

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 412 483**

51 Int. Cl.:

C07K 5/08 (2006.01)

C07K 5/06 (2006.01)

C07C 277/00 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2005 E 05784636 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 1836159**

54 Título: **Derivados antibióticos de binaftilo**

30 Prioridad:

13.01.2005 AU 2005900134

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

11.07.2013

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF WOLLONGONG (100.0%)
NORTHFIELDS AVENUE
WOLLONGONG, NSW 2522, AU**

72 Inventor/es:

**BOYLE, TIMOTHY PATRICK;
BREMNER, JOHN BARNARD;
BRKIC, ZINKA;
COATES, JONATHAN ALAN VICTOR;
DALTON, NEAL KEVIN;
DEADMAN, JOHN;
KELLER, PAUL ANTHONY;
MORGAN, JODY;
PYNE, STEPHEN GEOFFREY;
RHODES, DAVID IAN y
ROBERTSON, MARK JAMES**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 412 483 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

Derivados antibióticos de binaftilo

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a nuevos compuestos peptídicos, a métodos para prepararlos y a su uso como antibióticos y en el tratamiento de infecciones por VIH.

10 **Antecedentes de la invención**

Las bacterias y las infecciones bacterianas que pueden tratarse por antibióticos incluyen, aunque sin limitación las siguientes:

15 *Staphylococcus aureus*, (o "staph"), son bacterias halladas habitualmente en la piel y en la nariz de gente sana, (F) y son una de las causas principales de infecciones cutáneas y también pueden causar infecciones graves y a veces fatales (tales como infecciones del torrente sanguíneo incluyendo síndrome por shock tóxico, impétigo, infecciones en heridas quirúrgicas, infecciones de implantes plásticos, osteomielitis y neumonía).

20 Enterococos, que se han conocido como una causa de endocarditis infecciosa durante casi un siglo, más recientemente también se han reconocido como causa de infección nosocomial y "superinfección" en pacientes que reciben agentes antimicrobianos.

25 Otras bacterias Gram positivas que pueden tratarse por antibióticos incluyen *Staphylococcus epidermitis* que causa endocarditis, *Clostridium difficile* que causa diarrea y colitis pseudomembranosa, *Bacillus anthracis* de ántrax y *Streptococcus pneumoniae* que causa neumonía, meningitis, septicemia y otitis media en niños (o dolor de oído). La familia de bacterias *Streptococcus* también puede dividirse en grupo A o Pyrogenes, que está implicado en envenenamiento de la sangre, glomerulonefritis y fiebres, tales como fiebre puerperal, escarlatina y reumática. El grupo B o *Streptococcus agalactiae* causa meningitis en el neonato y neumonía.

30

Resistencia bacteriana a antibióticos

Las infecciones bacterianas pueden suceder mientras se está en el hospital (nosocomiales), pero un problema adicional es el aumento de infecciones que se adquieren mientras la persona está en la comunidad. Un estudio reciente (C) identificó el perfil de susceptibilidad antimicrobiana y los mecanismos de resistencia de aislados MRSA pre-tratamiento obtenidos de sujetos adultos que participaban en ensayos recientes de tratamiento clínico de infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad. De los 465 aislados de *S. aureus*, 43 se identificaron como MRSA. El ensayo de la susceptibilidad antimicrobiana indicó tasas de susceptibilidad a: vancomicina (100%), gentamicina (86%), clindamicina (39%), quinolonas (49%), y eritromicina (12%). Todos los aislados resistentes a ciprofloxacina tenían un cambio de aminoácido en GyrA y GrlA. Los resultados indican que MRSA de sujetos adultos con infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad tienen perfiles de susceptibilidad antimicrobiana y mecanismos de resistencia similares a MRSA nosocomiales.

40

45 El potencial patogénico de *Staphylococcus aureus* en infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad es bien conocido. Cuando se introdujo la penicilina a mediados de la década de 1940, *S. aureus* era casi un 94% susceptible a este fármaco. Desarrolló resistencia generalizada a la penicilina en la década de 1950, seguido de resistencia a penicilinas semi-sintéticas en la década de 1960 y 1970. Desde entonces, se han propagado por todo el mundo cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina y estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina. La prevalencia de *S. aureus* resistente a meticilina varía geográficamente. En Argentina alcanza casi el 50%. La resistencia a meticilina en estafilococos se desarrolla debido a la proteína de unión a penicilina adicional PBP2a codificada por el gen *mecA* y es un problema grave tanto para los microbiólogos como para los médicos (A). La alta prevalencia de estafilococos resistentes a meticilina compromete el uso de penicilinas semi-sintéticas para tratamientos clínicos en muchas instituciones, aumentando de este modo el uso de vancomicina (un glucopéptido). Hasta 1996, los glucopéptidos eran casi universalmente activos contra *S. aureus* pero entonces se describió el primer *S. aureus* de glucopéptido intermedio (GISA) también conocido como VISA (*S. aureus* resistente de forma intermedia a vancomicina) y se aisló en Japón, seguido por Francia y Estados Unidos. Sigue informándose de infecciones con *Staphylococcus aureus* con susceptibilidad reducida a vancomicina, incluyendo dos casos causados por aislados de *S. aureus* con resistencia completa a vancomicina. (A) También existe *S. aureus* resistente a vancomicina (VRSA). El aumento mundial en la incidencia de aislados clínicos de *S. aureus* con susceptibilidad reducida a vancomicina y teicoplanina indica que la resistencia a glucopéptidos en *S. aureus* se está convirtiendo en un problema clínico importante.

50

55

60

Los mecanismos exactos implicados no se han dilucidado aún, aunque VISA está asociado con síntesis aumentada de la pared. Muchas cepas VISA se caracterizan por biosíntesis aumentada de la pared celular y entrecruzamiento disminuido de las cadenas laterales peptídicas, conduciendo a la acumulación de extremos D-alanil-D-alanina libres en el peptidoglucano, que se ha propuesto que pueden actuar como sitios diana falsos para vancomicina. (B)

65

El mecanismo de resistencia a vancomicina en enterococos está bien definido y parece ser diferente al de VISA.

La resistencia a vancomicina en enterococos, conocidos como VRE o enterococos resistentes a glucopéptidos (GRE), existe como resistencia intrínseca en que aislados de *Enterococcus gallinarum* y *E. casseliflavus*/*E. flavescens* muestran una resistencia inherente de bajo nivel a vancomicina o por resistencia adquirida en que los enterococos se vuelven resistentes a vancomicina por adquisición de información genética de otro organismo. Más frecuentemente, esta resistencia se observa en *E. faecium* y *E. faecalis*, pero también se ha reconocido en *E. raffinosus*, *E. avium*, *E. durans*, y otras varias especies de enterococos.

Varios genes, incluyendo vanA, vanB, vanC, vanD, y vanE, contribuyen a la resistencia a vancomicina en enterococos. *E. faecium* es la especie más frecuentemente aislada de VRE en hospitales y típicamente produce concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) elevadas a vancomicina (>128 µg/ml) y teicoplanina (>16 µg/ml). Estos aislados típicamente contienen genes vanA. La epidemiología de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina (VREF) en Europa está caracterizada por una gran reserva en la comunidad. En contraste, los brotes e infecciones nosocomiales (sin una reserva en la comunidad) caracterizan a VREF en los Estados Unidos. (G)

En enterococos susceptibles a vancomicina, se añade D-alanil-D-alanina (formado por una D-alanina-D-alanina ligasa endógena) a un precursor tripéptido para formar un precursor pentapéptido. El extremo D-Ala-D-Ala es la diana de vancomicina; una vez se ha unido vancomicina, se evita el uso de este precursor pentapéptido para síntesis adicional de pared celular. En el fenotipo VanA, una de las proteínas cuya síntesis se induce por exposición a células bacterianas a vancomicina se llama VanA; VanA es una ligasa y se parece a la D-alanina-D-alanina ligasa de *Escherichia coli* y otros organismos, incluyendo enterococos susceptibles a vancomicina. VanA genera D-Ala-D-X, donde X es habitualmente lactato; la formación de lactato se debe a la presencia de VanH, una deshidrogenasa codificada por VanH. El resto de tripéptido, D-Ala-D-Lac, después se añade a un precursor tripéptido, produciendo un precursor de penta-péptido. La vancomicina no se une al extremo D-Ala-D-Lac, de modo que este de penta-péptido puede usarse en las etapas restantes de síntesis de pared celular. Sin embargo, cuando el precursor pentapéptido normal que finaliza en D-Ala-D-Ala también está presente, las células no son completamente resistentes a vancomicina, a pesar de la presencia de precursores que contienen D-Ala-D-Lac. Este aparente problema está controlado en gran parte por vanX, que codifica una dipeptidasa, VanX, que escinde D-Ala-D-Ala, evitando su adición al precursor tripéptido. Si algún D-Ala-D-Ala escapa de la escisión y provoca un precursor pentapéptido normal, vanY codifica una función complementaria o de apoyo. Es decir, codifica una carboxipeptidasa, VanY, que escinde la D-alanina y el D-lactato de extremos D-Ala-D-Ala y D-Ala-D-Lac, respectivamente, produciendo precursores tetrapéptidos, a los que no se une la vancomicina. Los otros genes implicados en el complejo de resistencia VanA incluyen VanR y VanS, cuyas proteínas codificadas están implicadas en la detección de la presencia de vancomicina extracelular o su efecto y señalización intracelular para activar la transcripción de vanH, vanA, y vanX. Un gen final en el grupo vanA es vanZ, que codifica VanZ, cuya tarea es desconocida. (J)

VanB, codificada por vanB en el grupo génico vanB, también es una ligasa que estimula la formación de D-Ala-D-Lac. El fenotipo VanB está típicamente asociado con niveles moderados a elevados de resistencia a vancomicina pero sin resistencia a teicoplanina. Esto se explica por la observación de que la vancomicina, pero no la teicoplanina, puede inducir la síntesis de VanB y de VanHB y VanXB. Sin embargo, como mutantes resistentes a teicoplanina pueden seleccionarse fácilmente a partir de cepas VanB en agar que contiene teicoplanina, probablemente la resistencia clínica sucedería entre cepas VanB si se usara ampliamente teicoplanina. La mayoría de las proteínas codificadas por el grupo génico vanA tienen homólogos codificados por el grupo génico vanB, excepto para VanZ. El grupo génico vanB tiene un gen adicional, vanW, de función desconocida.

Los grupos génicos adquiridos asociados con vanA y vanB se encuentran en diferentes entornos genéticos. Estos elementos a su vez se han encontrado en plásmidos tanto transferibles como no transferibles, así como en el cromosoma de la cepa hospedadora. La resistencia tipo vanB inicialmente no se halló transferible, pero al menos en algunos casos, el grupo génico vanB se ha encontrado en elementos transferibles grandes (90 kb a 250 kb) localizados cromosómicamente. Más recientemente, vanB se ha hallado como parte de plásmidos. (I)

Además de hallarse en diferentes entornos genéticos, los grupos génicos vanA y vanB también se han hallado en varias especies bacterianas diferentes. Se ha hallado vanA en múltiples especies de enterococos así como en lactococos, *Orskovia*, y *Arcanobacterias* (H). La distribución del grupo génico vanB parece algo más restringido, hallándose principalmente en *E. faecium* y *E. faecalis*, aunque se ha hallado recientemente en *Streptococcus bovis* (H).

El fenotipo VanC (resistencia de bajo nivel a vancomicina, susceptible a teicoplanina) es una propiedad inherente (que sucede de forma natural) de *E. gallinarum* y *E. casseliflavus*. Esta propiedad no es transferible y se refiere a la presencia de genes específicos de especie vanC-1 y vanC-2, respectivamente; una tercera especie posible, *E. flavescens* y su gen vanC-3, también están estrechamente relacionados con *E. casseliflavus* y vanC-2 de modo que no merecen nombres diferentes. Estas especies parecen tener dos ligasas; el pentapéptido de pared celular, al menos en *E. gallinarum*, finaliza en una mezcla de D-Ala-D-Ala y D-Ala-D-Ser. Los genes vanC-1 y vanC-2 conducen aparentemente a la formación de precursores de pared celular que contienen D-Ala-D-Ser, mientras que las D-Ala-D-Ala ligasas, también presentes en estos organismos, provocan D-Ala-D-Ala. La presencia de

precursores tanto D-Ala-D-Ala como D-Ala-D-Ser puede explicar por qué muchos aislados de estas especies resultan susceptibles a vancomicina y porqué incluso aquellos aislados con susceptibilidad disminuida presentan solamente resistencia de bajo nivel. (J)

- 5 La resistencia a glucopéptidos tipo VanD se ha descrito recientemente en un aislado de *E. faecium* de los Estados Unidos (I). El organismo era constitutivamente resistente a vancomicina (MIC > 64 µg/ml) y a bajos niveles (4 µg/ml) de teicoplanina. Tras la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa con cebadores que amplifican muchas D-Ala-D-Ala ligasas, se identificó un fragmento de 605 pb cuya secuencia de aminoácidos deducida mostraba un 69% de identidad con VanA y VanB y un 43% de identidad con VanC.

10

Resistencia bacteriana a diferentes clases de antibióticos

Así como la resistencia a antibióticos glucopeptídicos aprobados de beta-lactama (incluyendo vancomicina, marca registrada vancocina), y las macrólido-lincosamida-estreptograminas (incluyendo quinupristina-dalfopristina, marca registrada synercid) (D) diversos hallazgos recientes también han subrayado la importancia de la resistencia a biocidas como fenómeno clínicamente relevante. (D) Se han descrito brotes de organismos resistentes a biocidas en hospitales y aún no se ha dilucidado el mecanismo genético para la resistencia a compuestos de amonio cuaternario (QAC) en *Staphylococcus aureus*.

15

20

Algunas cepas de MRSA que tienen resistencia intermedia a glucopéptidos demostraron tener susceptibilidad disminuida a algunos biocidas incluyendo triclosán para el cual las concentraciones bactericidas mínimas (MBC) aumentaban de 0,002 a 3,12 mg 1-1. La resistencia a biocidas entre los enterococos también se ha demostrado aunque no había relación clara entre la resistencia a biocidas y a antibióticos. Los mecanismos exactos de resistencia en estas cepas aún se están estudiando pero está claro que la resistencia a biocidas es un fenómeno clínicamente importante.

25

La vancomicina es un compuesto cíclico. El documento WO 03/002545 muestra que "compuestos peptoides" hechos a partir de una cadena peptídica covalentemente unida en una forma cíclica a través de un sistema de anillos heterocíclico o aromático tiene actividad antibacteriana. La reacción conocida para los especialistas en la técnica de forma variada como "metátesis de cierre de anillo", "metátesis de Grubbs" o "metátesis de olefina" se muestra en el documento WO 03/00254 para unir los extremos de la molécula que, por lo tanto, tiene que terminar en grupos alilos (-CH₂-CH=CH₂) que reaccionan en esos procesos químicos descritos. La bibliografía (J.Bremner et al New J.Chem, 2002, 26, 1549-1551) muestra que compuestos cíclicos así hechos basados en una estructura 1,1-binaftilo unida a un anillo a través de las posiciones 3,3' pueden tener actividad antibacteriana. Adicionalmente, esta bibliografía describe moléculas cíclicas hechas a partir de 1,1'-binaftilo unidas a través de las posiciones 2,2'.

30

35

Adicionalmente, la técnica previa (J.Bremner et al Tetrahedron, 2003, 59, 8741-8755) muestra que compuestos cíclicos relacionados (en ese documento conocidos como "peptoides cíclicos unidos por carbazol") pueden tener actividad antibacteriana.

40

Existe la necesidad de nuevos compuestos que sean útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas, especialmente aquellas causadas por organismos resistentes a vancomicina.

45

(A) *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. Cosgrove, S. E.; Carroll, K. C.; Perl, T. M. Clinical Infectious Diseases (2004), 39(4), 539-545.

(B) Morphological and genetic differences in two isogenic *Staphylococcus aureus* strains with decreased susceptibilities to vancomycin. Reipert, A; Ehlert, Kn; Kast, T; Bierbaum, G.. Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2003), 47(2), 568-576.

50

De acuerdo con un primer aspecto se proporciona un compuesto de la reivindicación 1.
De acuerdo con un segundo aspecto se proporciona un compuesto de la reivindicación 4.
De acuerdo con un tercer aspecto se proporciona un compuesto de la reivindicación 7.

55

(C) Antimicrobial susceptibility and molecular characterization of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Almer, L.S.; Shortridge, V.D.; Nilius, A.M.; Beyer, Jill M.; Soni, Niru B.; Bui, Mai H.; Stone, G.G.; Flamm, R.K Diagnostic Microbiology and Infectious Disease (2002), 43(3), 225-232.

60

(D) Methicillin-resistant, quinupristin-dalfopristin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced sensitivity to glycopeptides. Werner, G.; Cuny, C.; Schmitz, F.-J.; Witte, W. Journal of Clinical Microbiology (2001), 39(10), 3586-3590.

(E) Susceptibility of antibiotic-resistant cocci to biocides. Fraise, A. P. Society for Applied Microbiology Symposium Series (2002), 31(Antibiotic and Biocide Resistance in Bacteria).

65

(F) WWW.CDC.gov VISA/VRSA Vancomycin-Intermediate/Resistant *Staphylococcus aureus*

(G) Epidemic and nonepidemic multidrug-resistant *Enterococcus faecium*. Leavis HL, Willems RJL, Top J, Spalburg E, Mascini EM, Fluit AC, et al. Emerg Infect Dis. 2003 Sept. Disponible en: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no9/02-0383.htm>

5 (H) Power EGM, Abdulla YH, Talsania HG, Spice W, Aathithan S, French GL. vanA genes in vancomycin-resistant clinical isolates of *Oerskovia turbata* and *Arcanobacterium* (*Corynebacterium*) *haemolyticum*. J Antimicrob Chemother 1995;36:595-606.

10 (I) Perichon B, Reynolds P, Courvalin P. VanD-type glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* BM4339. Antimicrob Agents Chemother 1997;4.1:2016-8.

(J) Diversity among Multidrug-Resistant Enterococci Barbara E. Murray, M.D. Emerg Infect Dis. 2003 Sept. Disponible en: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EBD/vol4not/murray.htm>

15 Sumario de la invención

En un cuarto aspecto, se proporciona un compuesto del Ejemplo 2.

20 En un quinto aspecto, se proporciona una composición que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera del primer a quinto aspecto, una sal o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más vehículos o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

Breve descripción de las figuras

25 La Figura 1 muestra una representación diagramática del diseño del ensayo de exploración antibacteriano usando una placa de microtitulación de 96 pocillos.

Descripción detallada de la invención

30 Las siguientes realizaciones se aplican a los compuestos del primer aspecto:

Preferentemente, A₁ se selecciona entre lisina y ornitina y A₂ se selecciona entre arginina.

35 Preferentemente, S₁ y S₂ están ausentes.

Las siguientes realizaciones se aplican a los compuestos del primer aspecto:

Preferentemente, A₁ y A₂ son iguales.

40 Preferentemente, S₁, S₂, S₃ y S₄ están ausentes.

Preferentemente, el compuesto del Ejemplo 2 se selecciona entre **69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 83, 32, 37, 65, 56, 118, 119, 120, 121, 132, 90, 134, 135, 136, 137, 139, 140, 141, 159, 160, 163, 164, 78, 81, 88, 87, 89, 165, 166, 167, y 168.**

45 Los especialistas en la técnica entenderían que la cadena peptídica formada por la combinación de los restos aminoacídicos de los compuestos de la presente invención podría ser un péptido o un péptido inverso dependiendo de la naturaleza del grupo enlazador V: por ejemplo, cuando el grupo V es de la forma -O-LC(O)- entonces el péptido sería una cadena peptídica con su extremo N-terminal unido a V mientras que si el grupo V es de la forma -O-L-NH- entonces el péptido sería una cadena peptídica inversa con su extremo C-terminal unido a V.

50 Como es bien sabido por los especialistas en la técnica, la expresión isómero de carboxilato incluye cualquier resto capaz de reemplazar el grupo carboxilato de un aminoácido. Los isómeros de carboxilato adecuados incluyen tetrazol (ref: por ejemplo, JOC 1992, 57, 202-209; JACS 1998, 110, 5875-5880 o Tet.Lett, 1993, 34, 1757-1760.), isoxazol, oxazol y tiazol.

55 Como se usa en la presente memoria, el término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor (fluoro), cloro (cloro), bromo (bromo) o yodo (yodo).

60 Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo", si se usa solo, teniendo de 1 a 12, preferentemente de 1 a 8, más preferentemente de 1 a 6, átomos de carbono, o en términos compuestos tales como NH(alquilo) o N(alquilo)₂, se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal monovalente o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, incluyendo sus formas estereoisoméricas, cuando sea aplicable. Por ejemplo, los grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 2-etilbutilo, n-hexilo y 2-, 3-, 4- o 5-metilpentilo.

65

Como se usa en la presente memoria, el término "alqueno" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen uno o más dobles enlaces entre átomos de carbono. Los grupos alqueno adecuados incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

5 El término "alquino", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contienen uno o más triples enlaces. Los grupos alquino adecuados incluyen, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexenilo.

10 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos. Los cicloalquilo adecuados incluyen, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo aromático C₆-C₁₀, por ejemplo fenilo o naftilo.

15 El término "heterociclo", cuando se usa solo o en palabras compuestas, incluye restos hidrocarburo monocíclicos, policíclicos, condensados o conjugados, preferentemente C₃₋₆, donde uno o más átomos de carbono (y cuando sea apropiado, átomos de hidrógeno unidos al mismo) están reemplazados por un heteroátomo para proporcionar un resto aromático o no aromático. Los heteroátomos adecuados incluyen, O, N y S. Cuando están reemplazados dos o más átomos de carbono, pueden estarlo por dos o más del mismo heteroátomo o por diferentes heteroátomos. Los ejemplos adecuados de grupos heterocíclicos pueden incluir pirrolidinilo, pirrolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolino, indolinilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolino, dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, tetrahidropirrolilo, etc.

25 Cada grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, OH, Oalquilo C₁-C₆, halo, CN, NO₂, CO₂H, CO₂alquilo C₁-C₆, CONH₂, CONH(alquilo C₁-C₆), CON(alquilo C₁-C₆)₂, trifluorometilo, arilo C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆) o N(alquilo C₁-C₆)₂. Por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido puede ser un grupo 4-metilfenilo o 4-hidroxifenilo, y un grupo alquilo opcionalmente puede ser 2-hidroxietilo, trifluorometilo o difluorometilo. Además, los sustituyentes metilo (alquilo C₁) pueden estar sustituidos con un arilo opcionalmente sustituido para formar un sustituyente bencilo.

30 Como se usa en este documento, la expresión "resto aminoácido" se refiere a un aminoácido que está unido mediante enlaces amida o remplazos adecuados del mismo a uno o más del grupo enlazador V, otros restos aminoácidos y el grupo terminal T. El aminoácido puede ser un α-aminoácido o un β-aminoácido. Un remplazo adecuado para el enlace amida puede ser cualquier remplazo que sea conocido en la técnica que se sepa bien que cuando dos aminoácidos o una combinación de aminoácidos naturales y no naturales están unidos juntos para formar un enlace amida entre ellos el enlace puede remplazarse por un enlace adecuado, que puede llamarse un peptido (puede hallarse un análisis de esto en PM Fischer "The design, synthesis and application of stereochemical and directional peptide isosteres a critical review" Curr. Protein and Peptide Science, 2003, 4(5), 339-356 y referencias en el mismo). Ejemplos de remplazos adecuados incluyen,

40 amida reducida: amino metileno: CH₂NH; (Szelke, M., Leckie, B.; Hallet A., Jones, D.M., Sueiras, J.; Atrash.B.; Lever, A., Nature, 1982, 299, 555-557.; Ambo A, Adachi T, Sasaki Y. Synthesis and opioid activities of [D-Leu-8]Dynorphin(1-8) analogs containing a reduced peptide bond, psi(CH₂-NH). Chem Pharm Bull (Tokyo). 1995, 43 (9), 1547-50)

45 enlace éter: CH₂O; (Hedenstrom M, Yuan Z, Brickmann K, Carlsson J, Ekholm K, Johansson B, Kreutz E, Nilsson A, Sethson I, Kihlberg j. Conformations and receptor activity of desmopressin analogues, which contain gamma-turn mimetics or a psi[CH(2)O] isostere. J Med Chem. 2002, 45(12), 2501-11)

50 hidroxietileno CHOCH₂- y cetometileno COCH₂; (Harbeson SL, Rich DH. Inhibition of aminopeptidases by peptides containing ketomethylene and hydroxyethylene amide bond replacements. J Med Chem. 1989, 32(6), 1378-92)

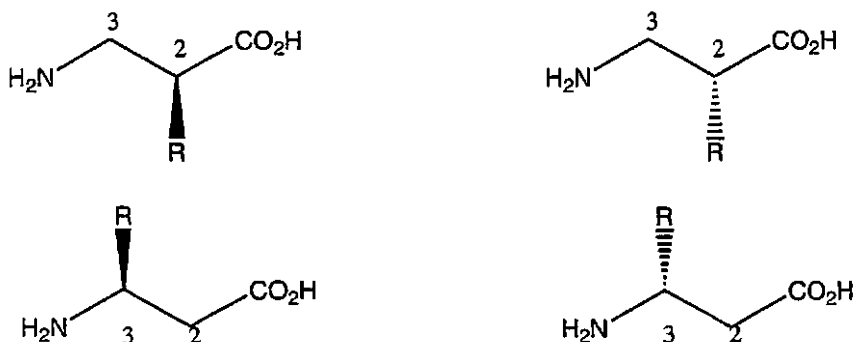
55 urea NHCONH; (Dales NA, Bohacek RS, Satyshur KA, Rich DH. Design and synthesis of unsymmetrical peptidyl urea inhibitors of aspartic peptidases Org Lett. 2001, 3(15), 2313-6)

60 El aminoácido puede ser un isómero L o D y puede tener una cadena lateral natural o una cadena lateral no natural. El aminoácido también puede estar sustituido adicionalmente en la posición α o en la posición β con un grupo seleccionado entre -alquilo C₁-C₁₂, -alqueno C₂-C₆, -alquino C₂-C₆, -(CH₂)_nCOR_a, -(CH₂)_nR_b, -PO₃H, -(CH₂)_nheterociclilo o -(CH₂)_narilo donde R_a es -OH, -NH₂, -NHalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₁₂ o -alquilo C₁-C₁₂ y R_b es -OH, -SH, -Salquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₆, -cicloalqueno C₃-C₆, -NH₂, -NHalquilo C₁-C₆ o -NHC(C=NH)NH₂, n es 0 o un número entero de 1 a 6 y donde cada grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo o heterociclilo puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -OH, -NH₂, -NHalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₁₂, -SH, -Salquilo C₁-C₆, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁-C₆, -CONH₂ o -CONHalquilo C₁-C₆.

