0:100 hasta 100:0 (ACN/H<sub>2</sub>O) en 15 min.

$m/z$  calculado para  $C_{50}H_{62}N_{12}O_{12}S_4$ : 1150,4; hallado  $[M + H]^+$  1151,5.

### Ejemplo 3. Estrategia de dímero

#### Dímero - $\{[NMeCys(\&^1)-NMeCys(Me)\&^2][Boc-D-Dap(Me\&^2)-Gly-OH]\}_2$



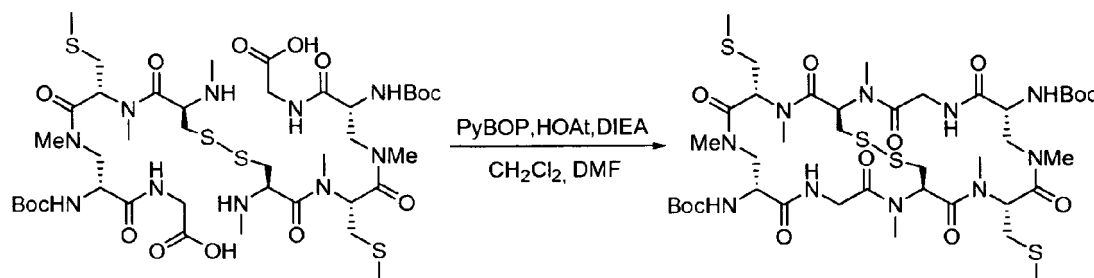
- 5 Se trató la resina de péptido con  $Pd(PPh_3)_4$  y  $PhSiH_3$  en  $CH_2Cl_2$  como se describe en el ejemplo 1. Se logró la formación del dímero por tratamientos (2 x 10 min) con una solución de  $I_2$  (126,9 mg, 0,5 mmol, 0,5 eq.) en DMF (10 ml), seguido de lavado con DMF (3 x 0,5 min),  $CH_2Cl_2$  (3 x 0,5 min), DMF (3 x 0,5 min) y  $CH_2Cl_2$  (3 x 0,5 min). El análisis por HPLC-MS de una alícuota de péptido escindido indicó que había finalizado la reacción. A continuación, se escindió el péptido de la resina por tratamiento con una solución de TFA/ $CH_2Cl_2$  (2:98, 5 x 1 min) y se recogieron los filtrados en presencia de  $H_2O$  (6 ml, 60 ml por g de resina), se secaron y se liofilizaron.

HPLC. Condiciones:  $t_R = 7,1$ ; desde 0:100 hasta 100:0 (ACN/ $H_2O$ ) en 15 min.

HPLC-ES. Condiciones:  $t_R = 6,1$  min; desde 0:100 hasta 100:0 (ACN/ $H_2O$ ) en 15 min.

$m/z$  calculado para  $C_{40}H_{72}N_{10}O_{12}S_4$ : 1044,4; hallado  $[M + H]^+$  1043,49,  $[M + H]^{+2}$  522,49.

- 15 **Reacción de ciclación -  $\{[Boc-D-Dap(Me\&^1)-Gly-NMeCys(\&^2)-NMe-Cys(Me)\&^3][Boc-D-Dap(Me\&^3)-Gly-NMeCys(\&^2)-NMe-Cys(Me)\&^1]\}$**



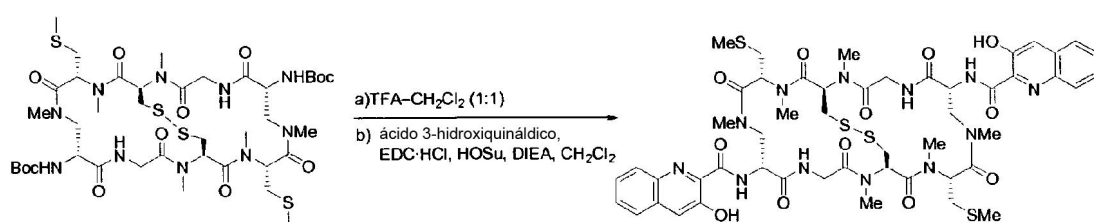
- 20 Se disolvió el péptido (0,05 mmol) en  $CH_2Cl_2/DMF$  (9:1) y se añadió a una solución de HOAt (54 mg, 0,4 mmol, 8 eq.) en  $CH_2Cl_2/DMF$  (9:1, 50 ml, 1 mM). La adición de DIEA hasta pH 8 y PyBOP (208 mg, 0,4 mmol, 8 eq.) hizo que comenzara la reacción. Se agitó la mezcla durante 12 horas y el análisis por HPLC-MS indicó que había finalizado la reacción. Se lavó la fase orgánica con  $NH_4Cl$  saturado (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre  $MgSO_4$  y se evaporó a vacío.