65

El término " α -aminoácido", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que tiene un grupo amino y un grupo carboxilo donde el grupo amino y el grupo carboxilo están separados por un solo átomo de carbono, el átomo de carbono α . Un α -aminoácido incluye L-aminoácidos naturales y no naturales y sus isómeros D y derivados de los mismos, tales como sales o derivados en los que los grupos funcionales están protegidos con grupos protectores adecuados. El α -aminoácido también puede estar sustituido adicionalmente en la posición α con un grupo seleccionado entre -alquilo C₁-C₁₂, -alqueno C₂-C₁₀, -alquino C₂-C₁₂, -(CH₂)_nCOR₁, -(CH₂)_nR₂, -PO₃H, -(CH₂)_nheterociclilo o -(CH₂)_narilo donde R₁ es -OH, -NH₂, -NHalquilo C₁-C₁₂, -Oalquilo C₁-C₁₂ o alquilo C₁-C₁₂ y R₂ es -OH, -SH, -Salquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₆, -cicloalqueno C₃-C₆, -NH₂, -NHalquilo C₁-C₃ o -NHC(=NH)NH₂, n es 0 o un número entero de 1 a 10 y donde cada grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo o heterociclilo puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -OH, -NH₂, -NHalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₁₂, -SH, -Salquilo C₁-C₆, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁-C₆, -CONH₂ o -CONHalquilo C₁-C₆.

Como se usa en la presente memoria, el término " β -aminoácido" se refiere a un aminoácido que se diferencia de un α -aminoácido en que hay dos (2) átomos de carbono que separan al extremo carboxilo del extremo amino. Por lo tanto, los β -aminoácidos con una cadena lateral específica pueden existir en forma de enantiómeros R o S en el carbono α (C2) o el carbono β (C3), dando como resultado un total de 4 isómeros posibles para cualquier cadena lateral dada. Las cadenas laterales pueden ser las mismas que las de los α -aminoácidos naturales o pueden ser las cadenas laterales de aminoácidos no naturales.



Además, los β -aminoácidos pueden tener mono-, di-, tri- o tetra- sustitución en los átomos de carbono C2 y C3. La monosustitución puede estar en el átomo de carbono C2 o C3. La di-sustitución incluye dos sustituyentes en el átomo de carbono C2, dos sustituyentes en el átomo de carbono C3 o un sustituyente en cada uno de los átomos de carbono C2 y C3. La tri-sustitución incluye dos sustituyentes en el átomo de carbono C2 y un sustituyente en el átomo de carbono C3 o dos sustituyentes en el átomo de carbono C3 y un sustituyente en el átomo de carbono C2. La tetra-sustitución establece dos sustituyentes en el átomo de carbono C2 y dos sustituyentes en el átomo de carbono C3. Los sustituyentes adecuados incluyen -alquilo C₁-C₁₂, -alqueno C₂-C₆, -alquino C₂-C₆, -(CH₂)_nCOR_a, -(CH₂)_nR_b, -PO₃H, -(CH₂)_nheterociclilo o -(CH₂)_narilo donde R_a es -OH, -NH₂, -NHalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₁₂ o -alquilo C₁-C₁₂ y R_b es -OH, -SH, -Salquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₆, -cicloalqueno C₃-C₆, -NH₂, -NHalquilo C₁-C₆ o -NHC(=NH)NH₂, n es 0 o un número entero de 1 a 6 y donde cada grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo o heterociclilo puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -OH, -NH₂, -NHalquilo C₁-C₆, -Oalquilo C₁-C₁₂, -SH, -Salquilo C₁-C₆, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁-C₆, -CONH₂ o -CONHalquilo C₁-C₆.

La expresión "aminoácido no natural", como se usa en el presente documento, se refiere a aminoácidos que tienen una cadena lateral que no aparece en los L- α -aminoácidos naturales. Los ejemplos de aminoácidos no naturales y derivados incluyen, uso de norleucina, ácido 4-amino butírico, ácido 4-amino-3-hidroxi-5-fenilpentanoico, ácido 6-aminohexanoico, t-butilglicina, norvalina, fenilglicina, ornitina, sarcosina, ácido 4-amino-3-hidroxi-6-metilheptanoico, 2-tienilalanina y/o D-isómeros de aminoácidos.

La expresión "aminoácido básico" incluye cualquier aminoácido que tiene una cadena lateral que puede actuar como base e incluye generalmente aminoácidos que tienen una cadena lateral que porta uno o más átomos e nitrógeno. Se incluyen dentro de la definición los L-aminoácidos básicos naturales lisina, arginina e histidina y sus D-isómeros. También se incluyen las formas L y D de ornitina; 2-, 3- y 4- amidinofenilglicina; 2-, 3 y 4 amidinofenilalanina; 2-, 3- y 4-guanidinofenilglicina; piridilalanina; amidas del ácido-S-(aminoiminometil) cisteico y homocisteico; y amidinopiperidinilalanina. Preferentemente, la cadena lateral comprende un grupo amino (NH₂) o un grupo amino sustituido en el átomo de nitrógeno con hasta dos sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes opcionales incluyen alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, bencilo y grupos protectores de nitrógeno adecuados (véase "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora Greene and Peter Wuts, tercera edición, Wiley Interscience, 1999). Preferentemente, el grupo amino es capaz de portar una carga positiva pH fisiológico. En una forma preferida de la invención, la cadena lateral comprende un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en: -N(R₁₀)₂, -N(R₁₀)-COR₁₁, -NR₁₀C(=NR₁₀)N(R₁₀)₂, -C(=NR₁₀)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(=O)N(R₁₀)₂, -N=NC(=NR₁₀)N(R₁₀)₂, NR₁₀NR₁₀C(=O)NHN(R₁₀)₂, -NR₁₀CC(=NHN(R₁₀)₂) donde cada R₁₀ se selecciona

independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆ y R11 se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₆ y NR₁₀; y grupos heterocíclicos que contienen N de 3-8 miembros tales como piperidinilo, pirolodinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo o piperazinilo, en el que el grupo heterocíclico que contiene N de 3-8 miembros puede estar acoplado mediante un átomo de nitrógeno o de carbono. Los sustituyentes preferidos incluyen guanidina [-NHC(=NMNH₂)], amidino [-C(=NH)NH₂], ureido [-NHC(=O)NH₂], carbazono [-N=NC(=)NHNH₂], carbazido [-NHNHC(=O)NHNH₂] y semicarbazido opcionalmente sustituidos [-NHC(=O)NHNH₂] y amino [NH₂].

Los compuestos de la presente invención incluyen derivados de binaftilo. Los derivados de binaftilo sustituidos son compuestos quirales. La presente invención abarca varias formas enantioméricas. Preferentemente, cuando el compuesto de la presente invención es un derivado de 2,2'-binaftilo, entonces el grupo binaftilo está en la configuración S. La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable" puede incluir cualquier sal farmacéuticamente aceptable, hidratos.

Las sales del compuesto de fórmulas (I) a (IV) son preferentemente, farmacéuticamente aceptables, pero se apreciará que también entran dentro del alcance de la presente invención sales no farmacéuticamente aceptables, puesto que éstas son útiles como intermedios en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, sales de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, carbónico, bórico, sulfámico y bromhídricos, o sales de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como ácidos acético, propiónico, butírico, tartárico, maleico, hidroximaleico, fumárico, málico, cítrico, láctico, mícico, glucónico, benzoico, succínico, oxálico, fenilacético, metanosulfónico, toluenosulfónico, bencenosulfónico, salicílico, sulfanílico, aspártico, glutámico, edético, esteárico, palmítico, oleico, laurico, pantoténico, tánico, ascórbico y valérico.

Las sales de bases incluyen, las formadas con cationes farmacéuticamente aceptables, tales como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, cinc, amonio, alquilamonio, tales como sales formadas a partir de trietilamina, alcoxiamonio, tales como las formadas con etanolamina y sales formadas a partir de etilendiamina, colina o aminoácidos, tales como arginina, lisina o histidina. La información general sobre tipos de sales farmacéuticamente aceptables y su formación se conoce por los expertos en la materia y es como se describe en textos generales, tales como "Handbook of Pharmaceutical salts" P.H.Stahl, C.G.Wermuth, 1ª edición, 2002, Wiley-VCH.

Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo y dietilo; y otros. El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca a aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Dichos derivados podrían ocurrirse fácilmente a los expertos en la materia, e incluyen, por ejemplo, compuestos en los que un grupo hidroxilo libre se convierte en un grupo, tal como un éster, carbonato o carbamato, que es capaz de convertirse *in vivo* de nuevo en un grupo hidroxilo. Un profármaco puede incluir modificaciones de uno o más grupos funcionales de un compuesto de fórmula (1). En particular, compuestos de fórmula I que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílico libres pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un resto de aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más (p.ej., dos, tres o cuatro) restos de aminoácidos que están unidos covalentemente a través de enlaces peptídicos a los grupos amino, hidroxilo y ácido carboxílico libres de compuestos de fórmula I. Los restos de aminoácido incluyen los 20 aminoácidos naturales designados comúnmente por tres símbolos alfabéticos y también incluyen, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metioinsulfona. Los profármacos también incluyen compuestos en los que carbonatos, carbamatos, amidas y alquilésteres están enlazados covalentemente a los sustituyentes anteriores de fórmula I a través la cadena lateral de profármaco de carbono de carbonilo. Los profármacos también incluyen derivados de fosfato de compuestos de la presente invención (tales como ácidos, sales de ácidos o ésteres) unidos a través de un enlace fósforo-oxígeno a un hidroxilo libre del compuesto.

También se reconocerá que los compuestos de la invención pueden poseer centros asimétricos y por tanto son capaces de existir en más de una forma estereoisomérica. Por tanto, la invención también se refiere a compuestos en forma isomérica sustancialmente pura en uno o más centros asimétricos p.ej., más de aproximadamente el 90% ee, tal como aproximadamente 95% o 97% ee o más de 99% ee, así como a mezclas, incluyendo mezclas racémicas, de los mismos. Dichos isómeros pueden prepararse por síntesis asimétrica, por ejemplo usando intermedios quirales, o por resolución quiral.

En un quinto aspecto, se proporciona una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la invención, una sal o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más vehículos o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se describe a continuación, y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromas, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles para tratar infecciones causadas por bacterias Gram positivas tales como *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, incluyendo cepas multi-resistentes tales como *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina y *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina.

Por consiguiente, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para el tratamiento o profilaxis de infecciones bacterianas.

Las dosificaciones adecuadas pueden estar dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 ng por kilogramo de peso corporal a 1 g por kilogramo de peso corporal por dosificación. La dosificación está preferentemente en el intervalo de 1 µg a 1 g por kilogramo de peso corporal por dosificación, tal como en el intervalo de 1 mg a 1 g por kilogramo de peso corporal por dosificación. En una realización, la dosificación está en el intervalo de 1 mg a 500 mg por kilogramo de peso corporal por dosificación. En otra realización, la dosificación está en el intervalo de 1 mg a 250 mg por kilogramo de peso corporal por dosificación. En otra realización preferida más, la dosificación está en el intervalo de 1 mg a 100 mg por kilogramo de peso corporal por dosificación, tal como hasta 50 mg por kilogramo de peso corporal por dosificación. En otra realización más, la dosificación está en el intervalo de 1 µg a 1 mg por kilogramo de peso corporal por dosificación.

Las cantidades de dosificación y regímenes de dosificación adecuados pueden determinarse por el médico asistente y pueden depender de la gravedad de la afección así como la edad, salud y peso generales del sujeto.

El ingrediente activo puede administrarse en una dosis única o una serie de dosis. Aunque es posible que el ingrediente activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición, preferentemente como una formulación farmacéutica.

Esta invención por tanto proporciona adicionalmente una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables del mismo y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. El vehículo o vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con otros ingredientes de la formulación y no nocivos para el destinatario de la misma.

Las formulaciones farmacéuticas incluyen aquellas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación. Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo o diluyente convencional, por tanto pueden situarse en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias de los mismos, y en dicha forma pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con los mismos, todos para uso oral, en forma de supositorio para administración rectal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo subcutáneo).

Además de primates, tales como seres humanos, puede tratarse una diversidad de otros mamíferos con los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, pueden tratarse mamíferos incluyendo vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, de roedores o murinas. Sin embargo, el tratamiento también puede ponerse en práctica en otras especies, tales como especies aviares (por ejemplo, pollos).

Los sujetos tratados con los compuestos de la invención son mamíferos, incluyendo vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, de roedores o murinas, y preferentemente un ser humano, hombre o mujer.

Como se usa en este documento, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de compuesto que, cuando se administra de acuerdo con un régimen de dosificación deseado, proporciona el tratamiento deseado de la infección bacteriana o actividad terapéutica, o prevención de la enfermedad. La dosificación puede suceder a intervalos de minutos, horas, días, semanas, meses o años o de forma continua durante uno cualquiera de estos periodos. Una cantidad eficaz terapéutica o de tratamiento es una cantidad de compuesto que, cuando se administra de acuerdo con un régimen de dosificación deseado, es suficiente para obtener al menos parcialmente el efecto terapéutico deseado, o retardar la aparición de, o inhibir el progreso de o interrumpir o invertir parcial o completamente la aparición o progresión de la infección bacteriana. Una cantidad eficaz de prevención es una cantidad de compuesto que cuando se administra de acuerdo con el régimen de dosificación deseado es suficiente para prevenir o retardar al menos parcialmente la aparición de una enfermedad o afección particular.

El término "composición" como se usa en este documento pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto producido por, directa o indirectamente, la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no nocivo para el destinatario de la misma.

Debe entenderse que las expresiones "administración de" y/o "administrar un" compuesto indican proporcionar un compuesto de la invención al individuo en necesidad de tratamiento.

5 Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención pueden presentarse convenientemente en forma unitaria de dosificación y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el ingrediente activo en asociación con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo de forma uniforme e íntima el ingrediente activo en asociación con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y después, si fuera necesario, dando forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado de la enfermedad. Como se usa en este documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto producido por, directa o indirectamente, la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico hallan uso en la preparación de inyectables.

25 La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente otros compuestos terapéuticamente activos que se aplican habitualmente en el tratamiento de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente. La selección de los agentes apropiados para su uso en terapia de combinación puede hacerse por un especialista en la técnica, de acuerdo con principios farmacéuticos convencionales. La combinación de agentes terapéuticos puede actuar de forma sinérgica para realizar el tratamiento o prevención de los diversos trastornos descritos anteriormente. Usando este enfoque, uno puede ser capaz de conseguir la eficacia terapéutica con dosificaciones inferiores de cada agente, reduciendo de este modo el potencial de efectos secundarios adversos.

35 Cuando se emplean otros agentes terapéuticos en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en cantidades indicadas en la Physician Desk Reference (PDR) o como determinan de otro modo los especialistas en la técnica.

40 Además de las propiedades antibacterianas de los compuestos de la presente invención, los presentes inventores han descubierto también que los compuestos de la presente invención son también eficaces en el tratamiento del VIH.

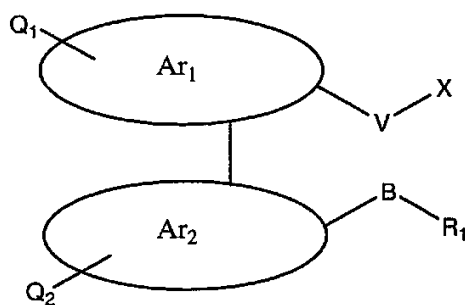
Preferentemente, el compuesto se selecciona entre uno o más de los siguientes compuestos del Ejemplo 2: 78, 81, 88, 89, 165, 166, 167, 168, 83, 119, 164, 163, 158.

45 Para que la naturaleza de la presente invención pueda entenderse más claramente, ahora se describirán formas preferidas de la misma con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

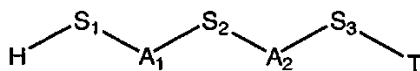
50 Los compuestos de la invención puede prepararse representarse o describirse en el presente documento o conocerse en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga. Se entenderá que pueden necesitarse modificaciones menores a los métodos descritos en el presente documento o conocidos en la técnica para sintetizar compuestos particulares de Fórmula (1). Pueden encontrarse procedimientos sintéticos generales aplicables a la síntesis de compuestos en referencias convencionales, tales como Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, 1989, VCH Publishers, Advanced Organic Chemistry, J. March, 4ª edición, 1992, Wiley InterScience, Amino Acid and Peptide Synthesis, J. Jones, (Oxford Chemistry Primers) 2ª edición, 2002, Oxford university press, The practice of peptide synthesis, 2003, 2ª edición, M. Bodansky and A. Bodansky, Springer-Verlag, New York, y referencias en los mismos. También se reconocerá que determinados grupos reactivos pueden requerir protección y desprotección durante el proceso sintético. Los métodos de protección y desprotección adecuados para grupos funcionales reactivos se conocen en la técnica, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene & P. Wutz, John Wiley & Son, 3ª Edición, 1999.

60 Los compuestos de fórmula (I) como se han descrito anteriormente, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (A):



A

en la que X es OH o un grupo de activación; con un compuesto de fórmula (B) en condiciones adecuadas.



B

5

en la que B, R₁, Ar₁, Ar₂, V, Q₁, Q₂, S₁, A₁, S₂, A₂, S₃, T son como se han definido en la fórmula (I).

10

Convenientemente, la reacción entre compuestos de fórmulas (A) y (B) se basa en la formación de un enlace de amida y puede realizarse usando enfoques utilizados de forma rutinaria en la síntesis de péptidos. Por ejemplo, la reacción de acoplamiento de una amina con un ácido carboxílico (X=OH) o un carbono de carbonilo activado, tal como un cloruro de acilo, acil azida, acilsuccinimida o un anhídrido (X=Cl, N₃, O-succinimida, OC(O)R).

15

Los compuestos de la fórmula (A) pueden prepararse convenientemente a partir de un sistema de anillos aromático o heteroaromático que porte cualquiera de;

sustituyentes deseados

20

grupos funcionales que puedan convertirse en sustituyentes deseados usando enfoques convencionales conocidos para los expertos en la materia; o

posiciones adecuadamente activadas en los núcleos del sistema de anillos para que los sustituyentes deseados puedan colocarse en el sistema de anillos usando enfoques convencionales conocidos por los expertos en la materia.

25

Además, el sistema de anillos Ar₁-Ar₂ incluye una posición que puede convertirse en el grupo BR₁. Esta posición puede ser un grupo funcional o puede ser una posición adecuadamente activada en el anillo para permitir la conversión en grupos funcionales usando enfoques convencionales conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, los grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino y derivados adecuadamente protegidos de estos. Los ejemplos de posiciones adecuadamente protegidas incluyen las que pueden alquilarse o acilarse, tales como fenóxido.

30

35

El compuesto de fórmula (B) puede prepararse usando cualquier enfoque adecuado fácilmente comprobable por los expertos en la materia. Preferentemente, el compuesto (B) puede formarse por reacciones de aminoácidos adecuadamente protegidos en una secuencia adecuada. En un enfoque preferido, esto se basa en la formación de enlaces de amida y puede realizarse usando enfoques de rutina en la síntesis de péptidos, por ejemplo, la reacción de una amina con un grupo carbonilo adecuadamente activado. Preferentemente, el compuesto (B) puede tener un grupo protector en el término amido de S₁ o S₂ que se retira después de que el grupo S₁A₁S₂A₂S₃T se haya formado para permitir el acoplamiento de S₁ o A₁ con V del compuesto (A). Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente la metodología adecuada para construir el grupo (B) deseado.

40

Cuando sea adecuado, pueden usarse grupos protectores para enmascarar determinadas posiciones en los compuestos de fórmulas (A) y (B) de manera que se eviten o limiten reacciones secundarias indeseadas.

45

Los sistemas de anillos aromáticos o heteroaromáticos adecuados pueden estar disponibles en el mercado o prepararse fácilmente a partir de sistemas de anillos o precursores de sistemas de anillos disponibles en el mercado.

50

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento general del Esquema 1. Aunque este proceso se ilustra usando reactivos y compuestos específicos, será evidente para un experto en la materia que pueden usarse reactivos análogos adecuados para preparar productos análogos, como se representa, por ejemplo, en el esquema 1.

Como se entendería por personas expertas en la materia, pueden prepararse compuestos de las fórmulas II y III por métodos similares (después de la modificación adecuada) a los usados para producir compuestos de la fórmula I.

Ejemplo 1. Preparación y Actividad Biológica de Compuestos de acuerdo con la Presente Invención

Procedimientos sintéticos generales

Protocolo 1: Acoplamiento de Péptidos

A una solución agitada de un ácido (1 equiv.) y una amina (1 equiv.) en acetonitrilo seco o DMF (5-10 ml) se le añadieron EDCI (1,2 equiv.) y HOBT (1,2 equiv.). Si la amina era una sal de HCl, entonces también se añadió 1 equivalente de DIPEA. La mezcla de reacción se agitó durante una noche antes de retirar el disolvente y el residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (usando normalmente MeOH al 2%/DCM como eluyente) para proporcionar el compuesto deseado.

Protocolo 2: Desprotección de *N*-Fmoc

A una solución en agitación del péptido protegido con Fmoc en acetonitrilo seco (5-10 ml) se le añadió piperidina (0,1 ml). Después, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, el disolvente se retiró y el residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una columna corta (usando MeOH al 2%/DCM, después MeOH al 5%/DCM después de la retirada de los subproductos de Fmoc) para proporcionar el compuesto deseado.

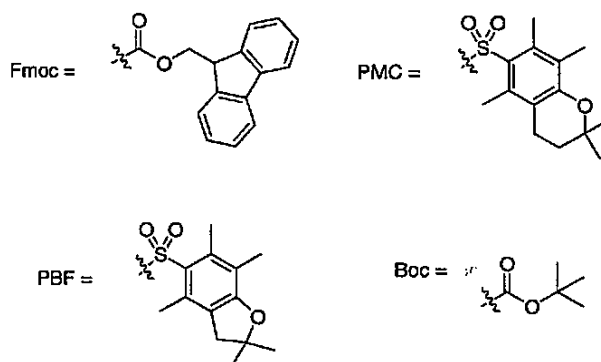
Protocolo 3: Desprotección de *N*-Boc y PMC/PBF

A una solución en agitación del péptido protegido en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas antes de retirar el disolvente. Después de triturar dos veces más con DCM (2 ml), el resto se recogió en DCM (2 ml) y se trató con una solución de HCl/éter (2 ml, 1 M), se agitó durante un minuto y se evaporó a sequedad. Este tratamiento con HCl se repitió dos veces más. Para la desprotección de BOC esta es la etapa final, para la desprotección de PMC/PBF se completó la siguiente. El resto se recogió en DCM (o MeOH seco si era insoluble en DCM), se precipitó mediante la adición de éter y el sólido se recogió por centrifugación. Esta etapa se repitió una vez más para retirar el subproducto de grupo protector. Después, el sólido resultante se secó para producir el compuesto deseado en forma de su sal clorhidrato.

Protocolo 4

A una solución en agitación del ácido, el alcohol y la trifetilfosfina en THF a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota DIAD. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice para producir el producto deseado.

Grupos Protectores



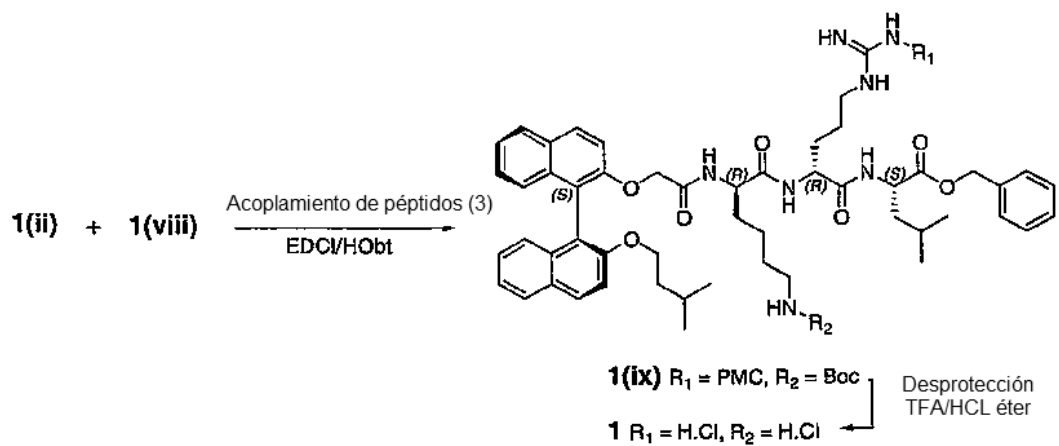
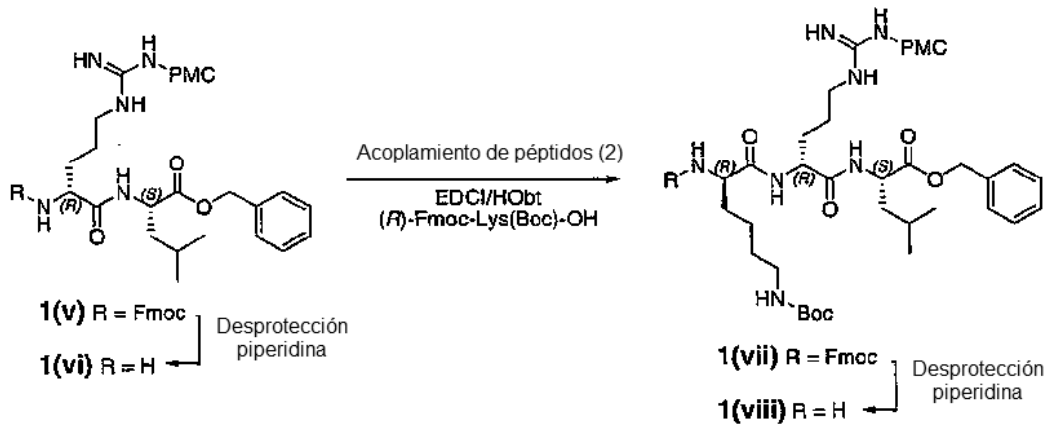
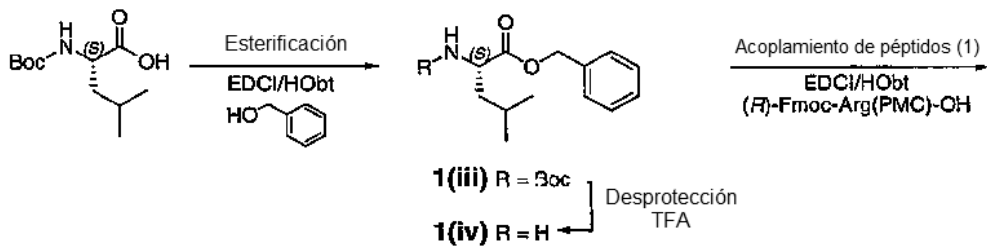
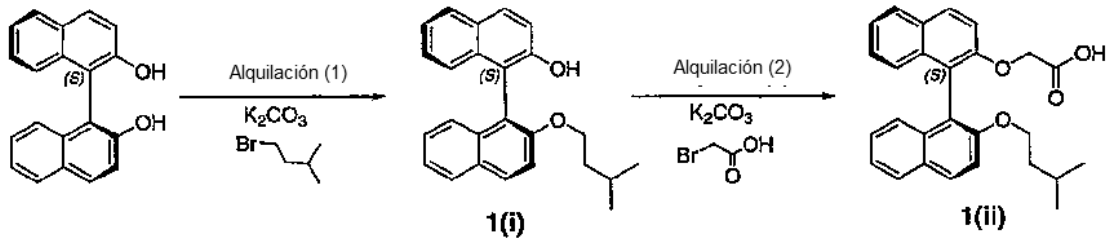
45

Notas Generales

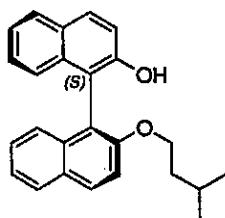
5 Las determinaciones de los puntos de fusión se realizaron en un aparato de punto de fusión Gallenkamp. Los espectros de ionización química (CI) e impacto de electrones (EI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Shimadzu QP-5000 mediante una técnica de inserción directa con una energía de haz de electrones de 70 eV. Los espectros de masas por electronebulización (ES) m/z se obtuvieron en un espectrómetro VG Autospec. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se determinaron en un espectrómetro micromass QTof2, usando polietilenglicol o polipropilenglicol como patrón interno. Los valores m/z se indican con su intensidad de pico como un porcentaje entre paréntesis. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y de carbono (RMN) se obtuvieron según se especifique en un espectrómetro Varian Mercury 300 MHz o Varian Inova 500 MHz. Los espectros se registraron en el disolvente deuterado específico y se indican con respecto a la señal del disolvente no deuterado específico. Los desplazamientos químicos (δ) en ppm se midieron en relación al patrón interno. Las señales de multiplete (m) se indican a partir del centro del pico. La cromatografía analítica de capa fina (TLC) se realizó sobre placas de aluminio recubiertas previamente con gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck con un espesor de 0,2 mm. Toda cromatografía en columna se realizó en condiciones "ultrarrápidas" sobre gel de sílice 60 de Merck (malla 230-400). Las mezclas de disolventes en cromatografía se midieron en volumen. Se consideró que todos los compuestos tenían más del 95% de pureza basándose en los análisis de RMN ¹H y TLC. Los materiales de partida y los reactivos se adquirieron de Sigma-Aldrich Pty Ltd o Auspep Pty Ltd y se usaron según se recibieron.

20

Esquema Sintético General (Ejemplo - Compuesto 1)



Compuestos de Fórmula I

Síntesis del Compuesto 1**1(i)**

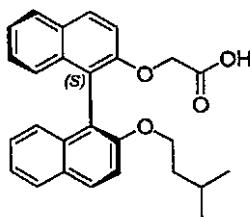
5

A una solución de 1,1'-binaft-2,2'-diol (1 g, 3,49 mmol) en acetona seca (100 ml) se le añadió carbonato potásico anhidro (5 g). Una solución de 1-bromo-3-metilbutano (0,52 ml, 4,19 mmol) en acetona (30 ml) se añadió gota a gota durante un periodo de 90 min. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y se dejó reposar durante una noche antes de enfriar y de filtrar. Después, el sólido resultante se lavó dos veces más con acetona (10 ml) antes de evaporar a sequedad los extractos orgánicos combinados para producir un aceite de color miel. La posterior cromatografía en columna ultrarrápida con 1:1 de DCM/Hexano como eluyente proporcionó el producto deseado **1(i)**, en forma de un aceite de color amarillo (705 mg, 57%). $F_r = 0,64$ (1:1 de hexano/DCM). También se recuperó diol de partida (357 mg, 36%) indicando que la reacción no había llegado a completarse.

10

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,61, d, $J = 6,5$ Hz, 3H; 0,65, d, $J = 6,5$ Hz, 3H; 1,32, m, 3H; 3,98, m, 2H; 4,95, s, OH; 7,04, d dist., $J = 7,8$ Hz, 1H; 7,25, m, 7H; 7,42, d, $J = 9,1$ Hz, 1H; 7,84, d, $J = 7,8$ Hz, 1H; 7,87, d, $J = 8,7$ Hz, 1H; 7,99, d, $J = 9,0$, Hz, 1H.

15

1(ii)

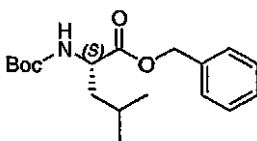
20

A **1(i)** (532 mg, 1,49 mmol) en MeOH seco (25 ml) se le añadieron carbonato potásico (2,06 g, 14,9 mmol) y ácido bromoacético (1,03 g, 7,45 mmol). Después, la solución resultante se calentó a reflujo durante 8 h, tiempo durante el cual había entrado en solución un precipitado de color blanco. Después, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el resto se disolvió en agua (50 ml). Después, esto se lavó con éter (3 x 30 ml) antes de acidificar la capa acuosa con HCl 3 M. Después, esta solución ácida se extrajo con DCM (3 x 30 ml) para producir una solución de color amarillo. Después, esta solución de color amarillo se secó (MgSO_4) y se evaporó a sequedad para producir el producto **1(ii)** en forma de un aceite de color amarillo (325 mg, 53%). También se recuperó material de partida (135 mg, 25%) indicando que la reacción no había llegado a completarse.

25

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,54, d, $J = 6,5$ Hz, 3H; 0,64, d, $J = 6,5$ Hz, 3H; 1,19, m, 1H; 1,30, m, 2H; 3,94, m, 1H; 4,13, m, 1H; 4,57, ABc, $J = 16,8$ Hz, 1H; 4,69, ABc, $J = 16,8$ Hz, 1H; 7,26, m, 4H; 7,37, m, 3H; 7,48, d, $J = 8,8$ Hz, 1H; 7,90, d, $J = 8,2$ Hz, 2H; 7,97, d, $J = 8,8$ Hz, 1H; 8,00, d, $J = 8,8$, Hz, 1H; 8,06, s a, COOH. EM (EI + ve) 414 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

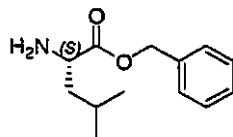
30

1(iii)

35

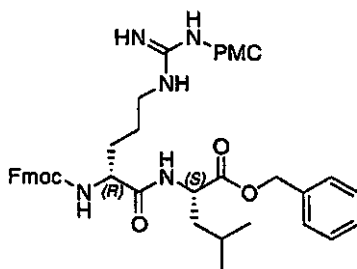
Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando BOC-(L)-leu-OH (600 mg, 2,59 mmol) y BzOH (0,41 ml, 4,0 mmol) para producir el producto deseado **1(iii)** en forma de un sólido de color blanquecino (512 mg, 62%). $F_r = 0,78$ (MeOH al 5%/DCM), tinción con un baño de Mo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,91, d, $J = 6,5$ Hz, 6H; 1,44, m, 2H; 1,45, s, 9H; 1,66, m, 1H; 4,36, m, 1H; 5,08, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,17, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,27, d, $J = 8,4$ Hz, NH; 7,31, m, 5H. EM (EN + ve) m/z 322 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1(iv)

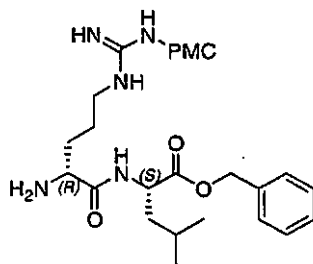
5 A **1(iii)** (510 mg, 1,59 mmol) disuelto en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió acetato de etilo (15 ml) y la solución se lavó con una solución sat. de bicarbonato sódico hasta que los lavados fueron básicos. Después, la capa orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó a sequedad para producir el producto deseado **1(iv)** en forma de un aceite incoloro (172 mg, 49%). $F_r = 0,37$ (MeOH al 5%/DCM), tinción con un baño de Mo.

10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,88, d, $J = 6,4$ Hz, 3H; 0,90, d, $J = 6,4$ Hz, 3H; 1,43, m, 2H; 1,54, m, 1H; 1,72, m, 1H; 1,74, m, NH₂; 3,48, m, 1H; 5,12, s, 2H; 7,32, m, 5H. EM (EN + ve) m/z 222 (100%) $[\text{N}_4+\text{H}]^+$.

1(v)

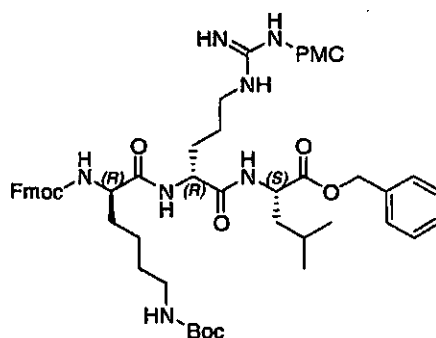
15 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1 usando **1(iv)** (160 mg, 0,723 mmol) y Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH (662,8 mg, 1,00 mmol) para producir el producto deseado **1(v)** en forma de un sólido de color blanquecino (460 mg, 73%).

20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,81, m, 6H; 1,21, s, 6H; 1,58, m, 5H; 1,67, m, 3H; 1,85, m, 1H; 2,04, s, 3H; 2,49, m, 2H; 2,54, s, 3H; 2,58, s, 3H; 3,21, m, 2H; 4,04, m, 1H; 4,23, m, 3H; 4,52, m, 1H; 5,02, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,08, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 6,22, s a, NH; 6,36, s a, NH; 7,25, m, 9H; 7,50, d, $J = 7,3$ Hz, 2H; 7,69, d, $J = 7,3$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 888 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 866 (10) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1(vi)

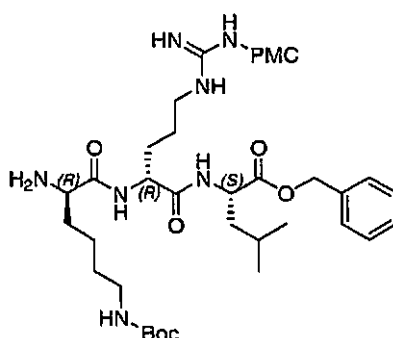
25 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 2, usando **1(v)** (450 mg, 0,520 mmol) para producir el producto deseado **1(vi)** en forma de un sólido de color blanquecino (244 mg, 73%). $F_r = 0,07$ (MeOH al 5%/DCM).

30 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,88, m, 6H; 1,28, s, 6H; 1,57, m, 5H; 1,77, m, 2H; 1,86, m, 2H; 2,08, s, 3H; 2,54, s, 3H; 2,58, s, 3H; 2,60, m, 2H; 3,14, m, 2H; 3,38, m, 1H; 4,51, m, 1H; 5,05, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,13, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 6,33, s a, NH; 6,38, s a, NH; 7,29, m, 5H; 7,78, d, $J = 7,6$ Hz, NH. EM (EN + ve) m/z 644 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1(vii)

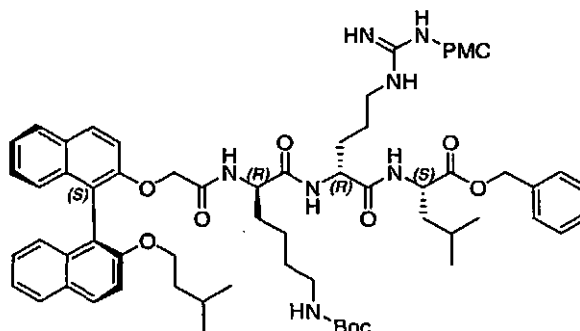
Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **1(vi)** (240 mg, 0,373 mmol) y Fmoc-(D)-lys(BOC)-OH (187 mg, 0,4 mmol) para producir el producto deseado **1(vii)** en forma de un sólido de color blanquecino (336 mg, 82%). $F_r = 0,28$ (MeOH al 5%/DCM).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,83, m, 6H; 1,17, m, 2H; 1,18, s, 6H; 1,40, s, 9H; 1,40, m, 2H; 1,60, m, 11H; 2,02, s, 3H; 2,51, m, 2H; 2,52, s, 3H; 2,55, s, 3H; 3,02, m, 2H; 3,18, m, 2H; 3,91, m, 1H; 4,18, m, 3H; 4,52, m, 1H; 5,00, m, 2H; 6,48, s a, NH; 7,25, m, 9H; 7,43, d, $J = 7,6$ Hz, NH; 7,52, m, 2H; 7,69, d, $J = 7,6$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 1116 (80%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 1094 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1(viii)

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 2, usando **1(vii)** (330 mg, 0,302 mmol) para producir el producto deseado **1(viii)** en forma de un sólido de color blanquecino (239 mg, 91%). $F_r =$ medición inicial (MeOH al 5%/DCM).

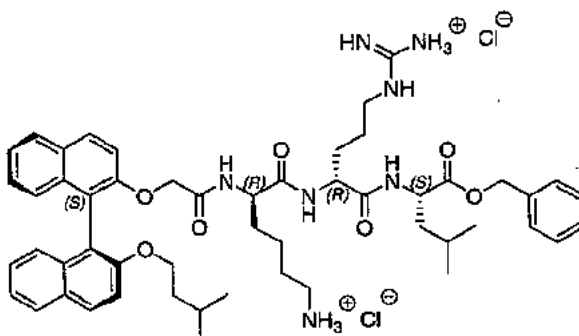
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,82, d, $J = 5,8$ Hz, 3H; 0,84, d, $J = 5,8$ Hz, 3H; 1,23, m, 2H; 1,27, s, 6H; 1,38, s, 9H; 1,40, m, 2H; 1,60, m, 11H; 2,07, s, 3H; 2,52, s, 3H; 2,54, s, 3H; 2,58, m, 2H; 3,01, m, 2H; 3,19, m, 2H; 3,29, m, 1H; 4,52, m, 2H; 4,92, m, NH; 5,03, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,09, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 6,39, s a, NH; 7,28, m, 5H; 7,58, d, $J = 7,9$ Hz, NH; 7,95, d, $J = 7,3$ Hz, NH. EM (EN + ve) m/z 872 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1(ix)

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **1(ii)** (50 mg, 0,121 mmol) y **1(viii)** (110 mg, 0,126 mmol) para producir el producto **1(ix)** en forma de un sólido de color blanco (114 mg, 74%). $F_r = 0,16$ (MeOH al 5%/DCM).

5 RMN ¹H (300 MHz, EDCl₃) δ 0,46, d, *J* = 6,2 Hz, 3H; 0,52, d, *J* = 6,2 Hz, 3H; 0,89, m, 9H; 1,20, m, 5H; 1,28, s, 6H; 1,39, m, 2H; 1,41, s, 9H; 1,70, m, 7H; 2,09, s, 3H; 2,55, s, 3H; 2,57, s, 3H; 2,61, m, 2H; 2,89, m, 2H; 3,10, m, 2H; 3,86, m, 1H; 4,04, m, 2H; 4,48, m, 4H; 4,82, m, NH; 5,07, ABc, *J* = 12,6 Hz, 1H; 5,16, ABc, *J* = 12,6 Hz, 1H; 6,18, d, *J* = 7,0 Hz, NH; 6,29, s a, NH; 6,48, s a, NH; 7,20, m, 4H; 7,31, m, 7H; 7,45, d, *J* = 9,1 Hz, 2H; 7,85, m, 2H; 7,95, m, 2H; 8,06, d, *J* = 8,8 Hz, NH. EM (EN + ve) *m/z* 1291 (70%) [M+Na]⁺; 1268 (100) [M+H]⁺.

Compuesto 1

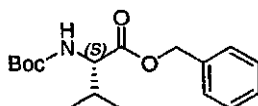


Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **1(ix)** (104 mg, 0,082 mmol) para producir el compuesto deseado 1 en forma de un sólido de color blanco (78 mg, 98%).

10 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,38, d, *J* = 6,2 Hz, 3H; 0,43, d, *J* = 6,2 Hz, 3H; 0,80, m, 9H; 1,07, m, 3H; 1,52, m, 10H; 2,69, m, 2H; 3,05, m, 2H; 3,82, m, 1H; 4,01, m, 2H; 4,35, m, 4H; 5,03, m, 2H; 6,94, m, 2H; 7,06, m, 2H; 7,21, m, 7H; 7,34, d, *J* = 9,1 Hz, 1H; 7,42, d, *J* = 9,1 Hz, 1H; 7,85, m, 4H. EM (EN + ve) *m/z* 902 (10%) [M+H]⁺; 452 (100) [M+H]²⁺.

15 Síntesis del Compuesto 2

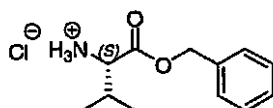
2(i)



20 A BOC-(L)-val-OH (100 mg, 0,48 mmol) y carbonato potásico (160 mg, 1,16 mmol) en acetona (10 ml) se le añadió bromuro de bencilo (0,1 ml, 0,84 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche antes de enfriarse, filtrarse y evaporarse a sequedad. Después, el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, usando inicialmente 1:1 de hexano/DCM para retirar bromuro de bencilo, después DCM para producir el producto **2(i)** en forma de un aceite incoloro (110 mg, 75%). *F_r* = 0,38 (DCM) tinción con un baño de Mo.

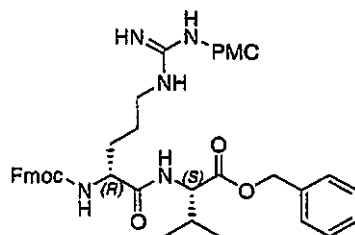
25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,84, d, *J* = 7,0 Hz, 3H; 0,93, d, *J* = 7,0 Hz, 3H; 1,43, s, 9H; 2,14, m, 1H; 4,27, dd, *J*₁ = 9,1 Hz, *J*₂ = 4,7 Hz, 1H; 5,05, d oscurecido, NH; 5,07, ABc, *J* = 12,3 Hz, 1H; 5,20, ABc, *J* = 12,3 Hz, 1H; 7,34, m, 5H. EM (EN + ve) *m/z* 308 (60%) [M+H]⁺; 208 (100) [M+H-Boc]⁺.

30 2(ii)



Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3 usando **2(i)** (105 mg, 0,34 mmol) para dar el producto **2(ii)** en forma de un sólido de color blanquecino (65 mg, 92%).

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,06, m, 6H; 2,44, m, 1H; 4,09, m, 1H; 5,13, ABc, *J* = 12,0 Hz, 1H; 5,26, ABc, *J* = 12,0 Hz, 1H; 7,32, m, 5H; 8,51, s a, NH₃⁺.

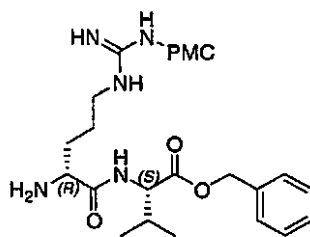
2(iii)

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1 usando **2(ii)** (136 mg, 0,800 mmol) y Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH (530 mg, 0,800 mmol) para producir el producto deseado **2(iii)** en forma de un sólido de color blanquecino (659 mg, 97%). $R_f = 0,40$ (MeOH al 5%/DCM).

5

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,79, d, $J = 7,0$ Hz, 3H; 0,83, d, $J = 7,0$ Hz, 3H; 1,23, s, 6H; 1,60, m, 2H; 1,68, m, 3H; 1,87, m, 1H; 2,04, s, 3H; 2,11, m, 1H; 2,52, m, 2H; 2,53, s, 3H; 2,56, s, 3H; 3,20, m, 2H; 4,05, m, 1H; 4,25, m, 3H; 4,45, dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz, 1H; 5,00, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,10, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 6,27, m, NH; 7,21, m, 2H; 7,26, m, 5H; 7,31, m, 2H; 7,50, d, $J = 7,3$ Hz, 2H; 7,69, d, $J = 7,6$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 852 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

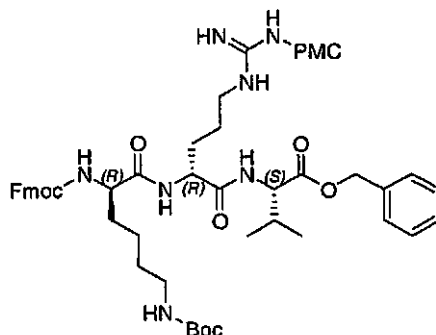
10

2(iv)

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 2, usando **2(iii)** (604 mg, 0,709 mmol) para producir el producto deseado **2(iv)** en forma de un aceite incoloro (361 mg, 81%). $F_r =$ medición inicial (MeOH al 5%/DCM).

15

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,85, d, $J = 7,0$ Hz, 3H; 0,88, d, $J = 7,0$ Hz, 3H; 1,28, s, 6H; 1,53, m, 3H; 1,77, m, 3H/NH $_2$; 2,08, s, 3H; 2,17, m, 1H; 2,53, s, 3H; 2,55, s, 3H; 2,59, m, 2H; 3,13, m, 2H; 3,38, m, 1H; 4,40, dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 5,3$ Hz, 1H; 5,15, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,15, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 6,38, s a, NH; 7,30, m, 5H; 7,87, d, $J = 8,5$ Hz, NH. EM (EN + ve) m/z 630 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2(v)

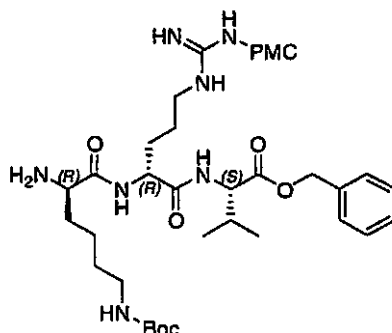
20

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **2(iv)** (350 mg, 0,556 mmol) y Fmoc-(D)-lys(Boc)-OH (260 mg, 0,555 mmol) para producir el producto deseado **2(v)** en forma de un sólido de color blanquecino (592 mg, 99%). $F_r = 0,25$ (MeOH al 5%/DCM).

25

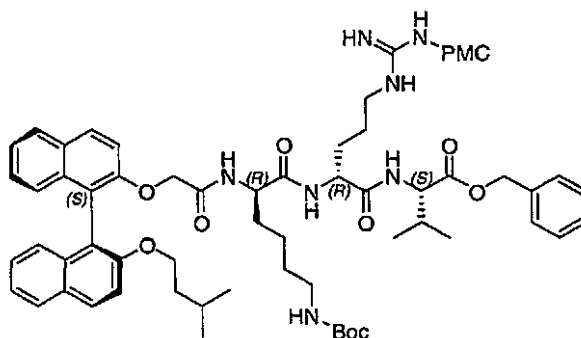
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,87, m, 6H; 1,21, s, 3H; 1,22, s, 3H; 1,41, m, 13H; 1,67, m, 4H; 1,75, m, 3H; 1,88, m, 1H; 2,05, s, 3H; 2,18, m, 1H; 2,52, m, 2H; 2,54, s, 3H; 2,57, s, 3H; 3,03, m, 2H; 3,19, m, 2H; 4,01, m, 1H; 4,28, m, 3H; 4,52, m, 1H; 4,61, m, 1H; 4,98, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,04, m, NH; 5,12, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 6,48, m a, NH; 7,27, m, 7H; 7,33, m, 2H; 7,45, d, $J = 8,2$ Hz, NH; 7,55, m, 2H; 7,70, d, $J = 7,0$ Hz, 2H; 7,89, m, NH. EM (EN + ve) m/z 1080 (20%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 559,8 (100) $[\text{M}+\text{H}+\text{K}]^{2+}$.

30

2(vi)

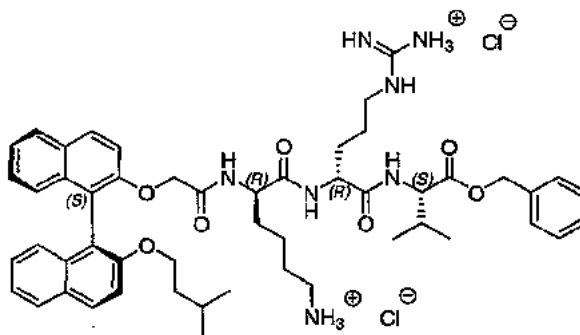
Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 2, usando **2(v)** (350 mg, 0,324 mmol) para producir el producto deseado **2(vi)** en forma de un sólido de color blanquecino (204 mg, 79%). F_r = medición inicial (MeOH al 5%/DCM).

5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,82, δ , $J = 6,7$ Hz, 3H; 0,86, d, $J = 6,7$ Hz, 3H; 1,27, s, 6H; 1,30, m, 4H; 1,38, s, 9H; 1,52, m, 2H; 1,69, m, 2H; 1,76, dist. t, 2H; 1,85, m, 2H; 2,07, s, 3H; 2,12, m, 1H; 2,52, s, 3H; 2,54, s, 3H; 2,58, m, 2H; 3,01, m, 2H; 3,18, m, 2H; 3,30, m, 1H; 4,46, m, 1H; 4,61, m, NH; 5,02, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,12, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 6,40, s a, NH; 7,28, m, 5H; 7,52, d, $J = 8,5$ Hz, NH; 7,99, d, $J = 7,0$ Hz, NH. EM (EN + ve) m/z 858 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2(vii)

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **1(ii)** (92 mg, 0,222 mmol) y **2(vi)** (190 mg, 0,222 mmol) para producir el producto **2(vii)** en forma de un sólido de color blanco (180 mg, 65%). $F_r = 0,11$ (MeOH al 5%/DCM).

15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,48, d, $J = 6,4$ Hz, 3H; 0,53, d, $J = 6,4$ Hz, 3H; 0,82, m, 2H; 0,87, t, $J = 7,0$ Hz, 6H; 1,18, m, 6H; 1,28, s, 6H; 1,41, s, 9H; 1,60, m, 1H; 1,76, dist. t, 2H; 1,85, m, 1H; 2,08, s, 3H; 2,20, m, 1H; 2,54, s, 3H; 2,56, s, 3H; 2,58, m, 2H; 2,89, m, 2H; 3,14, m, 2H; 3,87, m, 1H; 4,06, m, 2H; 4,45, m, 4H; 4,82, m, NH; 5,08, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,19, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 6,22, m, NH; 7,13, m, 2H; 7,25, m, 2H; 7,35, m, 8H; 7,46, d, $J = 9,1$ Hz, 1H; 7,83, d, $J = 7,6$ Hz, 1H; 7,85, d, $J = 7,9$ Hz, 1H; 7,93, d, $J = 8,8$ Hz, 1H; 7,94, d, $J = 9,1$ Hz, 1H. EM (EN + ve) m/z 1255 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

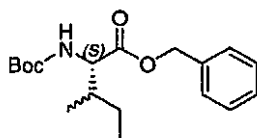
Compuesto 2

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **2(vii)** (100 mg, 0,080 mmol) para producir el producto **2** en forma de un sólido de color blanco (49 mg, 64%).