Condiciones de HPLC:  $t_R = 12,1$ ; desde 0:100 hasta 100:0 (ACN/ $H_2O$ ) en 15 min.

Condiciones de HPLC-ES:  $t_R = 12,1$  min; desde 0:100 hasta 100:0 (ACN/ $H_2O$ ) en 15 min.

$m/z$  calculado para  $C_{40}H_{68}N_{10}O_{12}S_4$ : 1008,40; hallado  $[M]^+$  1008,89.

- 25 **Compuesto 2 -  $\{[3-HQA-D-Dap(Me\&^1)-Gly-NMeCys(\&^2)-NMe-Cys(Me)\&^3][3-HQA-D-Dap(Me\&^3)-Gly-NMeCys(\&^2)-NMe-Cys(Me)\&^1]\}$**



Se obtuvo el compuesto 2 siguiendo el mismo procedimiento divulgado en la última etapa del ejemplo 2.

Condiciones de HPLC:  $t_R = 13,2$ ; desde 0:100 hasta 100:0 (ACN/H<sub>2</sub>O) en 15 min.

Condiciones de HPLC-ES:  $t_R = 13,3$  min; desde 0:100 hasta 100:0 (ACN/H<sub>2</sub>O) en 15 min.

$m/z$  calculado para C<sub>50</sub>H<sub>62</sub>N<sub>12</sub>O<sub>12</sub>S<sub>4</sub>: 1150,40; hallado [M + H]<sup>+</sup> 1151,53.

#### 5 Ejemplo 4. Purificación y caracterización del compuesto 2

El compuesto 2 en bruto obtenido en el ejemplo 2 y 3 se purificó por HPLC para proporcionar compuesto 2 purificado (952 µg, rendimiento del 1,0 %).

Condiciones de HPLC de purificación: gradiente lineal desde 45:55 hasta 60:40 (ACN/ H<sub>2</sub>O) en 30 min; caudal de 3 ml/min.

10  $t_R = 13,6$  min (estrategia 4 + 4)

$t_R = 13,0$  min (estrategia de dímero)

Condiciones de HPLC analítica:  $t_R = 13,0$ ; desde 5:95 hasta 100:0 (ACN/H<sub>2</sub>O) en 15 min.

MALDI-TOF:  $m/z$  calculado para C<sub>50</sub>H<sub>62</sub>N<sub>12</sub>O<sub>12</sub>S<sub>4</sub>: 1150,4; hallado [M + H]<sup>+</sup> 1151,5; [M+Na]<sup>+</sup> 1173,8

HRMS calculado para C<sub>50</sub>H<sub>63</sub>N<sub>12</sub>O<sub>12</sub>S<sub>4</sub>: 1151,3566; hallado 1151,3573

#### 15 Ejemplo 5. Bioensayos para la detección de actividad antitumoral

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

##### Líneas celulares

Nombre	N. ° de la ATCC	Especie	Tejido	Características
A549	CCL-185	ser humano	pulmón	carcinoma de pulmón (CPCNP)
HT29	HTB-38	ser humano	colon	adenocarcinoma colorrectal
MDA-MB-231	HTB-26	ser humano	mama	adenocarcinoma de mama

#### 20 Evaluación de la actividad citotóxica usando el ensayo colorimétrico con SBR

Se ha adaptado un ensayo de tipo colorimétrico que emplea la reacción con sulforrodamina B (SRB) para una medida cuantitativa del crecimiento y la viabilidad celular (siguiendo la técnica descrita por Skehan P et al. J. Natl. Cancer Inst. 1990, 82, 1107-1112).