5 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,51, d, *J* = 6,5 Hz, 3H; 0,56, d, *J* = 6,5 Hz, 3H; 0,92, d, *J* = 6,7 Hz, 6H; 0,94, m, 1H; 1,18, m, 3H; 1,61, m, 6H; 2,18, m, 1H; 2,79, m, 2H; 3,16, m, 2H; 3,94, m, 1H; 4,10, m, 2H; 4,48, m, 4H; 5,13, ABc, *J* = 12,3 Hz, 1H; 5,20, ABc, *J* = 12,3 Hz, 1H; 7,06, m, 2H; 7,20, dist. t, 2H; 7,35, m, 7H; 7,46, d, *J* = 8,8 Hz, 1H; 7,55, d, *J* = 9,1 Hz, 1H; 7,89, d, *J* = 7,9 Hz, 1H; 7,91, d, *J* = 8,2 Hz, 1H; 8,00, d, *J* = 9,1 Hz, 2H. EM (EN + ve) *m/z* 888 (10%) [M+H]⁺; 445 (100) [M+2H]²⁺.

10 **Síntesis del Compuesto 3**

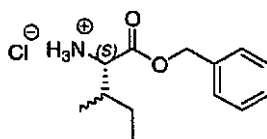
3(i)



15 A BOC-(L)-Ile-OH (200 mg, 0,86 mmol) y carbonato potásico (300 mg, 2,16 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió bromuro de bencilo (0,2 ml, 1,72 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche antes de enfriarse, filtrarse y evaporarse a sequedad. El resto resultante se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, eluyendo en primer lugar con 1:1 de hexano/DCM para retirar bromuro de bencilo, después con DCM. El producto **3(i)** se aisló en forma de un aceite incoloro (253 mg, 91%). *F_r* = 0,28 (DCM) usando tinte de Mo.

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,88, m, 6H; 1,12, m, 1H; 1,38, m, 1H; 1,43, s, 9H; 1,86, m, 1H; 4,31, m, 1H; 5,05, m, NH; 5,10, ABc, *J* = 12,3 Hz, 1H; 5,20, ABc, *J* = 12,3 Hz, 1H; 7,33, m, 5H.

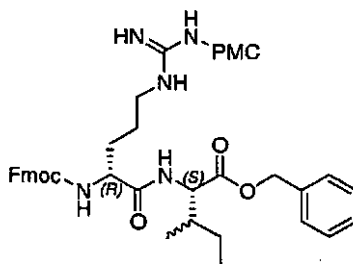
3(ii)



25 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **3(i)** (115 mg, 0,358 mmol) para producir el producto deseado **3(ii)** en forma de una sal clorhidrato sólida de color blanquecino (80 mg, 87%).

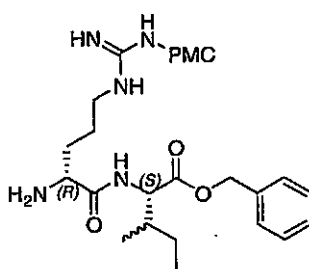
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,90, t, *J* = 7,1 Hz, 3H; 1,03, d, *J* = 6,8 Hz, 3H; 1,43, m, 2H; 2,16, m, 1H; 4,14, m, 1H; 5,13, ABc, *J* = 12,0 Hz, 1H; 5,26, ABc, *J* = 12,0 Hz, 1H; 7,33, m, 5H, 8,62, s a, NH₃⁺.

3(iii)



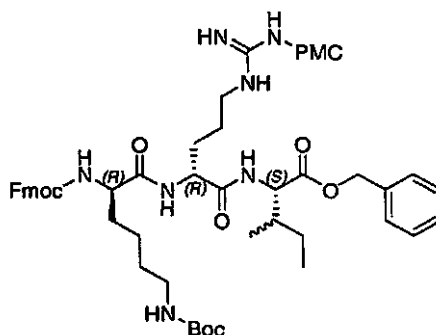
30 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1 usando **3(ii)** (173 mg, 0,778 mmol) y Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH (520 mg, 0,785 mmol) para producir el producto deseado **3(iii)** en forma de un sólido de color blanquecino (452 mg, 79%). *F_r* = 0,40 (MeOH al 5%/DCM).

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,75, m, 6H; 1,11, m, 1H; 1,23, s, 6H; 1,30, m, 1H; 1,60, m, 2H; 1,70, dist. t, 2H; 1,86, m, 2H; 1,99, m, 1H; 2,05, s, 3H; 2,50, m, 2H; 2,53, s, 3H; 2,56, s, 3H; 3,20, m, 2H; 4,06, dist. t, 1H; 4,25, m, 3H; 4,50, dd, *J*₁ = 8,3 Hz, *J*₂ = 5,3 Hz, 1H; 5,01, ABc, *J* = 12,0 Hz, 1H; 5,12, ABc, *J* = 12,3 Hz, 1H; 6,13, s a, NH; 6,27, s, NH; 7,19, dist. t, 2H; 7,26, m, 5H; 7,33, dist. t, 2H; 7,51, d, *J* = 7,5 Hz, 2H; 7,6, dist. t, NH; 7,70, d, *J* = 7,8 Hz, 2H. EM (EN + ve) *m/z* 866 (100%) [M+H]⁺.

3(iv)

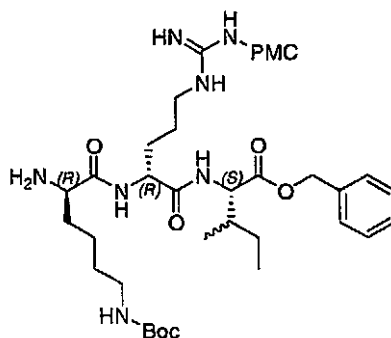
Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 2, usando **3(iii)** (540 mg, 0,623 mmol) para producir el producto deseado **3(iv)** en forma de un sólido de color blanco (338 mg, 84%). R_f = medición inicial (MeOH al 5%/DCM).

5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,85, m, 6H; 1,13, m, 1H; 1,28, s, 6H; 1,34, m, 1H; 1,54, m, 3H; 1,66, m, 1H; 1,77, dist. t, 2H; 1,90, m, 1H; 2,08, s, 3H; 2,54, s, 3H; 2,56, s, 3H; 2,60, dist. t, 2H; 3,13, m, 2H; 3,37, m, 1H; 4,45, dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 5,3$ Hz, 1H; 5,04, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,16, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 6,31, s a, NH; 6,38, s a, NH; 7,30, m, 5H; 7,87, d, $J = 8,5$ Hz, NH. EM (EN + ve) m/z 644 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3(v)

10 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **3(iv)** (300 mg, 0,466 mmol) y Fmoc-(D)-lys(BOC)-OH (218 mg, 0,465 mmol) para producir el producto deseado **3(v)** en forma de un sólido de color blanquecino (388 mg, 76%). $F_r = 0,25$ (MeOH al 5%/DCM).

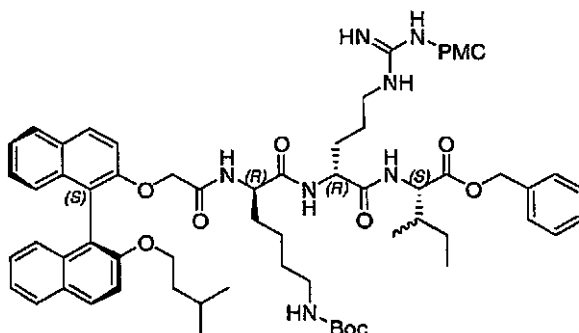
15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,83, m, 6H; 1,16, m, 1H; 1,21, s, 3H; 1,22, s, 3H; 1,38, m, 4H; 1,40, s, 9H; 1,67, m, 8H; 1,92, m, 2H; 2,04, s, 3H; 2,52, m, 2H; 2,53, s, 3H; 2,56, s, 3H; 3,03, m, 2H; 3,18, m, 2H; 4,01, dist. t, 1H; 4,26, m, 3H; 4,54, m, 2H; 4,95, m, NH; 4,98, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,13, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 6,20, s a, NH; 6,41, s a, NH; 7,27, m, 9H; 7,54, m, 2H; 7,70, d, $J = 7,3$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 1116 (80%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 1094 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3(vi)

20 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 2, usando **3(v)** (388 mg, 0,355 mmol) para producir el producto deseado **3(vi)** en forma de un sólido de color blanquecino (268 mg, 87%). F_r = medición inicial (MeOH al 5%/DCM).

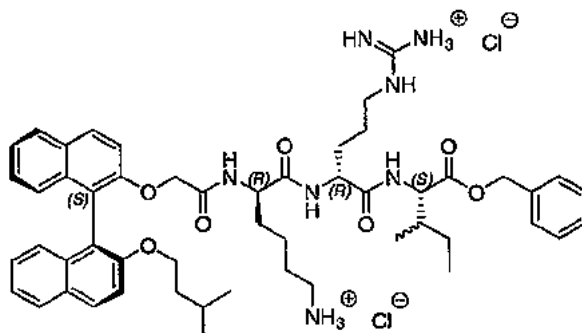
25 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,82, m, 6H; 1,15, m, 1H; 1,26, s, 6H; 1,31, m, 2H; 1,37, m, 2H; 1,38, s, 9H; 1,51, m, 2H; 1,71, m, 6H; 1,86, m, 2H; 2,07, s, 3H; 2,52, s, 3H; 2,54, s, 3H; 2,59, m, 2H; 3,02, m, 2H; 3,18, m, 2H; 3,30, m, 1H; 4,51, m, 1H; 4,58, m, 1H; 4,93, m, NH; 5,01, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,13, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 6,39, s a, NH;

7,28, m, 5H; 7,49, d, $J = 8,5$ Hz, NH; 7,98, d, $J = 7,9$ Hz, NH. EM (EN + ve) m/z 872 (100%) $[M+H]^+$.

3(vii)

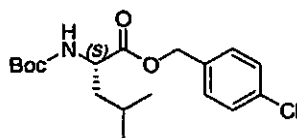
5 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **1(ii)** (119 mg, 0,287 mmol) y **3(vi)** (250 mg, 0,287 mmol) para producir el producto **3(vii)** en forma de un sólido de color blanco (171 mg, 47%). $F_r = 0,07$ (MeOH al 5%/DCM).

10 RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,48, d, $J = 6,4$ Hz, 3H; 0,53, d, $J = 6,4$ Hz, 3H; 0,87, m, 7H; 0,96, m, 1H; 1,20, m, 11H; 1,27, s, 6H; 1,41, s, 9H; 1,59, m, 1H; 1,75, m, 2H; 1,84, m, 1H; 1,92, m, 1H; 2,08, s, 3H; 2,54, s, 3H; 2,56, s, 3H; 2,57, m, 2H; 2,88, m, 2H; 3,11, m, 2H; 3,87, m, 1H; 4,09, m, 2H; 4,49, m, 4H; 5,07, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,19, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 6,24, s a, NH; 7,31, m, 12H; 7,44, d, $J = 9,1$ Hz, 1H; 7,84, m, 2H; 7,92, m, 2H. EM (EN + ve) m/z 1269 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 3

15 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **3(vii)** (170 mg, 0,134 mmol) para producir el producto 3 en forma de un sólido de color blanco (127 mg, 97%).

20 RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 0,48, d, $J = 6,2$ Hz, 3H; 0,53, d, $J = 6,2$ Hz, 3H; 0,87, m, 7H; 0,96, m, 1H; 1,17, m, 5H; 1,57, m, 8H; 1,79, m, 1H; 1,91, m, 1H; 2,81, m, 2H; 3,16, m, 2H; 3,92, m, 1H; 4,10, m, 1H; 4,19, m, 1H; 4,43, m, 4H; 5,10, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,19, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 7,05, m, 2H; 7,16, m, 2H; 7,33, m, 7H; 7,43, d, $J = 9,1$ Hz, 1H; 7,53, d, $J = 9,1$ Hz, 1H; 7,85, m, 2H; 7,99, m, 2H. EM (EN + ve) m/z 902 (10%) $[M+H]^+$; 452,0 (100) $[M+2H]^{2+}$.

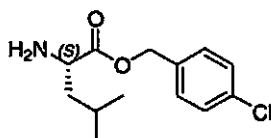
Síntesis del Compuesto 4**4(i)**

25 A BOC(L)-Leu-OH (250 mg, 1,08 mmol) y carbonato potásico (747 mg, 5,40 mmol) en acetona (50 ml) se le añadió bromuro 4-clorobencilo (333 mg, 1,62 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche antes de enfriarse, filtrarse y evaporarse a sequedad. El resto resultante se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con 1:4 de hexano/DCM para retirar el primer lugar bromuro de 4-clorobencilo, después con

30

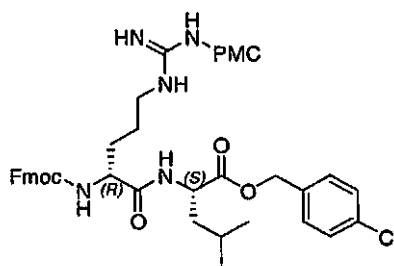
DCM para producir el producto **4(i)** en forma de un aceite incoloro (366 mg, 95%). $F_r = 0,55$ (DCM) usando un baño de Mo.

5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,89, d, $J = 6,4$ Hz, 3H; 0,90, d, $J = 6,4$ Hz, 3H; 1,41, s, 9H; 1,48, m, 2H; 1,64, m, 1H; 4,31, m, 1H; 4,95, d, $J = 8,2$ Hz, NH; 5,06, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,13, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 7,25, ABc, $J = 8,4$ Hz, 2H; 7,30, ABc, $J = 8,2$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 356 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4(ii)

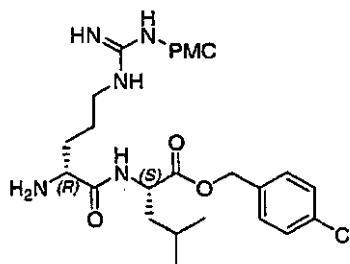
10 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 4, usando **4(i)** (366 mg, 1,03 mmol) para producir el producto deseado **4(ii)** en forma de un aceite incoloro (235 mg, 89%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,88, d, $J = 6,4$ Hz, 3H; 0,91, d, $J = 6,4$ Hz, 3H; 1,43, m, 1H; 1,55, m, 1H; 1,56, m, NH_2 ; 1,74, m, 1H; 3,48, m, 1H; 5,09, s, 2H; 7,27, ABc, $J = 8,5$ Hz, 2H; 7,32, ABc, $J = 8,5$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 256 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4(iii)

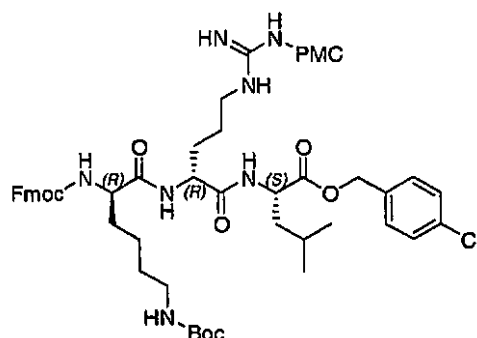
15 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1 usando **4(ii)** (235 mg, 0,919 mmol) y Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH (609 mg, 0,919 mmol) para producir el producto deseado **4(iii)** en forma de un sólido de color blanquecino (806 mg, 97%).

20 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,79, d dist., 6H; 1,28, s, 6H; 1,65, m, 8H; 1,89, m, 1H; 2,03, s, 3H; 2,49, m, 2H; 2,53, s, 3H; 2,56, s, 3H; 3,23, m, 2H; 4,03, m, 1H; 4,28, m, 3H; 4,51, m, 1H; 4,96, ABc, $J = 12,2$ Hz, 1H; 5,02, ABc, $J = 12,2$ Hz, 1H; 6,42, s a, NH; 7,19, m, 6H; 7,31, dist. t, 2H; 7,49, d dist., 2H; 7,54, d, $J = 7,8$ Hz, NH; 7,68, ABc, $J = 7,8$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 900 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4(iv)

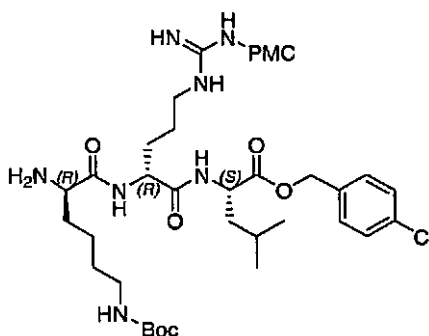
25 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 2, usando **4(iii)** (798 mg, 0,887 mmol) para producir el producto deseado **4(iv)** en forma de un sólido de color blanquecino (532 mg, 88%).

30 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,76, d, $J = 6,1$ Hz, 3H; 0,88, d, $J = 6,1$ Hz, 3H; 1,28, s, 6H; 1,57, m, 5H/ NH_2 ; 1,77, m, 3H; 2,02, m, 1H; 2,08, s, 3H; 2,53, s, 3H; 2,55, s, 3H; 2,59, m, 2H; 3,15, m, 2H; 3,41, m, 1H; 4,49, m, 1H; 5,01, ABc, $J = 12,2$ Hz, 1H; 5,07, ABc, $J = 12,2$ Hz, 1H; 6,45, s a, NH; 7,22, ABc, $J = 8,5$ Hz, 2H; 7,26, ABc, $J = 8,5$ Hz, 2H; 7,83, d, $J = 7,9$ Hz, NH. EM (EN + ve) m/z 678 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4(v)

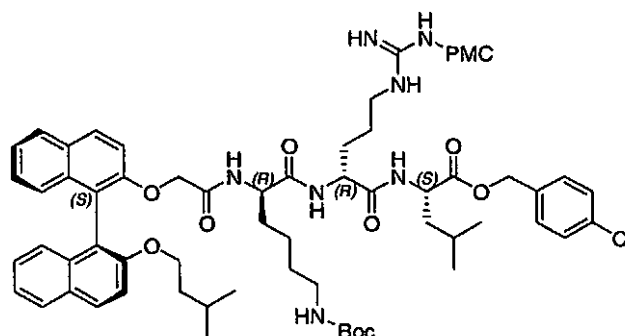
Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **4(iv)** (519 mg, 0,765 mmol) y Fmoc-(D)-lys(BOC)-OH (359 mg, 0,766 mmol) para producir el producto deseado **4(v)** en forma de un sólido de color blanquecino (785 mg, 91%).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,82 d, *J* = 5,5 Hz, 3H; 0,84, d, *J* = 5,9 Hz, 3H; 1,19, s a, 6H; 1,39, s, 9H; 1,63, m, 14H; 2,02, s, 3H; 2,05, m, 1H; 2,51, m, 2H; 2,52, s, 3H; 2,55, s, 3H; 3,02, m, 2H; 3,19, m, 2H; 3,94, m, 1H; 4,14, m, 3H; 4,53, m, 2H; 4,95, m, 2H/NH; 6,47, m a, NH; 7,19, m, 4H; 7,32, m, 2H; 7,54, m, 4H; 7,69, m, 2H. EM (EN + ve) *m/z* 1128 (100%) [M+H]⁺.

4(vi)

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 2, usando **4(v)** (330 mg, 0,292 mmol) para producir el producto deseado **4(vi)** en forma de un sólido de color blanquecino (236 mg, 89%).

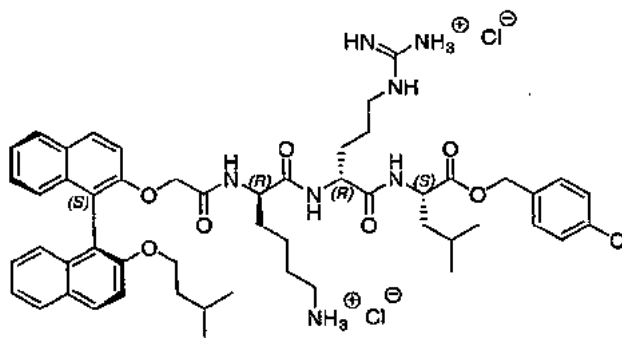
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,85, d, *J* = 5,9 Hz, 3H; 0,87, d, *J* = 5,9 Hz, 3H; 1,29, s, 6H; 1,48, s, 9H; 1,57, m, 14H/NH₂; 2,09, s, 3H; 2,13, m, 1H; 2,54, s, 3H; 2,56, s, 3H; 2,60, m, 2H; 3,04, m, 2H; 3,22, m, 2H; 3,35, m, 1H; 4,52, m, 1H; 4,59, m, 1H; 4,98, m, NH; 5,02, ABc, *J* = 12,2 Hz, 1H; 5,07, ABc, *J* = 12,2 Hz, 1H; 6,45, s a, NH; 7,23, ABc, *J* = 8,5 Hz, 2H; 7,28, ABc, *J* = 8,5 Hz, 2H; 7,71, m, NH; 8,00, m, NH. EM (EN + ve) *m/z* 906 (100%) [M+H]⁺.

4(vii)

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **1(ii)** (105 mg, 0,254 mmol) y **4(vi)** (230 mg, 0,254 mmol) para producir el producto **4(vii)** en forma de un sólido de color blanco (144 mg, 44%).

5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,46, d, *J* = 5,3 Hz, 3H; 0,52, d, *J* = 5,3 Hz, 3H; 0,79, m, 2H; 0,87, d, *J* = 5,9 Hz, 3H; 0,89, d, *J* = 5,9 Hz, 3H; 0,94, m, 1H; 1,19, m, 6H; 1,28, s, 6H; 1,29, m, 2H; 1,41, s, 9H; 1,64, m, 4H; 1,76, m, 2H; 1,84, m, 1H; 2,09, s, 3H; 2,54, s, 3H; 2,56, s, 3H; 2,58, m, 2H; 2,90, m, 2H; 3,15, m, 2H; 3,87, m, 1H; 4,04, m, 2H; 4,41, m, 2H; 4,45, m, 3H; 4,82, m, NH; 5,04, ABc, *J* = 12,2 Hz, 1H; 5,11, ABc, *J* = 12,2 Hz, 1H; 6,19, d, *J* = 6,8 Hz, NH; 6,29, s a, NH; 7,26, m, 11H; 7,44, d, *J* = 9,1 Hz, 1H; 7,83, d, *J* = 8,3 Hz, 1H; 7,85, d, *J* = 8,3 Hz, 1H; 7,93, d, *J* = 9,0 Hz, 1H; 7,94, d, *J* = 8,9 Hz, 1H. EM (EN + ve) *m/z* 1302 (60%) [M+H]⁺; 602 (100) [M+2H-BOC]²⁺.

Compuesto 4

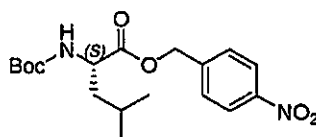


10 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **4(vii)** (140 mg, 0,107 mmol) para producir el producto deseado **4** en forma de un sólido de color blanco (101 mg, 93%).

15 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 0,40, d, *J* = 6,3 Hz, 3H; 0,45, d, *J* = 6,3 Hz, 3H; 0,78, d, *J* = 4,8 Hz, 3H; 0,83, d, *J* = 4,8 Hz, 3H; 0,84, m, 2H; 1,05, m, 2H; 1,13, m, 2H; 1,53, m, 9H; 1,72, m, 1H; 2,70, m, 2H; 3,06, m, 2H; 3,84, m, 1H; 4,03, m, 2H; 4,36, m, 4H; 5,02, s, 2H; 7,06, dist. t, 2H; 7,18, m, 2H; 7,33, m, 6H; 7,45, d, *J* = 9,3 Hz, 1H; 7,54, d, *J* = 8,8 Hz, 1H; 7,88, d, *J* = 7,8 Hz, 1H; 7,91, d, *J* = 8,3 Hz, 1H; 8,00, dist. t, 2H. EM (EN + ve) *m/z* 936 (15%) [M+H]⁺; 469 (100) [M+2H]²⁺.

Síntesis del Compuesto 5

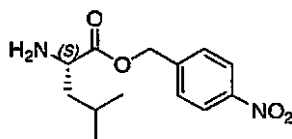
5(i)



20 A BOC(L)-Leu-OH (250 mg, 1,08 mmol) y carbonato potásico (747 mg, 5,40 mmol) en acetona (50 ml) se le añadió bromuro de 4-nitrobencilo (350 mg, 1,62 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche antes de enfriarse, filtrarse y evaporarse a sequedad. El resto resultante se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con 1:4 de hexano/DCM para retirar en primer lugar bromuro de 4-nitrobencilo, después con DCM para producir el producto **5(i)** en forma de un aceite incoloro.

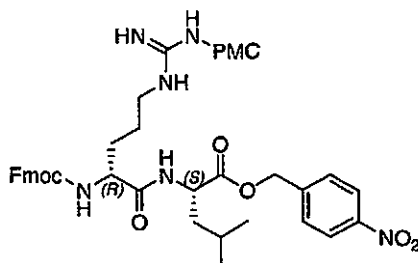
30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,95, d, *J* = 6,8 Hz, 6H; 1,44, s, 9H; 1,53, m, 1H; 1,63, m, 1H; 1,71, m, 1H; 4,38, m, 1H; 4,99, d, *J* = 8,3 Hz, NH; 5,27, s, 2H; 7,53, ABc, *J* = 8,3 Hz, 2H; 8,22, ABc, *J* = 8,3 Hz, 2H. EM (EI) *m/z* 265 (100%) [M-BOC]⁺.

5(ii)



35 A **5(i)** (215 mg, 0,59 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la solución se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con una solución sat. de bicarbonato sódico hasta que los lavados fueron básicos. Después, la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad para producir el producto deseado **5(ii)** en forma de un sólido de color blanco (131 mg, 84%).