25 Esta forma de ensayo emplea microplacas de cultivo de 96 pocillos SBS estándar (Faircloth et al. Methods in cell science, 1988, 11(4), 201-205; Mosmann et al. Journal of. Immunological. Methods, 1983, 65(1-2), 55-63). Todas las líneas celulares usadas en este estudio, derivadas de diferentes tipos de cáncer humano, se obtuvieron de la American Type Culture Collection (ATCC).

30 La células se mantuvieron en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) complementado con suero fetal bovino (SFB) al 10 %, L-glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina y 100 U/ml de estreptomina a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 % y 98 % de humedad. Para los experimentos, se recogieron las células de cultivos subconfluentes usando tripsinización y se resuspendieron en medio recién preparado antes de contarlas y plaquearlas.

35 Se sembraron las células en placas de microvaloración de 96 pocillos a  $5 \times 10^3$  células por pocillo en alícuotas de 150 µl y se dejó que se unieran a la superficie de la placa durante 18 horas en medio sin fármacos. Se fijó (como se describe a continuación) una placa de control (no tratado) de cada línea celular y se usó como valor de referencia para el tiempo cero. Después, se añadieron muestras de prueba a los cultivos en diez diluciones seriadas, en alícuotas de 50 µl, que iban desde 10 hasta 0,00262 µg/ml. Después de 48 horas de exposición, se calculó el efecto antitumoral por el procedimiento con SRB: brevemente, se lavaron las células dos veces con PBS, se fijaron durante 15 min en solución de glutaraldehído al 1 %, se aclararon dos veces en PBS y se tiñeron en solución de SRB al 0,4 % durante 30 min a temperatura ambiente. Después, se aclararon las células varias veces con solución de ácido acético al 1 % y se secaron al aire. Después, se extrajo la SRB en solución básica Trizma 10 mM y se midió la absorbancia en un lector de placas espectrofotométrico automático a 490 nm. La supervivencia celular se expresó como porcentaje de control del crecimiento celular. El efecto final de la muestra probada se calculó aplicando el algoritmo NCI (Boyd MR y Paull KD. Drug Dev. Res. 1995, 34, 91-104).

5 Usando la media  $\pm$  DT de cultivos por triplicado, se generó automáticamente una curva de dosis-respuesta usando un análisis de regresión no lineal. Se calcularon tres parámetros de referencia (algoritmo NCI) por interpolación automática: IC<sub>50</sub> = concentración que produce una inhibición del crecimiento del 50 %; ITC = inhibición total del crecimiento (efecto citostático) y CL<sub>50</sub> = concentración que produce una destrucción de células neta del 50 % (efecto citotóxico).

La tabla 1 representa datos sobre la actividad biológica de compuestos de la presente invención en comparación con la del compuesto original, azatiocoralina, que se obtuvieron siguiendo el procedimiento divulgado en Bayó-Puxan, Nuria: Tesis doctoral, Universidad de Barcelona, 2006.

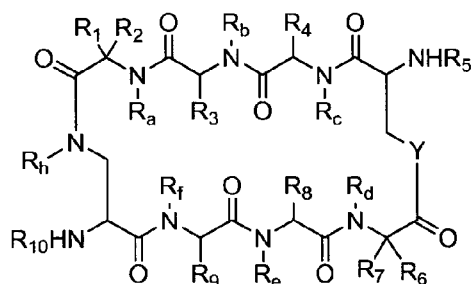
Tabla 1. Ensayo de citotoxicidad-Datos de actividad (Molar)

		<b>Azatiocoralina</b>	<b>Compuesto 2</b>
MDA-MB-231	IC <sub>50</sub>	2,14E-06	4,08E-09
	ITC	>8,90E-06	4,26E-08
	CL <sub>50</sub>	>8,90E-06	3,73 E-07
HT29	IC <sub>50</sub>	3,12E-06	2,08E-08
	ITC	>8,90E-06	1,13E-07
	CL <sub>50</sub>	>8,90E-06	7,47E-07
A549	IC <sub>50</sub>	3,74E-06	3,39E-09
	ITC	>8,90E-06	2,00E-08
	CL <sub>50</sub>	>8,90E-06	1,65E-07