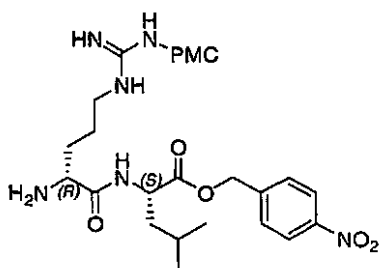
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,93, d, $J = 8,8$ Hz, 3H; 0,95, d, $J = 8,8$ Hz, 3H; 1,50, m, 1H; 1,62, m, 1H; 1,54, m, 1H; 1,79, m, 1H; 2,37, s a, NH_2 ; 3,61, m, 1H; 5,26, s, 2H; 7,54, ABC, $J = 8,8$ Hz, 2H; 8,22, ABC, $J = 8,8$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 267 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5(iii)

5

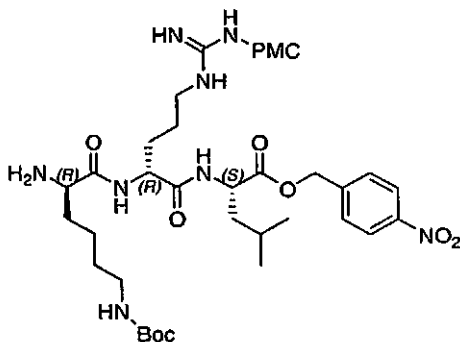
Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1 usando **5(ii)** (130 mg, 0,488 mmol) y Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH (323 mg, 0,488 mmol) para producir el producto deseado **5(iii)** en forma de un sólido de color blanco (414 mg, 93%).

10 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,83, s a, 6H; 1,21, s, 6H; 1,61, m, 4H; 1,66, m, 3H; 1,75, m, 2H; 2,03, s, 3H; 2,49, m, 2H; 2,53, s, 3H; 2,57, s, 3H; 3,23, m, 2H; 4,01, m, 1H; 4,23, m, 2H; 4,36, m, 1H; 4,56, m, 1H; 5,09, s, 2H; 6,45, s a, NH; 7,17, m, 2H; 7,29, m, 5H (inc. NH); 7,48, ABc, $J = 8,8$ Hz, 2H; 7,66, m, 2H; 7,70, m, NH; 8,04, ABc, $J = 8,8$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 911 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5(iv)

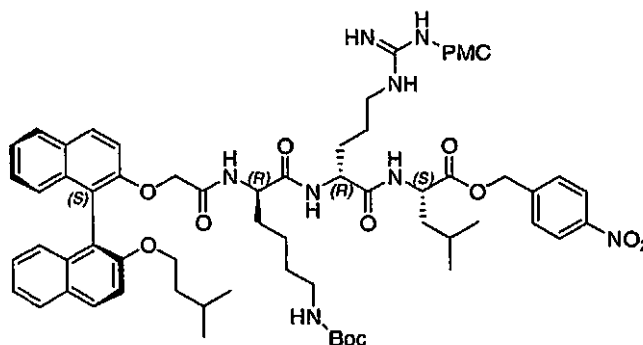
15 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 2, usando **5(iii)** (400 mg, 0,439 mmol) para producir el producto deseado **5(iv)** en forma de un sólido de color blanquecino (210 mg, 69%).

20 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,90, d dist., 6H; 1,28, s, 6H; 1,57, m, 4H; 1,65, m, 2H; 1,78, m, 3H; 2,07, s, 3H; 2,52, s, 3H; 2,54, s, 3H; 2,59, m, 2H; 3,17, m, 2H; 3,49, m, 1H; 4,53, m, 1H; 5,20, s, 2H; 6,45, s a, NH; 7,47, ABc, $J = 8,3$ Hz, 2H; 7,90, d, $J = 5,4$ Hz, NH. 8,22, ABc, $J = 8,3$ Hz, 2H. RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 12,0, 17,3, 18,4, 21,2, 21,5, 22,6, 22,9, 24,8, 25,2, 26,6, 31,6, 32,6, 40,2, 50,7, 54,0, 65,2, 73,5, 117,9, 123,6, 123,9, 128,2, 133,1, 134,6, 135,2, 142,7, 147,5, 153,5, 156,3, 172,4, 175,3. EM (EN + ve) m/z 689 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5(vi)

25 El precursor protegido con Fmoc para este compuesto se preparó mediante el Protocolo 4, usando **5(iv)** (200 mg, 0,290 mmol) y Fmoc-(D)-lys(Boc)-OH (136 mg, 0,290 mmol) para producir el derivado protegido con Fmoc **5(v)** en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto desprotegido deseado se preparó mediante el Protocolo 2, para producir el producto **5(vi)** en forma de un sólido de color blanquecino (201 mg, 76%).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,87, d, $J = 5,8$ Hz, 3H; 0,90, d, $J = 5,8$ Hz, 3H; 1,29, s, 6H; 1,40, s, 9H; 1,60, m, 15H; 2,08, s, 3H; 2,54, s, 3H; 2,56, s, 3H; 2,60, m, 2H; 3,04, m, 2H; 3,23, m, 2H; 3,51, m, 1H; 4,58, m, 2H; 4,93, m, NH; 5,19, s, 2H; 6,44, s a, NH; 7,48, ABc, $J = 8,8$ Hz, 2H; 7,77, m, NH; 8,01, m, NH; 8,16, ABc, $J = 8,8$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 917 (10%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 431,5 (100) $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$.

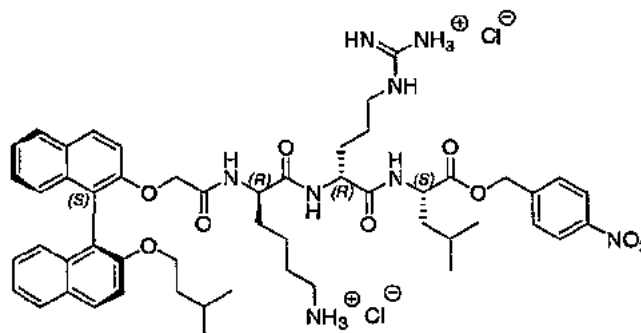
5(vii)

5

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **1(ii)** (91 mg, 0,022 mmol) y **5(vi)** (190 mg, 0,021 mmol) para producir el producto **5(vii)** en forma de un sólido de color blanco (194 mg, 71%).

10 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,46, d, $J = 6,3$ Hz, 3H; 0,51, d, $J = 6,3$ Hz, 3H; 0,89, d, $J = 5,8$ Hz, 3H; 0,90, m, 2H; 0,92, d, $J = 5,8$ Hz, 3H; 1,25, m, 4H; 1,26, s, 6H; 1,40, s, 9H; 1,56, m, 10H; 1,83, m, 1H; 2,07, s, 3H; 2,53, s, 3H; 2,56, s, 3H; 2,58, m, 2H; 2,90, m, 2H; 3,15, m, 2H; 3,93, m, 3H; 4,51, m, 4H; 5,22, s, 2H; 6,20, d, $J = 7,0$ Hz, NH; 6,29, s a, NH; 7,04, d, $J = 7,3$ Hz, 1H; 7,06, d, $J = 8,3$ Hz, 1H; 7,17, m, 2H; 7,31, t, $J = 7,3$ Hz, 2H; 7,45, d, $J = 9,3$ Hz, 1H; 7,53, d, $J = 9,3$ Hz, 1H; 7,58, ABc, $J = 8,8$ Hz, 2H; 7,87, d, $J = 8,3$ Hz, 1H; 7,89, d, $J = 8,3$ Hz, 1H; 7,99, d, $J = 8,8$ Hz, 1H; 8,00, d, $J = 9,3$ Hz, 1H; 8,19, ABc, $J = 8,8$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 1313 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

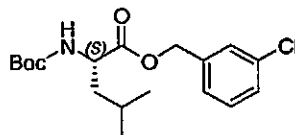
Compuesto 5

20

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **5(vii)** (194 mg, 0,015 mmol) para producir un producto impuro. El Protocolo 3 se repitió en 130 mg de este producto para producir el producto deseado 5 en forma de un sólido de color blanquecino (110 mg, 84%).

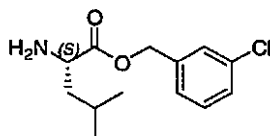
25

RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 0,38, d, $J = 6,4$ Hz, 3H; 0,44, d, $J = 6,4$ Hz, 3H; 0,80, d, $J = 5,5$ Hz, 3H; 0,85, d, $J = 5,5$ Hz, 3H; 0,90, m, 2H; 1,10, m, 4H; 1,56, m, 9H; 1,74, m, 1H; 2,70, m, 2H; 3,06, m, 2H; 3,83, m, 1H; 4,02, m, 2H; 4,27, m, 1H; 4,36, ABc, $J = 14,5$ Hz, 1H; 4,40, m, 1H; 4,46, ABc, $J = 14,5$ Hz, 1H; 5,26, s, 2H; 7,04, d, $J = 7,3$ Hz, 1H; 7,06, d, $J = 8,3$ Hz, 1H; 7,17, m, 2H; 7,31, t, $J = 7,3$ Hz, 2H; 7,45, d, $J = 9,3$ Hz, 1H; 7,53, d, $J = 9,3$ Hz, 1H; 7,58, ABc, $J = 8,8$ Hz, 2H; 7,87, d, $J = 8,3$ Hz, 1H; 7,89, d, $J = 8,3$ Hz, 1H; 7,99, d, $J = 8,8$ Hz, 1H; 8,00, d, $J = 9,3$ Hz, 1H; 8,19, ABc, $J = 8,8$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 947 (10%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 474,5 (100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

Síntesis del Compuesto 6**6(i)**

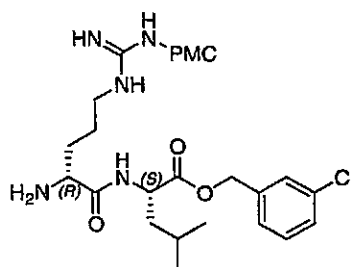
5 A BOC-(L)-leu-OH (250 mg, 1,08 mmol) y carbonato potásico (1,00 g, 7,24 mmol) en acetona (25 ml) se le añadió bromuro de 2-clorobencilo (0,16 ml, 1,22 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche antes de enfriarse, filtrarse y evaporarse a sequedad. El resto resultante se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5%/hexano para retirar en primer lugar bromuro de 2-clorobencilo, después con DCM para producir el producto **6(i)** en forma de un sólido de color blanco (370 mg, 96%).

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,92, d, *J* = 6,3 Hz, 3H; 0,93, d, *J* = 6,3 Hz, 3H; 1,43, s, 9H; 1,54, m, 1H; 1,68, m, 2H; 4,36, m, 1H; 5,08, m, NH; 5,13, m, 2H; 7,22, m, 1H; 7,27, m, 2H; 7,34, s, 1H. EM (EN + ve) *m/z* 357 (100%) [M+H]⁺; 257 (70) [M+H-BOC]⁺.

6(ii)

15 A **6(i)** (360 mg, 1,01 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la solución se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con una solución sat. de bicarbonato sódico hasta que los lavados fueron básicos. Después, la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad para producir el producto deseado **6(ii)** en forma de un aceite de color amarillo pálido (179 mg, 69%).

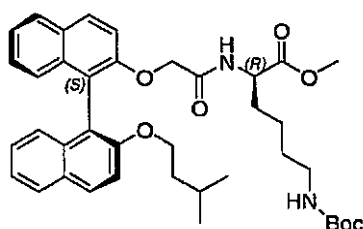
20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,85 d, *J* = 6,8 Hz, 3H; 0,87, d, *J* = 6,8 Hz, 3H; 1,41, m, 1H; 1,52, m, 1H; 1,71, m, 1H; 2,41, s a, NH₂; 3,50, m, 1H; 5,05, s, 2H; 7,18, m, 1H; 7,23, m, 2H; 7,28, s, 1H. EM (EN + ve) *m/z* 256,0 (100%) (M+H)⁺.

6(iv)

25 Este compuesto se preparó en dos etapas. La primera etapa mediante el Protocolo 1, usando **6(ii)** (170 mg, 0,67 mmol) y Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH (398 mg, 0,60 mmol) para producir el precursor protegido con Fmoc **6(iii)** en forma de un sólido espumoso de color blanco (529 mg, EM (EN + ve) *m/z* 900,0 (100%) [M+H]⁺). Después, el producto deseado se preparó mediante el Protocolo 2, usando el precursor **6(iii)** (230 mg, 0,26 mmol) para proporcionar el producto **6(iv)** en forma de un aceite incoloro (150 mg, 85% dos etapas).

30

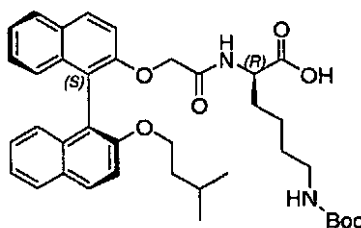
35 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,80, d, *J* = 6,4 Hz, 3H; 0,82, d, *J* = 6,4 Hz, 3H; 1,21, s, 6H; 1,51, m, 5H; 1,70, m, 3H; 2,01, s, 3H; 2,03, m, 1H; 2,46, s, 3H; 2,48, s, 3H; 2,52, m, 2H; 3,08, m, 2H; 3,36, m, 1H; 4,42, m, 1H; 4,95, ABc, *J* = 12,3 Hz, 1H; 5,01, ABc, *J* = 12,3 Hz, 1H; 6,32, s a, NH; 7,15, m, 4H; 7,76, d, *J* = 6,8 Hz, NH. EM (EN + ve) *m/z* 678,0 (100%) [M+H]⁺. HRMS para C₃₃H₄₈ClN₅O₆S, calculado 678,3092, encontrado 678,3094.

6(v)

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **1(ii)** (642 mg, 1,55 mmol) y (D)-lys(BOC)-OMe (400 mg, 1,54 mmol) para producir el compuesto deseado **6(v)** en forma de un sólido pegajoso de color blanco (898 mg, 89%).
 5 $F_r = 0,53$ (MeOH al 5%/DCM).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,54, d, $J = 6,4$ Hz, 3H; 0,58, d, $J = 6,4$ Hz, 3H; 0,78, m, 2H; 1,00, m, 1H; 1,22, m, 6H; 1,42, s, 9H; 2,91, m, 2H; 3,59, s, 3H; 3,95, m, 1H; 4,06, m, 1H; 4,29, m, 1H; 4,45, ABc, $J = 14,3$ Hz, 1H; 4,51, ABc, $J = 14,3$ Hz, 1H; 4,64, s a, NH; 6,15, d, $J = 8,5$ Hz, NH; 7,17, m, 4H; 7,30, m, 3H; 7,46, d, $J = 8,9$ Hz, 1H; 7,83, d, $J = 7,5$ Hz, 1H; 7,84, d, $J = 7,8$ Hz, 1H; 7,92, d, $J = 10,2$ Hz, 1H; 7,94, d, $J = 10,2$ Hz, 1H. EM (ES) m/z 657,1 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 557,1 (90) $[\text{M}+\text{H}-\text{BOC}]^+$.

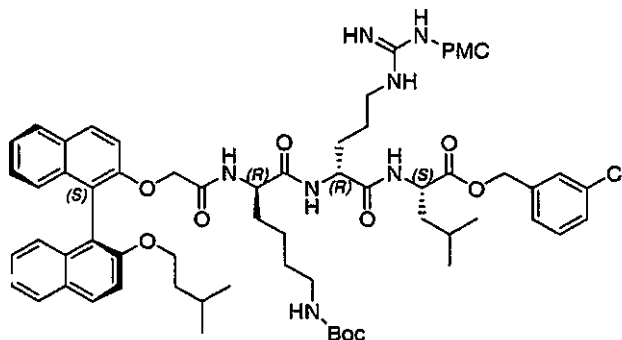
10

6(vi)

A una solución de **6(v)** (898 mg, 1,37 mmol) en THF (20 ml) se le añadió una solución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1260 mg, 30,1 mmol) en agua (10 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 1 h antes de añadir éter dietílico (20 ml) y la fase se separó. La capa acuosa se extrajo con una solución sat. de bicarbonato sódico, los extractos orgánicos se combinaron y después se acidificaron a pH -2-3 usando bisulfato potásico 1 M. Después, la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Se completó una TLC de las capas orgánicas inicial y final, y se mostró que el producto estaba en ambas capas. Como resultado, todas las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron a sequedad para producir el producto **6(vi)** en forma de un sólido espumoso de color blanco (854, 97%).
 15
 20

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,53, d, $J = 6,3$ Hz, 3H; 0,57, d, $J = 6,3$ Hz, 3H; 0,82, m, 2H; 1,24, m, 5H; 1,40, m, 2H (oscurecido por $\text{BOC}-\text{CH}_3$); 1,44, s, 9H; 2,92, m, 2H; 3,95, m, 1H; 4,05, m, 1H; 4,31, m, 1H; 4,49, ABc, $J = 14,6$ Hz, 1H; 4,57, ABc, $J = 14,6$ Hz, 1H; 4,60, s a, NH (oscurecido por ABc); 6,15, m, NH; 7,19, m, 4H; 7,32, m, 3H; 7,44, d, $J = 9,1$ Hz, 1H; 7,85, d, $J = 8,0$ Hz, 1H; 7,86, d, $J = 8,1$ Hz, 1H; 7,94, d, $J = 9,0$ Hz, 1H; 7,96, d, $J = 9,1$ Hz, 1H. EM (ES + ve) 643,1 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 543,1 (30) $[\text{M}+\text{H}-\text{BOC}]^+$.

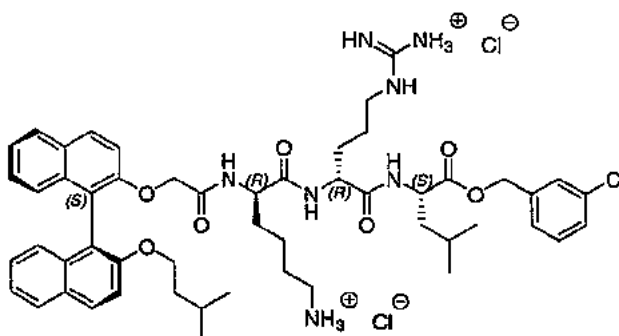
25

6(vii)

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **6(vi)** (122 mg, 0,186 mmol) y **6(iv)** (145 mg, 0,199 mmol) para producir **6(vii)** en forma de un sólido de color blanco (198 mg, 82%).
 30

5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,39, d, *J* = 6,5 Hz, 3H; 0,44, d, *J* = 6,5 Hz, 3H; 0,70, m, 2H; 0,80, d, *J* = 5,6 Hz, 3H; 0,82, d, *J* = 5,6 Hz, 3H; 0,89, m, 1H; 1,12, m, 6H; 1,19, s, 6H; 1,29, m, 2H; 1,33, s, 9H; 1,55, m, 4H; 1,68, m, 2H; 1,71, m, 1H; 2,00, s, 3H; 2,48, s, 3H; 2,48, s, 3H; 2,50, m, 2H; 2,82, m, 2H; 3,07, m, 2H; 3,79, m, 1H; 3,96, m, 2H; 4,33, m, 2H; 4,44, m, 3H; 4,73, m, NH; 4,97, ABc, *J* = 12,7 Hz, 1H; 5,03, ABc, *J* = 12,7 Hz, 1H; 6,12, d, *J* = 6,9 Hz, NH; 6,22, s a, NH; 7,26, m, 11H; 7,36, d, *J* = 9,1 Hz, 1H; 7,75, d, *J* = 10,1 Hz, 1H; 7,77, d, *J* = 8,7 Hz, 1H; 7,84, d, *J* = 8,7 Hz, 1H; 7,86, d, *J* = 7,6 Hz, 1H. EM (EN + ve) *m/z* 1301,9 (100%) [M+H]⁺; 602,6 (30) [M+2H-BOC]²⁺.

Compuesto 6

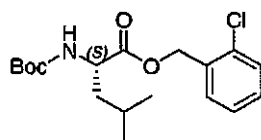


10 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **6(vii)** (180 mg, 0,138 mmol) para producir **6** en forma de un sólido de color blanquecino (130 mg, 93%).

15 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 0,50, d, *J* = 6,3 Hz, 3H; 0,55, d, *J* = 6,3 Hz, 3H; 0,90, d, *J* = 4,8 Hz, 3H; 0,94, d, *J* = 4,8 Hz, 3H; 0,95, m, 2H; 1,14, m, 2H; 1,23, m, 2H; 1,67, m, 10H; 2,83, m, 2H; 3,18, m, 2H; 3,96, m, 1H; 4,14, m, 2H; 4,36, m, 1H; 4,48, m, 3H; 5,12, s, 2H; 7,05, d, *J* = 3,7 Hz, 1H; 7,08, d, *J* = 3,5 Hz, 1H; 7,17, dist. t, 2H; 7,30, m, 5H; 7,38, s, 1H; 7,45, d, *J* = 9,0 Hz, 1H; 7,54, d, *J* = 9,0 Hz, 1H; 7,88, d, *J* = 8,5 Hz, 1H; 7,91, d, *J* = 8,5 Hz, 1H; 7,99, d, *J* = 8,7 Hz, 1H; 8,02, d, *J* = 8,5 Hz, 1H. EM (EN + ve) *m/z* 935,7 (5%) [M+H]⁺; 468,7 (100) [M+2H]²⁺.

Síntesis del Compuesto 7

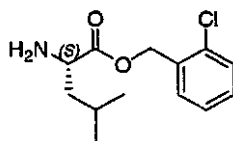
7(i)



20 A BOC-(L)-leu-OH (250 mg, 1,08 mmol) y carbonato potásico (1,00 g, 7,24 mmol) en acetona (25 ml) se les añadió bromuro de 2-clorobencilo (0,16 ml, 1,23 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche antes de enfriarse, filtrarse y evaporarse a sequedad. El resto resultante se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5%/hexano para retirar en primer lugar bromuro de 2-clorobencilo, después con DCM para producir el producto **7(i)** en forma de un sólido de color blanco (353 mg, 92%).

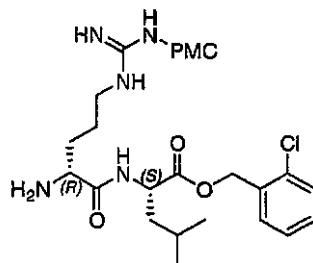
30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,92, d, *J* = 6,4 Hz, 3H; 0,93, d, *J* = 6,4 Hz, 3H; 1,43, s, 9H; 1,56, m, 1H; 1,68, m, 2H; 4,40, m, 1H; 5,16, d, *J* = 8,4 Hz, NH; 5,22, ABc, *J* = 13,1 Hz, 1H; 5,27, ABc, *J* = 13,1 Hz, 1H; 7,25, m, 2H; 7,35, m, 1H; 7,42, m, 1H. EM (EN + ve) *m/z* 356,1 (100%) [M+H]⁺; 256,0 (70) [M+H-BOC]⁺.

7(ii)



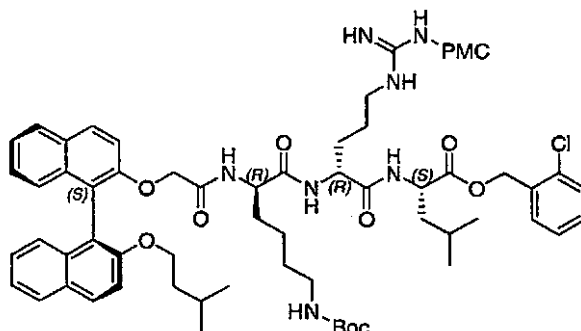
35 A **7(i)** (350 mg, 0,984 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la solución se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con una solución sat. de bicarbonato sódico hasta que los lavados fueron básicos. Después, la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad para producir el producto deseado **7(ii)** en forma de un sólido de color blanco (236 mg, 94%).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,86, d, $J = 6,8$ Hz, 3H; 0,88, d, $J = 6,8$ Hz, 3H; 1,45, m, 1H; 1,57, m, 1H; 1,74, m, 1H; 2,64, s, NH_2 ; 3,54, m, 1H; 5,20, s, 2H; 7,22, m, 2H; 7,35, m, 2H. EM (EN + ve) m/z 256,1 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7(iv)

5 Este compuesto se preparó en dos etapas. La primera etapa mediante el Protocolo 1, usando **7(ii)** (230 mg, 0,900 mmol) y Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH (563 mg, 0,850 mmol) para producir el precursor protegido con Fmoc **7(iii)** en forma de una espuma en forma de un sólido espumoso de color blanco (662 mg, EM (EN + ve) m/z 900 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$). Después, el producto deseado se preparó mediante el Protocolo 2, usando el precursor **7(iii)** (200 mg, 0,22 mmol) para proporcionar el producto **7(iv)** en forma de un sólido de color blanco (135 mg, 66% dos etapas).

10 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,81, d, $J = 5,9$ Hz, 3H; 0,83, d, $J = 5,9$ Hz, 3H; 1,21, s, 6H; 1,51, m, 5H; 1,71, m, 3H; 2,01, s, 3H; 2,01, m, 1H; 2,47, s, 3H; 2,49, s, 3H; 2,53, m, 2H; 3,08, m, 2H; 3,33, m, 1H; 4,46, m, 1H; 5,10, ABc, $J = 12,9$ Hz, 1H; 5,15, ABc, $J = 12,9$ Hz, 1H; 6,34, s a, NH; 7,16, m, 2H; 7,30, m, 2H; 7,75, d, $J = 7,8$ Hz, NH. EM (EN + ve) m/z 678,0 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

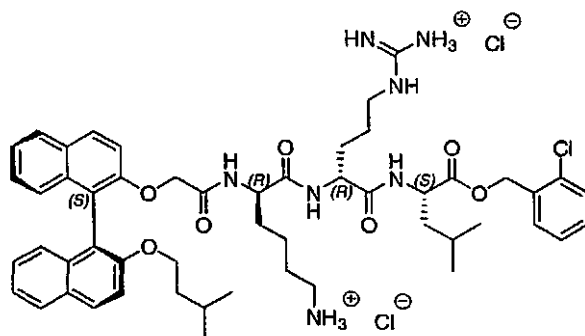
7(v)

15 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **6(vi)** (111 mg, 0,169 mmol) y **7(iv)** (130 mg, 0,179 mmol) para producir **7(v)** en forma de un sólido de color blanco (172 mg, 78%).

20 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,38, d, $J = 6,2$ Hz, 3H; 0,43, d, $J = 6,6$ Hz, 3H; 0,70, m, 2H; 0,81, d, $J = 5,5$ Hz, 3H; 0,82, d, $J = 5,5$ Hz, 3H; 0,89, m, 1H; 1,12, m, 6H; 1,19, s, 6H; 1,29, m, 2H; 1,33, s, 9H; 1,58, m, 4H; 1,68, m, 2H; 1,71, m, 1H; 2,00, s, 3H; 2,46, s, 3H; 2,48, s, 3H; 2,50, m, 2H; 2,81, m, 2H; 3,07, m, 2H; 3,78, m, 1H; 3,96, m, 2H; 4,33, m, 2H; 4,46, m, 3H; 4,73, m, NH; 5,11, ABc, $J = 12,7$ Hz, 1H; 5,19, ABc, $J = 12,7$ Hz, 1H; 6,12, d, $J = 7,3$ Hz, NH; 6,23, s a, NH; 7,26, m, 11H; 7,36, d, $J = 10,0$ Hz, 1H; 7,75, d, $J = 8,0$ Hz, 1H; 7,77, d, $J = 8,3$ Hz, 1H; 7,84, d, $J = 9,0$ Hz, 1H; 7,85, d, $J = 9,0$ Hz, 1H. EM (EN + ve) m/z 1301,9 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 601,7 (60) $[\text{M}+2\text{H}-\text{BOC}]^{2+}$.

25

Compuesto 7

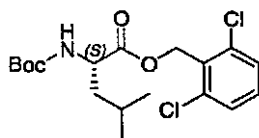


- 5 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **7(v)** (160 mg, 0,123 mmol) para producir **7** en forma de un sólido de color blanquecino (109 mg, 88%).

10 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,51, d, *J* = 6,4 Hz, 3H; 0,56, d, *J* = 6,4 Hz, 3H; 0,90, d, *J* = 5,7 Hz, 3H; 0,95, d, *J* = 5,7 Hz, 3H; 1,15, m, 2H; 1,25, m, 3H; 1,67, m, 11H; 2,82, m, 2H; 3,16, m, 2H; 3,97, m, 1H; 4,15, m, 2H; 4,34, m, 1H; 4,48, m, 3H; 5,21, ABc, *J* = 12,8 Hz, 1H; 5,28, ABc, *J* = 12,8 Hz, 1H; 7,05, d, *J* = 4,5 Hz, 1H; 7,08, d, *J* = 4,5 Hz, 1H; 7,20, m, 2H; 7,32, m, 4H; 7,44, m, 3H; 7,54, d, *J* = 9,0 Hz, 1H; 7,89, d, *J* = 8,1 Hz, 1H; 7,91, d, *J* = 7,7 Hz, 1H; 8,01, d, *J* = 9,0 Hz, 1H; 8,02, d, *J* = 9,0 Hz, 1H. EM (EN + ve) *m/z* 935,7 (5%) [M+H]⁺; 468,7 (100) [M+2H]²⁺.

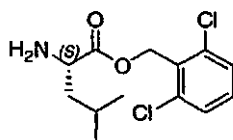
Síntesis del Compuesto 8

15

8(i)

- 20 A BOC-(L)-leu-OH (250 mg, 1,08 mmol) y carbonato potásico (100 mg, 7,24 mmol) en acetona (25 ml) se les añadió bromuro de 2,6-diclorobencilo (266 mg, 1,50 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche antes de enfriarse, filtrarse y evaporarse a sequedad. El resto resultante se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5%/hexano para retirar en primer lugar bromuro de 2,6-diclorobencilo, después con DCM para producir el producto **8(i)** en forma de un sólido de color blanco (383 mg, 91%).

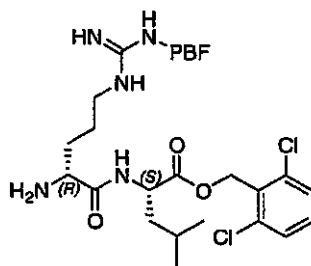
25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,85, d, *J* = 7,8 Hz, 6H; 1,37, s, 9H; 1,46, m, 1H; 1,58, m, 1H; 1,68, m, 1H; 4,40, m, 1H; 5,99, d, *J* = 7,8 Hz, NH; 5,35, s, 2H; 7,18, dist. t, 1H; 7,27, d, *J* = 8,3 Hz, 2H. EM (EN + ve) *m/z* 333,2 (100%) [M+H-C₄H₈]⁺; 289,9 (50) [M+H-BOC]⁺.

8(ii)

- 30 A **8(i)** (380 mg, 0,974 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con una solución sat. de bicarbonato sódico añadido hasta que los lavados fueron básicos. Después, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a sequedad para producir el producto deseado **8(ii)** en forma de un sólido de color blanco (275 mg, 97%).

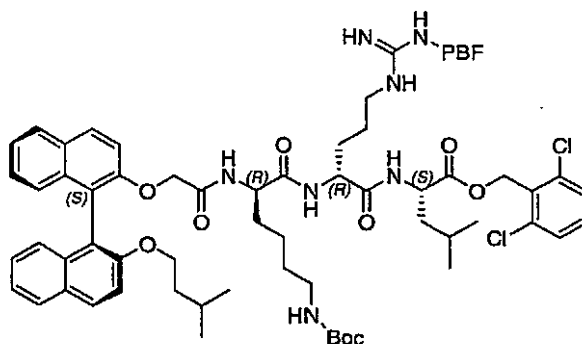
35

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,84, d, *J* = 7,0 Hz, 3H; 0,86, d, *J* = 8,0 Hz, 3H; 1,48, m, 1H; 1,57, m, 1H; 1,73, m, 1H; 3,58, m, 1H; 3,76, s, NH₂; 5,35, ABc, *J* = 11,8 Hz, 1H; 5,38, ABc, *J* = 11,8 Hz, 1H; 7,19, dist. t, 1H; 7,29, d, *J* = 7,9 Hz, 2H. EM (EN + ve) *m/z* 290 (100%) [M+H]⁺.

8(iv)

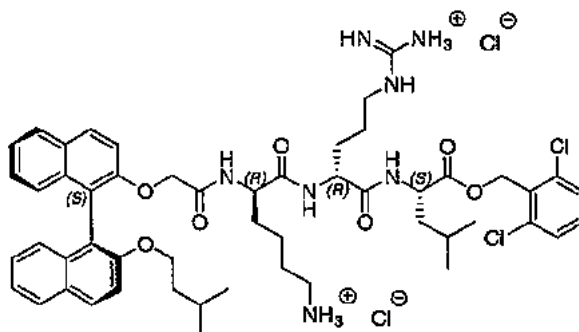
5 Este compuesto se preparó en dos etapas. La primera etapa mediante el Protocolo 1, usando **8(ii)** (120 mg, 0,41 mmol) y Fmoc-(D)-arg(Pbf)-OH (260 mg, 0,40 mmol) para producir el precursor protegido con Fmoc **8(iii)** en forma de una espuma en forma de un sólido espumoso de color blanco (EM (EN + ve) m/z 900 (100%) [M+H]⁺). Después, esto se desprotegió mediante el Protocolo 2 para proporcionar el compuesto deseado **8(iv)** en forma de un sólido de color blanco (178 mg, 64% dos etapas).

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,81, d, *J* = 5,9 Hz, 3H; 0,83, d, *J* = 5,9 Hz, 3H; 1,21, s, 6H; 1,51, m, 5H; 1,71, m, 3H; 2,01, s, 3H; 2,02, m, 1H; 2,47, s, 3H; 2,49, s, 3H; 2,53, m, 2H; 3,08, m, 2H; 3,33, m, 1H; 4,46, m, 1H; 5,10, ABc, *J* = 12,9 Hz, 1H; 5,15, ABc, *J* = 12,9 Hz, 1H; 6,34, s a, NH; 7,16, m, 2H; 7,30, m, 2H; 7,75, d, *J* = 7,8 Hz, NH. EM (EN + ve) m/z 678 (100%) [M+H]⁺.

8(v)

15 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **6(vi)** (160 mg, 0,25 mmol) y **8(iv)** (175 mg, 0,25 mmol) para producir **8(v)** en forma de un sólido de color blanco (231 mg, 69%).

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,46, d, *J* = 6,2 Hz, 3H; 0,52, d, *J* = 6,5 Hz, 3H; 0,79, m, 2H; 0,86, d, *J* = 6,7 Hz, 3H; 0,88, d, *J* = 6,7 Hz, 3H; 0,94, m, 1H; 1,19, m, 6H; 1,41, s, 6H; 1,43, s, 9H; 1,64, m, 5H; 1,83, m, 2H; 2,07, s, 3H; 2,51, s, 3H; 2,58, s, 3H; 2,92, s, 2H; 3,08, m, 2H; 3,16, m, 2H; 3,88, m, 1H; 4,05, m, 2H; 4,48, m, 5H; 4,86, m, NH; 5,37, ABc, *J* = 11,9 Hz, 1H; 5,44, ABc, *J* = 11,9 Hz, 1H; 6,20, d, *J* = 7,0 Hz, NH; 6,32, s a, NH; 7,25, m, 10H; 7,47, d, *J* = 9,1 Hz, 1H; 7,85, d, *J* = 7,9 Hz, 2H; 7,95, d, *J* = 9,4 Hz, 1H; 7,98, d, *J* = 9,7 Hz, 1H. EM (EN + ve) m/z 1322,3 (60%) [M+H]⁺; 612,8 (100) [M+2H-BOC]²⁺.

Compuesto 8

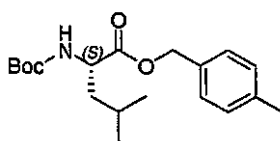
25

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **8(v)** (185 mg, 0,138 mmol) para producir **8** en forma de un sólido de color blanco (78 mg, 98%).

5 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,50, d, *J* = 6,3 Hz, 3H; 0,56, d, *J* = 6,4 Hz, 3H; 0,87, d, *J* = 5,2 Hz, 3H; 0,92, d, *J* = 5,2 Hz, 3H; 0,99, m, 2H; 1,23, m, 4H; 1,66, m, 10H; 2,86, m, 2H; 3,19, m, 2H; 3,96, m, 1H; 4,16, m, 2H; 4,49, m, 4H; 5,38, ABc, *J* = 11,7 Hz, 1H; 5,44, ABc, *J* = 11,7 Hz, 1H; 7,10, m, 2H; 7,17, m, 2H; 7,32, m, 3H; 7,39, m, 2H; 7,46, d, *J* = 9,0 Hz, 1H; 7,57, d, *J* = 9,0 Hz, 1H; 7,87, d, *J* = 8,1 Hz, 1H; 7,93, d, *J* = 8,1 Hz, 1H; 7,99, d, *J* = 9,0 Hz, 1H; 8,04, d, *J* = 9,0 Hz, 1H. EM (EN + ve) *m/z* 969,8 (10%) [M+H]⁺; 485,7 (100) [M+2H]²⁺.

10 Síntesis del Compuesto 9

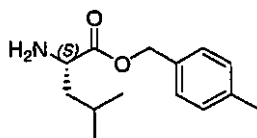
9(i)



15 A BOC-(L)-Leu-OH (250 mg, 1,08 mmol) y carbonato potásico (747 mg, 5,40 mmol) en acetona (50 ml) se les añadió bromuro de 4-metilbencilo (300 mg, 1,62 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche antes de enfriarse, filtrarse y evaporarse a sequedad. El resto resultante se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con 1:4 de hexano/DCM para retirar en primer lugar bromuro de 4-clorobencilo, después con DCM para producir el producto **9 (i)** en forma de un aceite incoloro (340 mg, 94%).

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,91, d, *J* = 6,5 Hz, 3H; 0,92, d, *J* = 6,2 Hz, 3H; 1,43, s, 9H; 1,49, m, 2H; 1,66, m, 1H; 2,35, s, 3H; 4,35, m, 1H; 4,95, d, *J* = 9,2 Hz, NH; 5,08, ABc, *J* = 12,3 Hz, 1H; 5,14, ABc, *J* = 12,3 Hz, 1H; 7,16, ABc, *J* = 7,9 Hz, 2H; 7,24, ABc, *J* = 7,9 Hz, 2H. EM (EN + ve) *m/z* 353,3 (100%) [M+H₂O]⁺; 336,3 (90) [M+H]⁺.

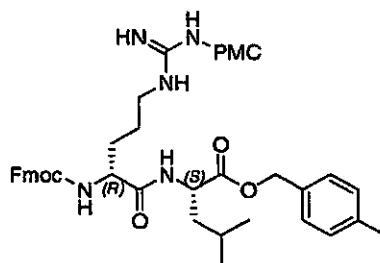
9(ii)



25 A **9(i)** (340 mg, 1,01 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (2 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la solución se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con una solución sat. de bicarbonato sódico hasta que los lavados fueron básicos. Después, la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad para producir el producto deseado **9(ii)** en forma de un sólido de color blanco (215 mg, 90%).

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,90, d, *J* = 6,5 Hz, 3H; 0,92, d, *J* = 6,7 Hz, 3H; 1,43, m, 1H; 1,55, m, 1H/NH₂; 1,76, m, 1H; 2,35, s, 3H; 3,49, m, 1H; 5,10, s, 2H; 7,18, ABc, *J* = 7,9 Hz, 2H; 7,25, ABc, *J* = 7,9 Hz, 2H. EM (EN + ve) *m/z* 236,0 (100%) [M+H]⁺.

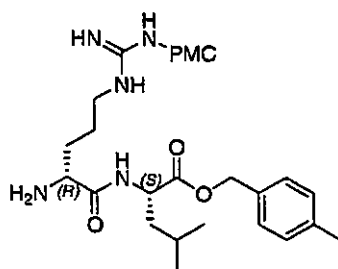
9(iii)



35 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1 usando **9(ii)** (215 mg, 0,914 mmol) y Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH (606 mg, 0,914 mmol) para producir el producto deseado **9(iii)** en forma de un sólido de color blanquecino (780 mg, 97%).

40 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,78, m, 6H; 1,28, s, 6H; 1,61, m, 8H; 1,91, m, 1H; 2,01, s, 3H; 2,26, s, 3H; 2,50, m, 2H; 2,54, s, 3H; 2,57, s, 3H; 3,23, m, 2H; 4,03, m, 1H; 4,25, m, 3H; 4,52, m, 1H; 4,97, ABc, *J* = 12,2 Hz, 1H; 5,03, ABc, *J* = 12,2 Hz, 1H; 6,42, s a, NH; 7,06, ABc, *J* = 7,7, Hz, 2H; 7,13, ABc, *J* = 7,7, Hz, 2H; 7,17, m, 2H; 7,31, dd, *J*₁ = 7,5 Hz,

$J_2 = 7,5$ Hz, 2H; 7,51, m, 2H; 7,68, d, $J = 7,5$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 658,1 (100%) $[M+H-Fmoc]^+$.

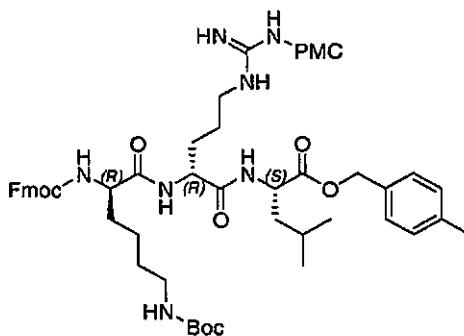
9(iv)

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 2, usando **9(iii)** (650 mg, 0,739 mmol) para producir el producto deseado **9(iv)** en forma de un aceite incoloro (409 mg, 84%).

5

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,86, d, $J = 5,9$ Hz, 3H; 0,88, d, $J = 5,4$ Hz, 3H; 1,28, s, 6H; 1,58, m, 5H/ NH_2 ; 1,77, m, 3H; 2,00, m, 1H; 2,09, s, 3H; 2,31, s, 3H; 2,54, s, 3H; 2,56, s, 3H; 2,59, m, 2H; 3,15, m, 2H; 3,40, m, 1H; 4,49, m, 1H; 5,01, ABc, $J = 12,2$ Hz, 1H; 5,08, ABc, $J = 12,2$ Hz, 1H; 6,42, s a, NH; 7,11, ABc, $J = 8,0$, Hz, 2H; 7,18, ABc, $J = 8,0$, Hz, 2H; 7,81, d, $J = 7,8$ Hz, NH. EM (EN + ve) m/z 658,1 (100%) $[M+H]^+$.

10

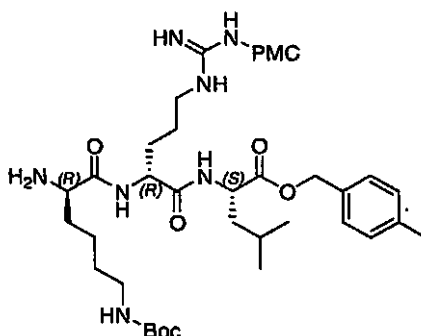
9(v)

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **9(iv)** (377 mg, 0,573 mmol) y Fmoc-(D)-lys(BOC)-OH (268 mg, 0,573 mmol) para producir el producto deseado **9(v)** en forma de un sólido de color blanquecino (575 mg, 91%).

15

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,82, m, 6H; 1,19, s, 6H; 1,39, s, 9H; 1,58, m, 13H; 2,02, s, 3H; 2,28, s, 3H; 2,49, m, 2H; 2,53, s, 3H; 2,55, s, 3H; 3,02, m, 2H; 3,19, m, 2H; 3,93, m, 1H; 4,19, m, 2H; 4,25, m, 1H; 4,53, m, 2H; 4,98, m, 2H; 6,23, m, NH; 6,50, s a, NH; 7,07, m, 2H; 7,11, m, 2H; 7,22, m, 2H; 7,33, m, 2H; 7,53, m, 2H; 7,68, m, 2H. EM (EN + ve) m/z 1108,3 (100%) $[M+H]^+$.

20

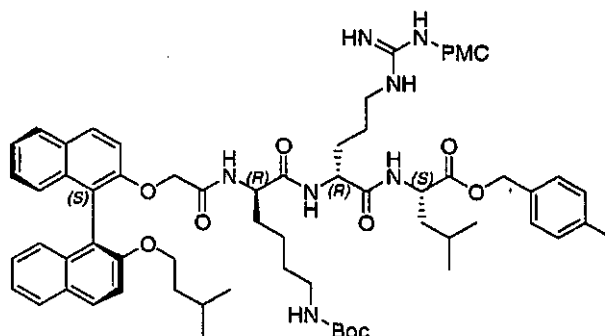
9(vi)

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 2, usando **9(v)** (290 mg, 0,262 mmol) para producir el producto deseado **9(vi)** en forma de un sólido de color blanquecino (162 mg, 70%).

25

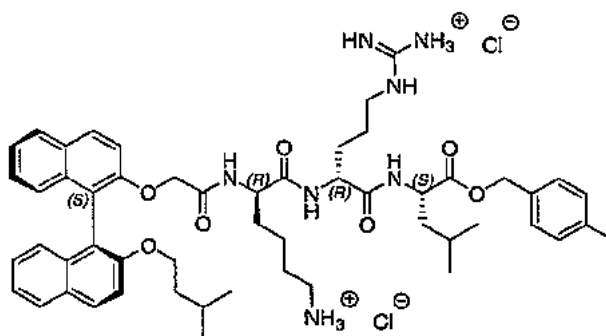
RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,85, d, $J = 6,3$ Hz, 3H; 0,87, d, $J = 6,3$ Hz, 3H; 1,29, s, 6H; 1,40, s, 9H; 1,58, m, 10H/ NH_2 ; 1,78, dist. t, 2H; 1,89, m, 1H; 2,09, s, 3H; 2,32, s, 3H; 2,54, s, 3H; 2,56, s, 3H; 2,61, m, 2H; 3,05, m, 2H;

3,22, m, 2H; 3,36, m, 1H; 4,54, m, 2H; 4,95, m, NH; 5,01, ABc, $J = 12,2$ Hz, 1H; 5,07, ABc, $J = 12,2$ Hz, 1H; 6,42, s a, NH; 7,12, ABc, $J = 7,8$ Hz, 2H; 7,18, ABc, $J = 7,8$ Hz, 2H; 7,60, d, $J = 7,3$ Hz, NH; 8,00, d, $J = 6,4$ Hz, NH. EM (EN + ve) m/z 886,3 (100%) $[M+H]^+$.

9(vii)

5 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **1(ii)** (75 mg, 0,181 mmol) y **9(vi)** (160 mg, 0,181 mmol) para producir el producto deseado **9(vii)** en forma de un sólido de color blanco (193 mg, 83%).

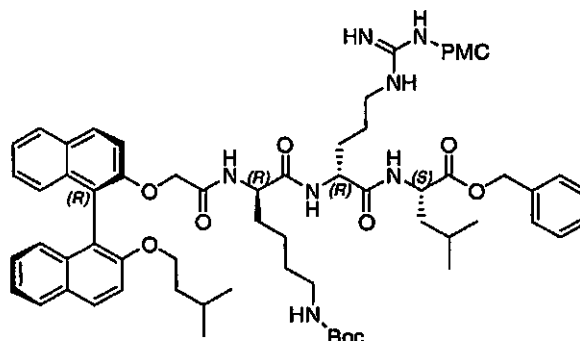
10 RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,47, d, $J = 6,5$ Hz, 3H; 0,53, d, $J = 6,5$ Hz, 3H; 0,78, m, 1H; 0,87, d, $J = 5,8$ Hz, 3H; 0,89, d, $J = 5,8$ Hz, 3H; 0,91, m, 1H; 1,22, m, 8H; 1,28, s, 6H; 1,42, s, 9H; 1,62, m, 3H; 1,76, dist. t, 2H; 1,82, m, 1H; 2,09, s, 3H; 2,33, s, 3H; 2,55, s, 3H; 2,57, s, 3H; 2,59, m, 2H; 2,91, m, 2H; 3,16, m, 2H; 3,88, m, 1H; 4,05, m, 2H; 4,49, m, 4H; 4,84, m, NH; 5,04, ABc, $J = 12,2$ Hz, 1H; 5,13, ABc, $J = 12,2$ Hz, 1H; 6,19, d, $J = 6,4$ Hz, NH; 6,27, s, NH; 7,22, m, 11H; 7,46, d, $J = 9,1$ Hz, 1H; 7,85, dist. t, 2H; 7,94, dist. t, 2H. EM (EN + ve) m/z 1282 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 9

15 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **9(vii)** (107 mg, 0,083 mmol) para producir el producto 9 en forma de un sólido de color blanco (28 mg, 34%).

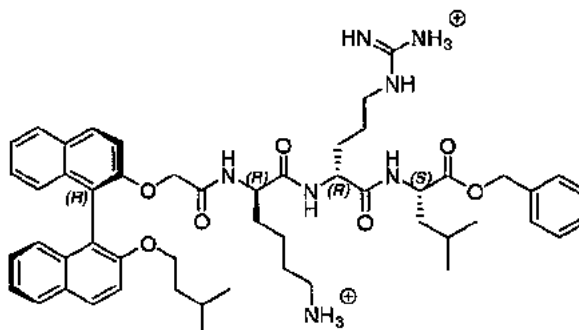
20 RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 0,38, δ , $J = 6,2$ Hz, 3H; 0,43, d, $J = 6,2$ Hz, 3H; 0,85, m, 8H; 1,07, m, 2H; 1,18, m, 2H; 1,59, m, 9H; 2,25, s, 3H; 2,74, m, 2H; 3,09, m, 2H; 3,90, m, 1H; 4,06, m, 2H; 4,34, m, 3H; 4,40, ABc, $J = 14,7$ Hz, 1H; 4,51, ABc, $J = 14,7$ Hz, 1H; 4,99, ABc, $J = 12,1$ Hz, 1H; 5,05, ABc, $J = 12,1$ Hz, 1H; 6,99, d, $J = 8,5$ Hz, 1H; 7,01, d, $J = 8,5$ Hz, 1H; 7,09, d, $J = 7,8$ Hz, 1H; 7,15, m, 4H; 7,27, m, 3H; 7,41, d, $J = 9,0$ Hz, 1H; 7,49, dd, $J_1 = 9,1$ Hz, $J_2 = 11,6$ Hz, 1H; 7,84, m, 2H; 7,95, m, 2H. EM (EN + ve) m/z 916 (5%) $[M+H]^+$; 812 (10) $[M+H-pMeBz]^+$; 459 (95) $[M+2H]^{2+}$; 407 (100) $[M+2H-pMeBz]^{2+}$.

25

Síntesis del Compuesto 10**10(i)**

- 5 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando (R)-1(ii) (67 mg, 0,162 mmol) y **1(viii)** (140 mg, 0,161 mmol) para producir el producto deseado **10(i)** en forma de un sólido de color blanco (108 mg, 53%).

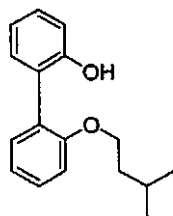
10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,51, d, *J* = 6,3 Hz, 3H; 0,56, d, *J* = 6,3 Hz, 3H; 0,84, d, *J* = 5,4 Hz, 3H; 0,86, m, 3H; 0,88, d, *J* = 5,4 Hz, 3H; 1,21, m, 6H; 1,25, s, 6H; 1,29, m, 2H; 1,43, s, 9H; 1,64, m, 4H; 1,76, m, 2H; 1,84, m, 1H; 2,09, s, 3H; 2,52, s, 3H; 2,54, s, 3H; 2,58, m, 2H; 2,94, m, 2H; 3,11, m, 2H; 3,89, m, 1H; 3,99, m, 2H; 4,35, m, 1H; 4,37, ABc, *J* = 14,7 Hz, 1H; 4,90, m, 1H; 4,58, ABc, *J* = 14,7 Hz, 1H; 4,90, m, NH; 5,04, ABc, *J* = 12,3 Hz, 1H; 5,13, ABc, *J* = 12,3 Hz, 1H; 6,10, s a, NH; 6,19, s a, NH; 7,45, m, 12H; 7,44, d, *J* = 9,3 Hz, 1H; 7,82, d, *J* = 8,3 Hz, 1H; 7,84, d, *J* = 8,3 Hz, 1H; 7,89, d, *J* = 8,8 Hz, 1H; 7,94, d, *J* = 8,8 Hz, 1H. EM (EN + ve) *m/z* 1268 (50%) [M+H]⁺; 585 (100) [M+2H-BOC]²⁺.

Compuesto 10

- 15 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **10(i)** (105 mg, 0,083 mmol) para producir un producto impuro. El Protocolo 3 se repitió en 80 mg de este producto para producir 10 en forma de un sólido de color blanquecino (58 mg, 82%).

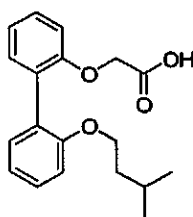
20 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,41, d, *J* = 6,6 Hz, 3H; 0,46, d, *J* = 6,6 Hz, 3H; 0,78, d, *J* = 5,7 Hz, 3H; 0,83, d, *J* = 5,7 Hz, 3H; 1,06, m, 6H; 1,38, m, 1H; 1,53, m, 8H; 1,72, m, 1H; 2,78, m, 2H; 3,05, m, 2H; 3,84, m, 1H; 3,97, m, 1H; 4,02, m, 1H; 4,25, m, 1H; 4,35, m, 2H; 4,51, ABc, *J* = 15,0 Hz, 1H; 5,00, ABc, *J* = 12,3 Hz, 1H; 5,05, ABc, *J* = 12,3 Hz, 1H; 6,96, d, *J* = 8,7 Hz, 1H; 7,05, d, *J* = 8,4 Hz, 1H; 7,13, m, 2H; 7,24, m, 7H; 7,38, d, *J* = 9,0 Hz, 1H; 7,45, d, *J* = 9,0 Hz, 1H; 7,80, d, *J* = 8,1 Hz, 1H; 7,84, d, *J* = 7,8 Hz, 1H; 7,91, d, *J* = 9,0 Hz, 1H; 7,96, d, *J* = 8,7 Hz, 1H. EM (EN + ve) *m/z* 902 (10%) [M+H]⁺; 452,0 (100) [M+H]²⁺.