10

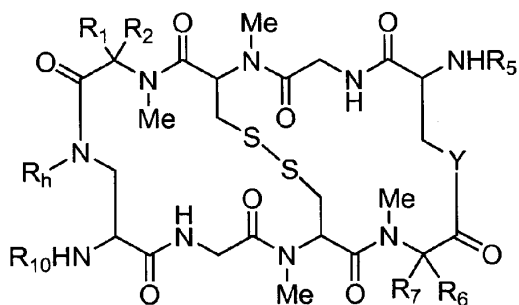
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I



Fórmula I

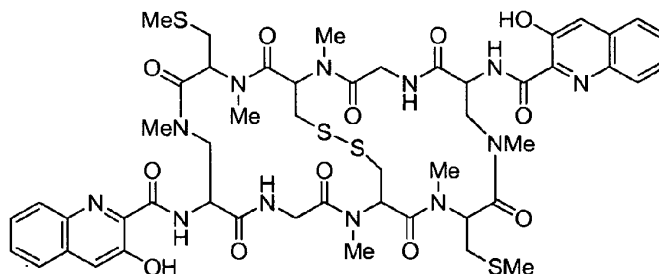
- 5 en la que
- R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>9</sub> se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido y alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido;
- R<sub>3</sub> y R<sub>8</sub> son cada uno independientemente un grupo mercaptoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido en el que el grupo mercapto, opcionalmente, puede estar protegido; o R<sub>3</sub> con R<sub>8</sub> forman un grupo -CH<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>2</sub>-;
- 10 R<sub>2</sub> es hidrógeno;
- R<sub>7</sub> es hidrógeno; o
- el par R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub> y/o R<sub>6</sub>-R<sub>7</sub> forman independientemente un alquilideno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido o, junto con el correspondiente átomo de C al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido;
- R<sub>5</sub> y R<sub>10</sub> se seleccionan cada uno independientemente de entre un grupo protector de amino y -(C=O)R'' en el que cada R'' se selecciona independientemente de entre un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido y un grupo heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;
- 15 R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido;
- Y se selecciona de entre S, O y NR<sub>i</sub>;
- 20 R<sub>h</sub> se selecciona de entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido, un grupo -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub> en el que n es desde 1 hasta 25, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido y alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido; y
- R<sub>i</sub> es un grupo seleccionado de entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido, un grupo -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub> en el que n es desde 1 hasta 25, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido y alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido.
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sub>4</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido.
3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>8</sub> forman un grupo -CH<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>2</sub>-.
- 30 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sub>2</sub> y R<sub>7</sub> son hidrógeno.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula II



Fórmula II

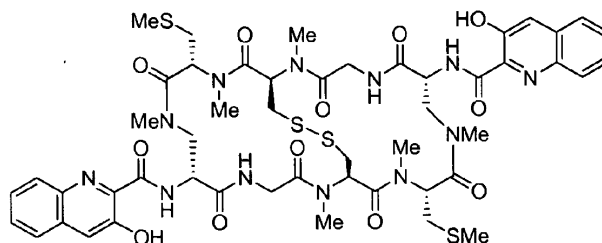
en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_{10}$ ,  $Y$  y  $R_h$  son como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo.

- 5 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R_1$  y  $R_6$  se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno y alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  sustituido o no sustituido.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R_2$  y  $R_7$  son hidrógeno.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R_5$  y  $R_{10}$  se seleccionan cada uno independientemente de entre un grupo protector de amino  $\gamma$ -( $C=O$ ) $R''$ , en el que cada  $R''$  es un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido.
- 10 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R_h$  es un alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  o un grupo  $-(CH_2-CH_2O)_n-CH_3$  en el que  $n$  es desde 1 hasta 25.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $Y$  es  $S$  o  $NR_i$ , y  $R_i$  es hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  sustituido o no sustituido o un grupo  $-(CH_2-CH_2O)_n-CH_3$  en el que  $n$  es desde 1 hasta 25.
- 15 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, que tiene la siguiente fórmula



- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 25 15. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, para su uso como medicamento.

16. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 para su uso en el tratamiento del cáncer.