25

Síntesis del Compuesto 11**11(i)**

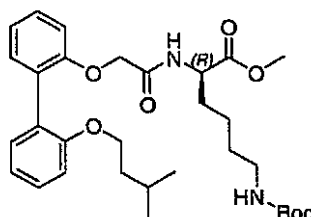
5 A una solución de 1,1'-bifen-2,2'-diol (0,21 g, 1,15 mmol) en acetona seca (25 ml) se añadió carbonato potásico (1,62 g, 12,0 mmol). A la suspensión resultante una solución de 1-bromo-3-metilbutano (0,18 ml, 1,50 mmol) en acetona
 10 seca (10 ml) se añadió en porciones durante 90 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla enfriada se filtró y el residuo sólido se lavó con acetona (2 x 20 ml). El filtrado combinado y los lavados se concentraron al vacío para producir el producto **11(i)** en forma de un aceite incoloro (292 mg, 99%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95, d, *J* = 6,2 Hz, 6H; 1,71, m, 3H; 4,13, t, *J* = 6,4 Hz, 2H; 7,25, m, 8H. EM (EI) m/z 256 (30%) [M]⁺; 186 (100) [M-(CH₂CH₂CH(CH₃)₂)]⁺.

11(ii)

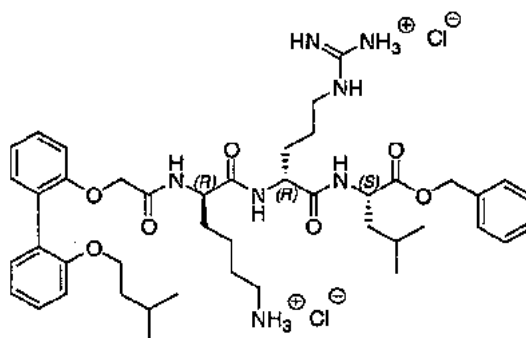
15 A una solución de **11(i)** (0,29 g, 1,13 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió carbonato potásico (1,83 g, 13,2 mmol) y ácido bromoacético (0,56 g, 4,03 mmol) y la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el resto se disolvió en agua destilada (100 ml), después se lavó con éter
 20 (3 x 20 ml). La solución acuosa se acidificó (HCl al 10%) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título **11(ii)** en forma de un aceite incoloro y espeso (111 mg, 30%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,77, d, *J* = 4,4 Hz, 6H; 1,45, m, 3H; 3,99, t, *J* = 6,5 Hz, 2H; 4,62, s, 2H; 6,87, dd, *J* = 8,2, 0,9 Hz, 1H; 7,08, m, 3H; 7,31, m, 4H. EM (EN + ve) m/z 353 (12%) [M+K]⁺; 337 (39) [M+Na]⁺; 332 (96) [M+NH₄]⁺; 315 (100) [M+H]⁺; 245 (38).

11(iii)

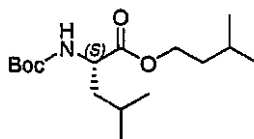
30 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando (R)-Lisina(Boc)-metil éster (0,10 g, 0,38 mmol) y 11 (ii) (0,11 g, 0,34 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) con EDCl (0,09 g, 0,45 mmol) y HOBT (0,08 g, 0,58 mmol). La purificación con 1-2% de metanol:DCM dio el producto **11(iii)** en forma de un aceite de color amarillo pálido (179 mg, 93%).

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,76, dd, *J* = 6,4 Hz, 6H; 1,08, m, 2H; 1,43, m, 12H; 1,67, m, 2H; 3,00, m, 3H; 3,66, s, 3H; 3,90, m, 3H; 4,44, m, 4H; 6,74, d a, *J* = 8,5 Hz, 1H; 8,86, d, *J* = 7,9 Hz, 1H; 7,03, m, 3H; 7,27, m, 4H. EM (EN + ve) m/z 579 (11%) [M+Na]⁺; 557 (100) [M+H]⁺; 457 (29) [M-Boc+H]⁺; 233 (88).

Compuesto 11

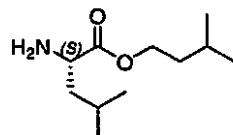
Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **11(vii)** (95 mg, 82 μ mol) y TFA:TIPS:H₂O (95:2,5:2,5) (2 ml). La precipitación en metanol usando éter (3 veces) dio el producto **11** en forma de cristales blanquecinos (67 mg, 93%).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,78, dd, J = 6,4, 1,2 Hz, 6H; 0,91, dd, J = 14,4, 5,6 Hz, 6H; 1,25, m, 2H; 1,55, m, 14H; 2,89, m, 2H; 3,16, m, 2H; 3,96, m, 2H; 4,44, m, 5H; 5,14, ABC, J = 10,7 Hz, 2H; 7,02, m, 4H; 7,23, m, 2H; 7,35, m, 7H. EM (EN + ve) m/z 802 (4%) [M+H]⁺; 401 (100) [M+H]²⁺.

Síntesis del Compuesto 12**12(i)**

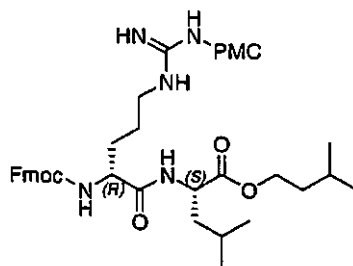
A BOC(L)-Leu-OH (300 mg, 1,30 mmol) y carbonato potásico (0,4 g, 2,90 mmol) en acetona (25 ml) se les añadió 4-bromo-1-metilbutano (0,2 ml, 1,60 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche antes de enfriarse, filtrarse y evaporarse a sequedad. El resto resultante se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con DCM para producir el producto **12(i)** en forma de un aceite incoloro (172 mg, 44%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,94, m, 12H; 1,44, s, 9H; 1,55, m, 4H; 1,70, m, 2H; 4,14, dt, J_1 = 6,8 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 2H; 4,29, m, 1H; 5,04, d, J = 8,3 Hz, NH. EM (EN + ve) m/z 302,1 (100%) [M+H]⁺; 246,1 (70) [M+H-iBu]⁺; 202,1 (70) [M+H-BOC]⁺.

12(ii)

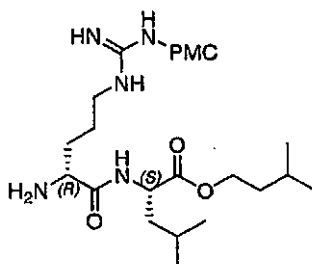
A **12(i)** (170 mg, 0,592 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con una solución sat. de bicarbonato sódico hasta que los lavados fueron básicos. Después, la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad para producir el producto deseado **12(ii)** en forma de un sólido de color blanco (93 mg, 78%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,93, m, 12H; 1,43, m, 1H; 1,55, m, 3H/NH₂; 1,73, m, 2H; 3,45, dd, J_1 = 8,2 Hz, J_2 = 5,9 Hz, 1H; 4,14, t, J = 6,9 Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 202,0 (100%) [M+H]⁺.

12(iii)

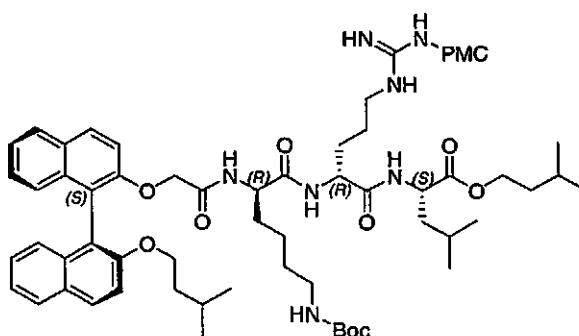
Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1 usando **12(ii)** (90 mg, 0,481 mmol) y Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH (160 mg, 0,241 mmol) para producir el producto deseado **12(iii)** en forma de un sólido de color blanquecino (198 mg, 97%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,84, m, 12H; 1,21, s, 3H; 1,22, s, 3H; 1,47, m, 2H; 1,60, m, 9H; 1,90, m, 1H; 2,05, s, 3H; 2,51, m, 2H; 2,55, s, 3H; 2,58, s, 3H; 3,24, m, 2H; 4,05, m, 3H; 4,24, m, 3H; 4,47, m, 1H; 6,26, s a, NH; 6,35, d, J = 8,0 Hz, NH; 6,40, s a, NH; 7,18, t, J = 7,4 Hz, 2H; 7,32, t, J = 7,5 Hz, 2H; 7,37, d, J = 7,7 Hz, NH; 7,51, d, J = 7,4 Hz, 2H; 7,69, d, J = 7,5 Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 846,0 (100%) [M+H]⁺.

12(iv)

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 2, usando **12(iii)** (150 mg, 0,177 mmol) para producir el producto deseado **12(iv)** en forma de un aceite incoloro (101 mg, 91%).

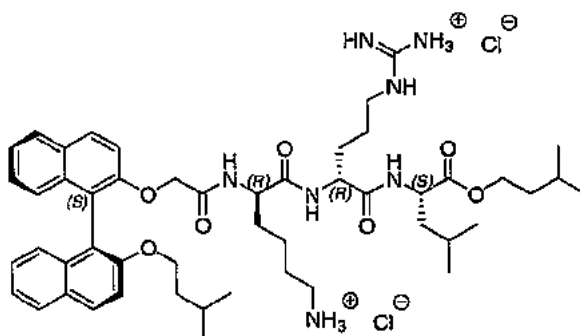
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,92, m, 12H; 1,30, s, 6H; 1,52, m, 3H; 1,62, m, 4H/NH₂; 1,80, m, 5H; 2,10, s, 3H; 2,55, s, 3H; 2,57, s, 3H; 2,62, t, J = 6,7 Hz, 2H; 3,19, m, 2H; 3,40, m, 1H; 4,11, m, 2H; 4,46, m, 1H; 6,31, s a, NH; 6,38, s a, NH; 7,76, d, J = 8,0 Hz, NH. EM (EN + ve) m/z 624,0 (100%) [M+H]⁺.

12(v)

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **6(vi)** (75 mg, 0,117 mmol) y **12(iv)** (86 mg, 0,138 mmol) para producir **12(v)** en forma de un sólido de color pardo claro (122 mg, 84%).

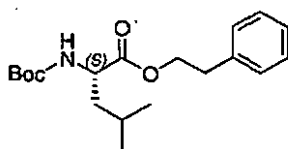
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,47, d, J = 6,6 Hz, 3H; 0,52, d, J = 6,6 Hz, 3H; 0,76, m, 2H; 0,91, m, 12H; 1,18, m, 6H; 1,27, s, 6H; 1,41, s, 9H; 1,53, m, 5H; 1,63, m, 5H; 1,77, m, 3H; 2,09, s, 3H; 2,55, s, 3H; 2,57, s, 3H; 2,60, m, 2H; 2,92, m, 2H; 3,19, m, 2H; 3,89, m, 1H; 4,11, m, 4H; 4,43, m, 4H; 4,84, m, NH; 6,19, d, J = 7,7 Hz, NH; 6,28, s a, NH; 7,26, m, 7H; 7,46, d, J = 9,2 Hz, 1H; 7,84, d, J = 8,9 Hz, 1H; 7,86, d, J = 8,8 Hz, 1H; 7,93, d, J = 9,3 Hz, 1H; 7,96, d, J = 9,5 Hz, 1H. EM (EN + ve) m/z 1247,9 (40%) [M+H]⁺; 574,7 (100) [M+2H-BOC]²⁺.

Compuesto 12



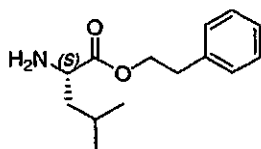
Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **12(v)** (120 mg, 0,096 mmol) para producir **12** en forma de un sólido de color blanquecino (84 mg, 92%).

5
 10
 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 0,52, d, $J = 6,6$ Hz, 3H; 0,57, d, $J = 6,6$ Hz, 3H; 0,91, m, 14H; 1,14, m, 2H; 1,26, m, 2H; 1,54, m, 5H; 1,65, m, 7H; 1,84, m, 1H; 2,82, m, 2H; 3,18, m, 2H; 3,95, m, 1H; 4,14, m, 4H; 4,36, m, 2H; 4,46, ABC, $J = 14,6$ Hz, 1H; 4,58, ABC, $J = 14,6$ Hz, 1H; 7,07, dist. t, 2H; 7,21, dist. t, 2H; 7,34, dist. t, 2H; 7,47, d, $J = 9,3$ Hz, 1H; 7,56, d, $J = 9,3$ Hz, 1H; 7,91, dist. t, 2H; 8,03, dist. t, 2H. EM (EN + ve) m/z 882,0 (5%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 441,6 (100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

Síntesis del Compuesto 13**13(i)**

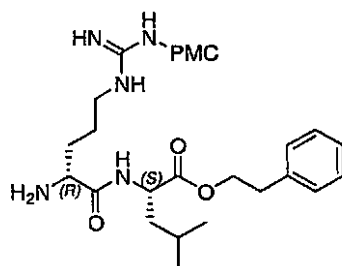
15
 20
 A BOC-(L)-Leu-OH (200 mg, 0,865 mmol) y carbonato potásico (400 mg, 2,89 mmol) en acetona (40 ml) se les añadió (2-bromoetil)benceno (0,14 ml, 1 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche antes de enfriarse, filtrarse y evaporarse a sequedad. El resto resultante se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5%/hexano para retirar en primer lugar (2-bromoetil)benceno, después con DCM para producir el producto **13(i)** en forma de un aceite incoloro (235 mg, 81%).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,86, d, $J = 6,6$ Hz, 3H; 0,88, d, $J = 6,6$ Hz, 3H; 1,42, s, 9H; 1,47, m, 2H; 1,54, m, 1H; 2,92, t, $J = 7,0$ Hz, 2H; 4,31, m, 3H; 5,04, d, $J = 8,3$ Hz, NH; 7,19, m, 3H; 7,26, m, 2H. EM (EN + ve) m/z 374,2 (80%) $[\text{M}+\text{K}]^+$; 358,3 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 336,3 (10) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 236,2 (50) $[\text{M}+\text{H}-\text{BOC}]^+$.

13(ii)

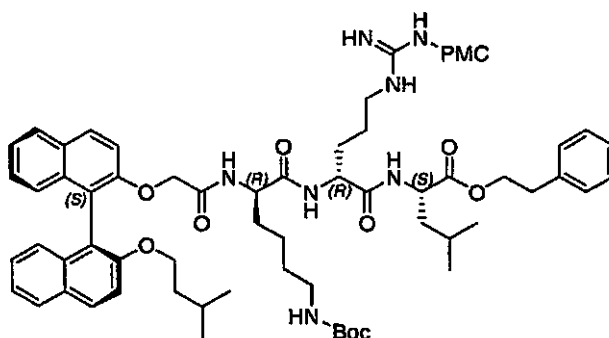
25
 30
 A **13(i)** (230 mg, 0,686 mmol) disuelto en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadió acetato de etilo (15 ml) y la solución se lavó con una solución sat. de bicarbonato sódico hasta que el lavado fue básico. Después, la capa orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó a sequedad para producir el producto deseado **13(ii)** en forma de un aceite de color amarillo (140 mg, 87%).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,87, d, $J = 5,7$ Hz, 3H; 0,89, d, $J = 5,7$ Hz, 3H; 1,35, m, 1H; 1,48, m, 1H; 1,69, m, 1H; 1,89, m, NH_2 ; 2,94, t, $J = 7,0$ Hz, 2H; 3,42, dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 5,9$ Hz, 1H; 4,33, m, 2H; 7,21, m, 3H; 7,28, m, . 2H. EM (EN + ve) m/z 236,2 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

13(iv)

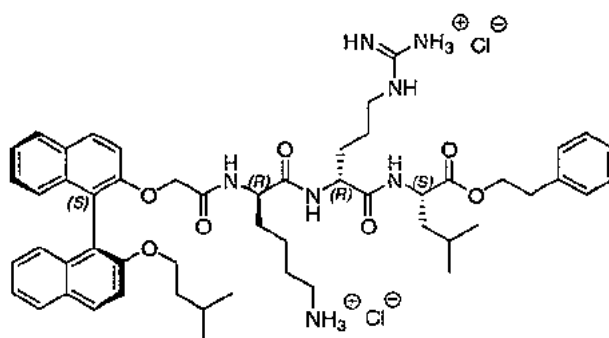
5 Este compuesto se preparó en dos etapas. La primera mediante el Protocolo 1, usando **13(ii)** (92 mg, 0,391 mmol) y Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH (265 mg, 0,400 mmol) para producir el precursor protegido con Fmoc **13(iii)** en forma de un aceite incoloro (308 mg, 90% EM (EN + ve) m/z 880,2 (100%) [M+H]⁺). Después, el producto deseado se preparó mediante el Protocolo 2, usando **13(iii)** (280 mg, 0,318 mmol) para proporcionar el producto **13(iv)** en forma de un aceite incoloro (123 mg, 59%).

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,85, d, *J* = 5,7 Hz, 3H; 0,86, d, *J* = 5,9 Hz, 3H; 1,29, s, 6H; 1,53, m, 4H/NH₂; 1,78, m, 5H; 2,09, s, 3H; 2,54, s, 3H; 2,56, s, 3H; 2,60, m, 2H; 2,91, t, *J* = 7,0 Hz, 2H; 3,17, m, 2H; 3,37, m, 1H; 4,29, m, 2H; 4,43, m, 1H; 6,33, s a, NH; 6,38, s a, NH; 7,22, m, 5H; 7,73, d, *J* = 8,0 Hz, NH. EM (EN + ve) m/z 658,0 (100%) [M+H]⁺; 554,1 (60) [M+H-EtPh]⁺.

13(v)

15 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **6(vi)** (107 mg, 0,166 mmol) y **13(iv)** (107 mg, 0,167 mmol) para producir **13(v)** en forma de un sólido de color blanco (118 mg, 55%).

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,46, d, *J* = 6,3 Hz, 3H; 0,51, d, *J* = 6,3 Hz, 3H; 0,77, m, 2H; 0,89, m, 6H; 1,19, m, 3H; 1,27, s, 6H; 1,41, s, 9H; 1,54, m, 5H; 1,76, m, 4H; 2,09, s, 3H; 2,54, s, 3H; 2,56, s, 3H; 2,61, m, 2H; 2,91, m, 2H; 2,93, t, *J* = 7,1 Hz; 3,15, m, 2H; 3,87, m, 1H; 4,04, m, 2H; 4,42, m, 4H; 4,82, m, NH; 6,18, d, *J* = 7,1 Hz, NH; 6,28, s a, NH; 7,21, m, 12H; 7,43, d, *J* = 9,1 Hz, 1H; 7,83, d, *J* = 7,8 Hz, 1H; 7,85, d, *J* = 7,8 Hz, 1H; 7,92, d, *J* = 9,0 Hz, 1H; 7,93, d, *J* = 8,9 Hz, 1H. EM (EN + ve) m/z 1282,0 (80%) [M+H]⁺; 591,7 (100) [M+2H-BOC]²⁺.

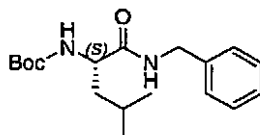
Compuesto 13

25 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **13(v)** (110 mg, 0,086 mmol) para producir **13** en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 96%).

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 0,50, d, $J = 6,2$ Hz, 3H; 0,55, d, $J = 6,2$ Hz, 3H; 0,85, d, $J = 6,1$ Hz, 3H; 0,89, d, $J = 6,1$ Hz, 3H; 0,96, m, 2H; 1,16, m, 5H; 1,57, m, 10H; 1,81, m, 1H; 2,80, m, 2H; 2,93, t, $J = 6,7$ Hz, 2H; 3,16, m, 2H; 3,94, m, 1H; 4,14, m, 2H; 4,34, m, 2H; 5,45, ABc, $J = 14,8$ Hz, 1H; 5,56, ABc, $J = 14,8$ Hz, 1H; 7,04, d, $J = 4,3$ Hz, 1H; 7,07, d, $J = 4,3$ Hz, 1H; 7,22, m, 9H; 7,45, d, $J = 9,0$ Hz, 1H; 7,53, d, $J = 9,0$ Hz, 1H; 7,88, d, $J = 7,6$ Hz, 1H; 7,91, d, $J = 7,3$ Hz, 1H; 7,99, d, $J = 9,0$ Hz, 1H; 8,00, d, $J = 9,0$ Hz, 1H. EM (EN + ve) m/z 915,9 (5%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 458,9 (100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

Síntesis del Compuesto 14

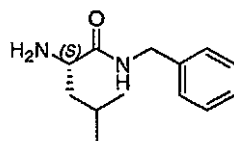
14(i)



Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando BOC-(L)-Ieu-OH (200 mg, 0,865 mmol) y bencilamina (0,1 ml, 0,916 mmol) para producir el producto deseado **14(i)** en forma de un sólido de color blanquecino (239 mg, 86%).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,86, d, $J = 6,8$ Hz, 3H; 0,88, d, $J = 6,8$ Hz, 3H; 1,34, s, 9H; 1,53, m, 2H; 1,64, m, 1H; 4,30, m, 3H; 5,57, d, $J = 7,7$ Hz, NH; 7,17, m, 5H; 7,50, m, NH. EM (EN + ve) m/z 359,2 (100%) $[\text{M}+\text{K}]^+$; 343,3 (20) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 321,3 (20) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 222,3 (40) $[\text{M}+\text{H}-\text{BOC}]^+$.

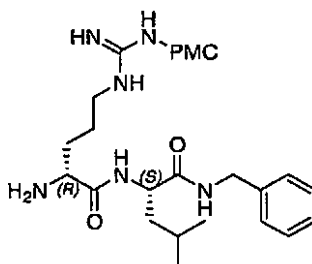
14(ii)



A **14(i)** (230 mg, 0,719 mmol) disuelto en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadió acetato de tilo (15 ml) y la solución se lavó con una solución sat. de bicarbonato sódico hasta que el lavado fue básico. Después, la capa orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó a sequedad para producir el producto deseado **14(ii)** en forma de un aceite incoloro (65 mg, 41%).

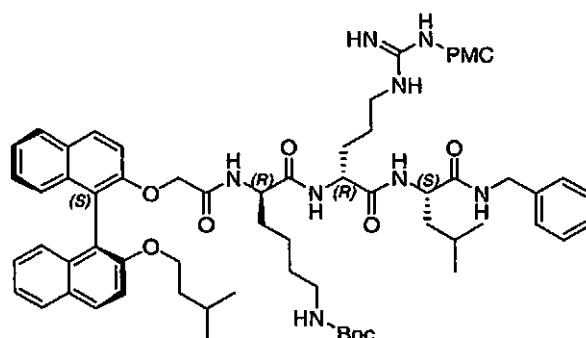
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,93, d, $J = 5,6$ Hz, 3H; 0,96, d, $J = 5,6$ Hz, 3H; 1,37, m, 1H; 1,68, s a, NH_2 ; 1,73, m, 2H; 3,43, m, 1H; 4,42, d, $J = 5,8$ Hz, 2H; 7,27, m, 2H; 7,32, m, 3H; 7,69, m, NH. EM (EN + ve) m/z 221,2 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

14(iv)



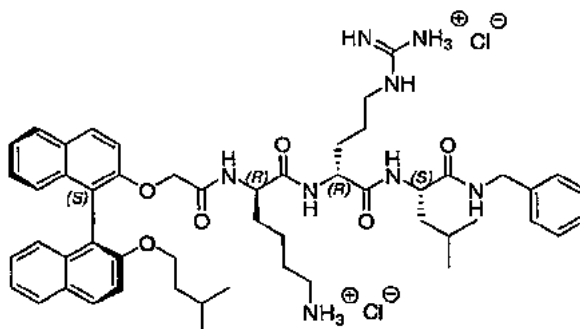
Este compuesto se preparó en dos etapas. La primera etapa mediante el Protocolo 1, usando **14(ii)** (60 mg, 0,272 mmol) y Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH (176 mg, 0,272 mmol) para producir el precursor protegido con Fmoc **14(iii)** en forma de una espuma en forma de un sólido espumoso de color blanco (156 mg, 67%. EM (EN + ve) m/z 851,2 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$). Después, el producto deseado se preparó mediante el Protocolo 2, usando **14(iii)** (156 mg, 0,183 mmol) para proporcionar el producto **14(iv)** en forma de un sólido de color blanco (85 mg, 74%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,83, m, 6H; 1,44, s, 9H; 1,62, m, 6H/ NH_2 ; 1,80, m, 1H; 2,05, s, 3H; 2,43, s, 3H; 2,51, s, 3H; 2,90, s, 2H; 3,15, m, 2H; 3,62, m, 1H; 4,25, m, 2H; 4,45, m, 1H; 6,54, s a, NH; 7,14, m, 5H; 7,72, dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 16,0$ Hz, NH; 8,25, m, NH. EM (EN + ve) m/z 629,0 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

14(v)

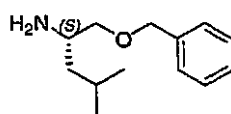
Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **6(vi)** (82 mg, 0,127 mmol) y **14(iv)**(80 mg, 0,127 mmol) para producir **14(v)** en forma de un sólido de color blanco (63 mg, 41%).

5
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,44, d, *J* = 6,5 Hz, 3H; 0,49, d, *J* = 6,5 Hz, 3H; 0,79, d, *J* = 6,3 Hz, 3H; 0,83, d, *J* = 6,3 Hz, 3H; 0,85, m, 2H; 1,11, m, 4H; 1,26, m, 4H; 1,40, s, 6H; 1,43, s, 9H; 1,69, m, 5H; 1,95, m, 1H; 2,04, s, 3H; 2,46, s, 3H; 2,52, s, 3H; 2,90, s, 2H; 2,93, m, 2H; 3,19, m, 2H; 3,80, m, 1H; 4,13, m, 2H; 4,30, m, 5H; 4,49, m, 1H; 5,05, m, NH; 5,04, ABc, *J* = 12,2 Hz, 1H; 5,11, ABc, *J* = 12,2 Hz, 1H; 6,19, d, *J* = 6,8 Hz, NH; 6,15, s a, NH; 6,46, s a, NH; 7,10, m, 6H; 7,31, m, 5H; 7,71, m, 3H; 7,84, d dist., 1H; 7,90, d, *J* = 9,2 Hz, 2H. EM (EN + ve) *m/z* 1252,9 (80%) [M+H]⁺; 577,4 (100) [M+2H-BOC]²⁺.

Compuesto 14

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **14(v)** (63 mg, 0,050 mmol) para producir **14** en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 82%).

15
 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 0,48, d, *J* = 6,5 Hz, 3H; 0,53, d, *J* = 6,5 Hz, 3H; 0,90, m, 8H; 1,17, m, 5H; 1,36, m, 1H; 1,53, m, 3H; 1,68, m, 6H; 1,81, m, 1H; 2,77, m, 2H; 3,19, m, 2H; 3,87, m, 1H; 4,00, m, 1H; 4,10, m, 1H; 4,21, m, 1H; 4,37, m, 3H; 4,44, ABc, *J* = 15,0 Hz, 1H; 4,52, ABc, *J* = 15,0 Hz, 1H; 7,06, dist. t, 2H; 7,25, m, 7H; 7,34, m, 2H; 7,46, d, *J* = 9,5 Hz, 2H; 7,90, d, *J* = 9,0 Hz, 2H; 7,99, d, *J* = 8,8 Hz, 1H; 8,02, d, *J* = 8,7 Hz, 1H. EM (EN + ve) *m/z* 901,0 (5%) [M+H]⁺; 451,1 (100) [M+2H]²⁺.

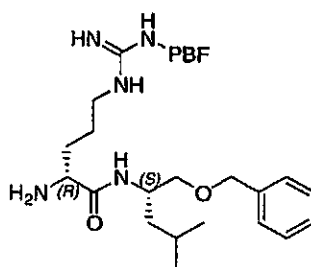
Síntesis del Compuesto 15**15(i)**

25
 A una suspensión en agitación de NaH (dispersión al 60%, 73 mg, 1,86 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió gota a gota (L)-leucinol (0,2 ml, 1,55 mmol). Después, la solución se calentó a reflujo durante una noche antes de enfriarse y de añadir agua (1 ml). Después de la evaporación casi a sequedad, el resto se recogió en DCM (20 ml) y se extrajo con HCl 1 M (3 x 20 ml). Después, los extractos de ácido combinados se basificaron con KOH 2 M y se

30

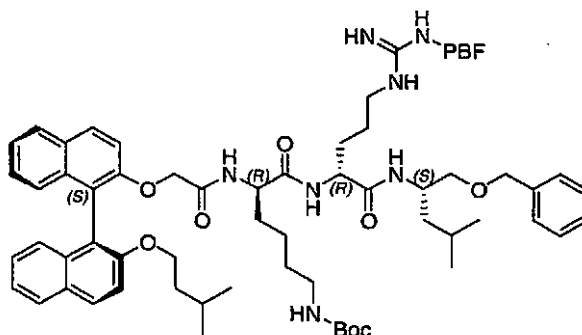
extrajeron de nuevo con DCM (5 x 15 ml). Después, los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a sequedad para producir el producto deseado **15(i)** en forma de un sólido de color blanco (172 mg, 54%) de pureza suficiente para su uso en la siguiente etapa.

- 5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,87, d, *J* = 5,4 Hz, 3H; 0,89, d, *J* = 5,4 Hz, 3H; 1,23, m, 1H; 1,41, m, 1H; 1,56, m, 1H; 2,42, s a, NH₂; 2,74, m, 1H; 3,31, dABc, *J*₁ = 10,7 Hz, *J*₂ = 6,2 Hz, 1H; 3,55, dABc, *J*₁ = 10,7 Hz, *J*₂ = 3,9 Hz, 1H; 3,76, ABc, *J* = 12,9, Hz, 1H; 3,82, ABc, *J* = 12,9, Hz, 1H; 7,32, m, 5H. EM (EN + ve) *m/z* 208 (100%) [M+H]⁺.

15(iii)

- 10 Este compuesto se preparó en dos etapas. La reacción de acoplamiento inicial mediante el Protocolo 1, usando **15(i)** (140 mg, 0,675 mmol) y Fmoc-(D)-arg(Pbf)-OH (438 mg, 0,675 mmol) para producir el precursor protegido con Fmoc **15(ii)** en forma de un sólido espumoso de color blanco (EM (EN + ve) *m/z* 837,9 (25% [M+H]⁺; 419,8 (100% [M+2H]²⁺). Después, este compuesto se desprotegió mediante el Protocolo 2, **15(ii)** (200 mg, 0,238 mmol) para proporcionar un aceite incoloro **15(iii)** (27 mg, 18% dos etapas).

- 15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,88, d, *J* = 6,5 Hz, 3H; 0,89, d, *J* = 6,5 Hz, 3H; 1,25, m, 2H; 1,44, s, 6H; 1,56, m, 3H; 1,70, m, 2H; 2,02, s a, NH₂; 2,08, s, 3H; 2,50, s, 3H; 2,57, s, 3H; 2,93, s, 2H; 3,15, m, 2H; 3,40, m, 2H; 3,63, m, 1H; 4,13, m, 1H; 4,45, ABc, *J* = 12,1 Hz, 1H; 4,50, ABc, *J* = 12,1 Hz, 1H; 6,34, s a, NH; 7,29, m, 5H; 7,39, d, *J* = 9,0 Hz, NH. EM (EN + ve) *m/z* 616,3 (100%) [M+H]⁺.

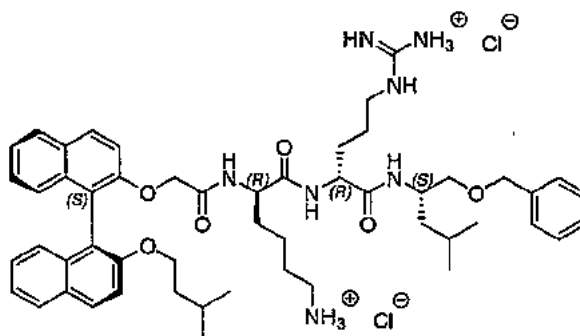
15(iv)

- 20 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **6(vi)** (58 mg, 0,090 mmol) y **15(iii)** (53 mg, 0,086 mmol) para producir **15(iv)** en forma de un sólido de color blanco (53 mg, 50%).

- 25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,49, d, *J* = 6,5 Hz, 3H; 0,53, d, *J* = 6,6 Hz, 3H; 0,79, m, 2H; 0,88, d, *J* = 6,6 Hz, 3H; 0,90, d, *J* = 6,7 Hz, 3H; 0,95, m, 2H; 1,21, m, 6H; 1,42, s, 6H; 1,44, s, 9H; 1,56, m, 5H; 1,83, m, 1H; 2,07, s, 3H; 2,49, s, 3H; 2,56, s, 3H; 2,91, s, 2H; 2,93, m, 2H; 3,17, m, 2H; 3,41, dABc, *J*₁ = 9,6 Hz, *J*₂ = 5,2 Hz, 1H; 3,45, dABc, *J*₁ = 9,6 Hz, *J*₂ = 4,6 Hz, 1H; 3,89, m, 1H; 4,01, m, 2H; 4,17, m, 1H; 4,46, m, 5H; 4,76, m, NH; 6,13, d, *J* = 6,8 Hz, NH; 6,17, s a, NH; 6,66, d, *J* = 8,4 Hz, NH; 7,14, m, 2H; 7,24, m, 4H; 7,30, m, 6H; 7,42, d, *J* = 9,0 Hz, 1H; 7,84, d, *J* = 8,4 Hz, 1H; 7,86, d, *J* = 8,4 Hz, 1H; 7,92, d, *J* = 8,8 Hz, 1H; 7,93, d, *J* = 8,8 Hz, 1H. EM (EN + ve) *m/z* 1240 (100%) [M+H]⁺; 832,4 (100) [M+H-BOC-pbf-ibu]⁺.

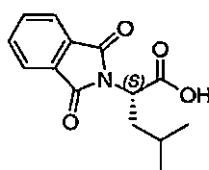
- 30

Compuesto 15



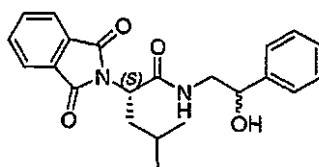
Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **15(iv)** (50 mg, 0,040 mmol) para producir 15 en forma de un sólido de color blanco (32 mg, 83%).

5
 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,51, d, *J* = 6,6 Hz, 3H; 0,56, d, *J* = 6,6 Hz, 3H; 0,90, d, *J* = 6,7 Hz, 3H; 0,92, m, 2H; 0,93, d, *J* = 6,7 Hz, 3H; 1,24, m, 4H; 1,64, m, 9H; 1,84, m, 1H; 2,75, m, 2H; 3,17, m, 2H; 3,43, d, *J* = 7,4 Hz, 2H; 3,92, m, 1H; 4,12, m, 2H; 4,29, m, 1H; 4,49, m, 4H; 7,06, dist. t, 2H; 7,21, m, 2H; 7,34, m, 7H; 7,47, d, *J* = 9,1 Hz, 1H; 7,54, d, *J* = 9,1 Hz, 1H; 7,91, d, *J* = 8,8 Hz, 1H; 7,92, d, *J* = 8,8 Hz, 1H; 8,02, d, *J* = 9,3 Hz, 2H. EM (EN + ve) *m/z* 888,3 (10%) [M+H]⁺; 444,9 (100) [M+2H]²⁺.

Síntesis del Compuesto 16 y el Compuesto 17**16(i)**

15
 A una suspensión de L-leucina (1,17 g, 8,92 mmol) y anhídrido ftálico (1,26 g, 8,51 mmol) en tolueno (25 ml) se le añadió trietilamina (0,11 ml, 0,79 mmol). El matraz se equipó con un separador de agua Dean-Stark y un condensador, y se calentó a reflujo vigoroso durante 3 horas. La solución enfriada se concentró al vacío, se suspendió en HCl al 2,5% (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con bicarbonato sódico acuoso sat. (3 x 25 ml), se acidificaron con HCl al 10% y se extrajeron de nuevo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el producto **16(i)** en forma de un sólido de color blanco (2,12 g, 95%).

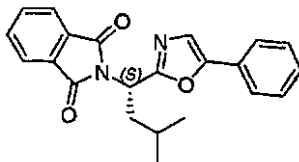
25
 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,87, dd, *J* = 10,7, 6,6 Hz, 6H; 1,44, m, 1H; 1,89, m, 1H; 2,30, m, 1H; 4,93, dd, *J* = 11,3, 4,4 Hz, 1H; 7,67, dd, *J* = 5,3, 2,8 Hz, 2H; 7,79, dd, *J* = 5,3, 2,8 Hz, 2H; 11,23, s a, 1H. EM (EN -ve) *m/z* 260 (100%) [M-H]⁻; 216 (46) [M-COOH]⁻.

16(ii)

30
 A una solución de **16(i)** (0,70, 2,69 mmol) en THF (15 ml) en una atmósfera de N₂ a 0 °C se le añadió dicitohexilcarbodiimida (0,76 g, 3,69 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. A esta se le añadió 2-amino-1-feniletanol (0,45 g, 3,28 mmol) y la solución se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente (~15 °C) durante 16 horas más. La mezcla de reacción se filtró para retirar el subproducto DCU y después se concentró al vacío. El resto en bruto se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice y elución con acetato de etilo al 50%:éter de petróleo dio el compuesto del título **16(ii)** en forma de un aceite de color amarillo pálido (783 mg, 76%).

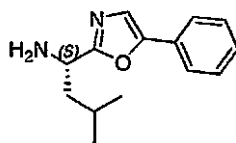
35

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,90, d, $J = 6,8$ Hz, 6H; 1,43, m, 1H; 1,83, m, 1H; 2,30, m, 1H; 3,28, m, 1H; 3,66, m, 1H; 4,82, m, 1H; 4,87, m, 1H; 6,73, s a, 1H; 7,26, m, 5H; 7,73, m, 2H; 7,83, m, 2H. EM (EN + ve) m/z 381,0 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 363,0 (39); 225 (45).

16(iii)

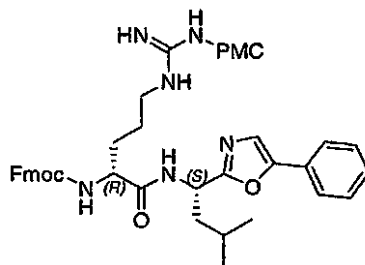
5 A una solución de trióxido de cromo (0,45 g, 4,5 mmol) en agua (10 ml) se le añadió lentamente H_2SO_4 concentrado (10 ml, 95%). Después, la solución enfriada se añadió en porciones a una solución de **16(ii)** (0,72 g, 1,9 mmol) en acetona (7,5 ml) (PRECAUCIÓN: reacción exotérmica). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se hizo básica mediante la adición de carbonato sódico acuoso sat., la solución alcalina se extrajo con DCM (3 x 25 ml) y se añadió salmuera para facilitar la separación completa. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El resto en bruto se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20%:éter de petróleo para producir el compuesto del título **16(iii)** en forma de un aceite de color amarillo pálido (231 mg, 34%).

15 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,02, dd, $J = 18,0, 6,6$ Hz, 6H; 1,66, m, 1H; 2,25, m, 1H; 2,60, m, 1H; 5,64, dd, $J = 10,9,5,0$ Hz, 1H, 7,27, m, 1H; 7,28, t, $J = 7,8$ Hz, 1H; 7,36, t, $J = 7,9$ Hz, 2H; 7,56, d, $J = 7,4$ Hz, 2H; 7,74, dd, $J = 5,3,2,9$ Hz, 2H; 7,87, dd, $J = 5,3, 2,9$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 361,0 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

16(iv)

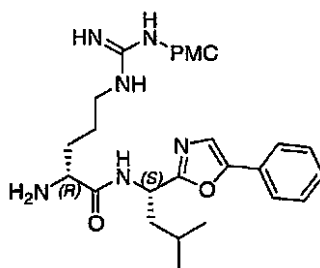
20 A una solución de **16(iii)** (0,19 g, 0,53 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió etilendiamina (0,14 ml, 2,25 mmol) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (50 ml) después se extrajo con HCl 1 M (3 x 25 ml). Los extractos acuosos combinados se hicieron alcalinos con la adición de NaOH 1 M y después se extrajeron con DCM (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío para dar el producto **16(iv)** en forma de cristales de color amarillo pálido (100 mg, 82%).

25 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,96, dd, $J = 6,2, 9,0$ Hz, 6H; 1,73, m, 5H; 4,13, t, $J = 7,2$ Hz, 1H; 7,24, s, 1H; 7,31, t, $J = 7,7$, Hz, 1H; 7,42, t, $J = 7,8$ Hz, 2H; 7,62, d, $J = 7,8$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 231 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

16(v)

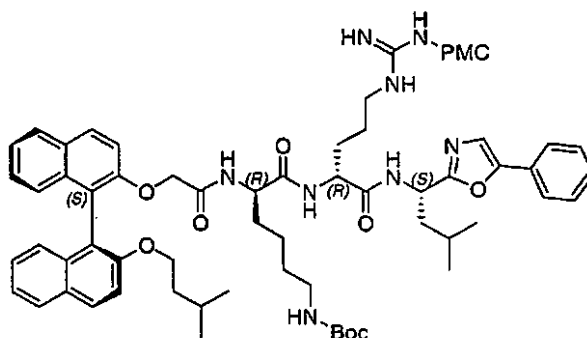
30 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **16(iv)** (0,10 g, 0,43 mmol) y (R)-Fmoc-arginina(PMC)-OH (0,28 g, 0,42 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 ml) con EDCI (0,11 g, 0,57 mmol) y HOBT (0,07 g, 0,52 mmol). La purificación con 2% metanol:DCM dio el producto **16(v)** en forma de un aceite blanquecino y espeso (292 mg, 79%).

35 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,88, m, 6H; 1,23, d, $J = 3,2$ Hz, 6H; 1,66, m, 6H; 1,77, m, 2H; 2,03, m, 4H; 2,53, m, 8H; 3,23, m, 2H; 4,02, s a, 1H; 4,23, m, 4H; 5,24, m, 2H; 6,37, m, 4H; 7,10, s, 1H; 7,26, m, 6H; 7,69, m, 3H; 7,67, m, 2H. EM (EN + ve) m/z 874,9 (48%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 438 (74); 143 (100).

16(vi)

5 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 2, usando **16(v)** (0,26 g, 0,30 mmol) y piperidina (0,1 ml, 1,01 mmol) en acetonitrilo anhidro (8 ml). La purificación con metanol al 2-10%:DCM dio el producto **16(vi)** en forma de un sólido de color amarillo pálido (189 mg, 98%).

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ; 0,94, dd, *J* = 12,3, 6,6 Hz, 6H; 1,28, s, 6H; 1,61, m, 4H; 1,79, m, 5H; 2,07, s, 3H; 2,13, s a, 2H; 2,52, s, 3H; 2,54, s, 3H; 2,58, m, 2H; 3,17, m, 2H; 3,48, m, 1H; 5,23, cuart. AB, *J* = 6,6 Hz, 1H; 6,42, s a, 3H; 7,18, s, 1H; 7,27, m, 1H; 7,35, t, *J* = 7,6 Hz, 2H; 7,55, d, *J* = 7,3 Hz, 2H; 8,08, d a, 1H. EM (EN + ve) m/z ; 653 (100%) [M+H]⁺; 327 (41) [M+H]²⁺.

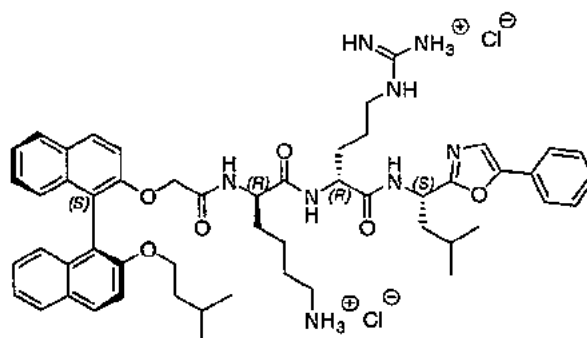
16(vii)

15 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, **16(vi)** (0,19 g, 0,29 mmol) y **6(vi)** (0,19 0,29 mmol) en acetonitrilo anhidro (7 ml) con EDCI (0,08 g, 0,42 mmol) y HOBT (0,06 g, 0,41 mmol). La purificación con metanol al 2%:DCM dio el producto **16(vii)** en forma de un sólido de color blanquecino (343 mg, 92%).

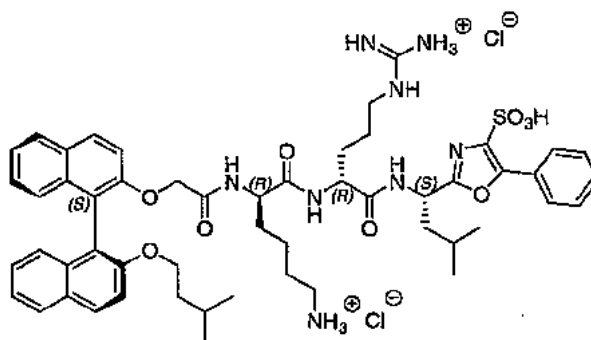
20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,48, dd, *J* = 16,1, 6,4 Hz, 6H; 0,88, m, 2H; 0,95, m, 7H; 1,17, m, 6H; 1,27, m, 7H; 1,41, s, 9H; 1,74, m, 8H; 2,06, s, 3H; 2,52, m, 8H; 2,81, m, 3H; 3,18, m, 1H; 3,85, m, 1H; 4,03, m, 2H; 4,41, m, 3H; 4,79, m, 1H; 5,25, m, 1H; 6,15, m, 1H; 6,29, s a, 2H; 7,32, m, 17H; 7,90, m, 4H. EM (EN + ve) m/z 1278 (47%) [M+H]⁺; 1277 (56) [M]⁺; 639 (100) [M+H]⁺.

Compuesto 16 y Compuesto 17

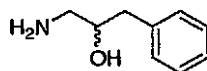
25 Estos compuestos se prepararon mediante el Protocolo 3, **16(vii)** (0,34 g, 0,27 mmol) y TFA (2 ml, 27,0 mmol) en DCM (2 ml). La precipitación en metanol usando éter (3 veces) dio una mezcla de dos compuestos que se separaron por HPLC preparativa de fase inversa para dar **16** en forma de un sólido de color blanco (73 mg, 25%) y **17** en forma de un sólido de color blanquecino (62 mg, 21%).

Compuesto 16

5 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,50, dd, *J* = 16,9, 6,6 Hz, 6H; 0,98, m, 9H; 1,21, m, 5H; 1,38, m, 4H; 1,69, m, 4H; 1,88, m, 2H; 2,73, m, 2H; 3,19, m, 1H; 3,96, m, 1H; 4,10, m, 2H; 4,45, cuart. AB, *J* = 14,6 Hz, 2H; 5,22, m, 1H; 7,05, t, *J* = 6,6 Hz, 2H; 7,21, m, 2H; 7,43, m, 8H; 7,71, m, 2H; 8,00, m, 4H. EM (EN + ve) *m/z* 911 (16%) [M+H]⁺; 456 (100) [M+H]²⁺.

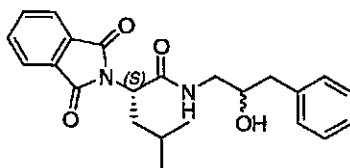
Compuesto 17

10 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,50, dd, *J* = 12,4, 12,4 Hz, 6H; 0,96, m, 6H; 1,24, m, 20H; 2,10, m, 2H; 3,15, m, 1H; 3,98, m, 1H; 4,15, m, 2H; 4,46, m, 2H; 5,06, m, 1H; 7,09, m, 3H; 7,40, m, 4H; 7,66, m, 4H; 7,92, m, 4H; 8,33, m, 2H. EM (EN + ve) *m/z* 992 (38%) [M+H]⁺; 496 (100) [M+H]²⁺.

Síntesis del Compuesto 18**18(i)**

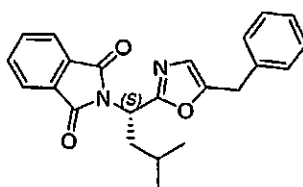
15
20 Una suspensión de (2,3-epoxipropil)benzeno (0,5 ml, 3,80 mmol) en una solución concentrada de amoníaco (10 ml, 28%) se puso en un tubo de Teflón con un tapón a una presión de 10 MPa, después se calentó en un reactor de microondas a 110 °C durante 30 minutos. Después de enfriar la mezcla, se extrajo con DCM (3 x 15 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el producto **18(i)** en forma de prismas incoloros (490 mg, 86%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,01, s, 3H; 2,59, m, 1H; 2,73, d, *J* = 6,4 Hz, 2H; 2,78, m, 1H; 3,72, m, 1H; 7,22, m, 5H. EM (EN + ve) *m/z* 152 (100%) [M+H]⁺; 134 (21); 117 (12).

18(ii)

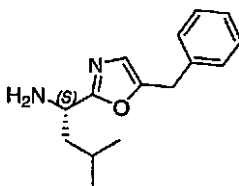
5 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **18(i)** (0,84, 3,23 mmol) y **16(i)** en acetonitrilo (10 ml), con EDCI (0,75 g, 3,94 mmol) y HOBT (0,53 g, 3,97 mmol). La purificación con acetato de etilo al 50%:éter de petróleo dio el producto **18(ii)** en forma de un aceite incoloro (1,02 g, 80%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,88, dd, *J* = 6,4, 2,1 Hz, 6H; 1,43, m, 1H; 1,81, m, 1H; 2,30, m, 1H; 2,67, m, 2H; 3,01, s, 1H; 3,07, m, 1H; 3,44, m, 1H; 3,86, m, 1H; 4,84, dd, *J* = 11,4, 4,7 Hz, 1H; ; 6,74, s, 1H; 7,20, m, 5H; 7,69, m, 2H; 7,80, m, 2H. EM (EN + ve) *m/z* 433 (20%) [M+K]⁺; 417 (51) [M+Na]⁺; 395 (100) [M+H]⁺.

18(iii)

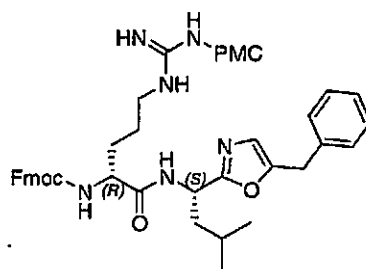
10 A una solución de trióxido de cromo (0,51 g, 5,1 mmol) en agua (10 ml) se le añadió lentamente H₂SO₄ concentrado (10 ml, 95%). Después, la solución enfriada se añadió en porciones a una solución de **18(ii)** (0,82 g, 2,1 mmol) en acetona (7,5 ml) (PRECAUCIÓN: reacción exotérmica). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se hizo básica mediante la adición de carbonato sódico acuoso sat., la solución alcalina se extrajo con DCM (3 x 25 ml) y se añadió salmuera para facilitar la separación completa. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El resto en bruto se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, elusión con acetato de etilo al 25%:éter de petróleo dio el producto **18(iii)** en forma de un aceite de color amarillo oscuro (200 mg, 25%).

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,98, dd, *J* = 9,1, 6,4 Hz, 6H; 1,60, m, 1H; 2,14, m, 1H; 2,51, m, 1H; 3,92, s, 2H; 5,52, dd, *J* = 5,0, 11,1 Hz, 1H; 6,65, s, 1H; 7,22, m, 5H; 7,72, dd, *J* = 5,3, 3,2 Hz, 2H; 7,85, dd, *J* = 5,6, 2,9 Hz, 2H. EM (EN + ve) *m/z* 375 (100%) [M+H]⁺.

18(iv)

25 Una solución de **18(iii)** (0,20 g, 0,53 mmol) y etilendiamina (0,20 ml, mmol) en etanol (10 ml) se puso en un tubo de Teflón con un tapón a una presión de 10 MPa, después se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (50 ml), después se extrajo con HCl al 5% (4 x 25 ml). Los extractos acuosos combinados se hicieron alcalinos con la adición de NaOH 1 M, después se extrajeron con DCM (4 x 25 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el producto **18(iv)** en forma de un aceite incoloro y espeso (111 mg, 81%).

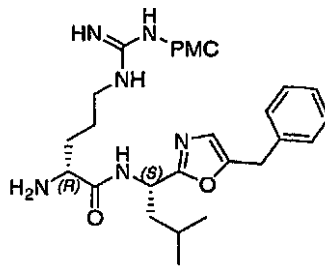
30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,89, m, 6H; 1,64, m, 5H; 3,95, s, 2H; 4,0, m, 1H; 6,62, s, 1H; 7,26, m, 5H. EM (EN + ve) *m/z* 245 (83%) [M+H]⁺; 228 (100) [M-NH₂]⁺.

18(v)

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **18(iv)** (88 mg, 36 μ mol) y (R)-Fmoc-arginina(PMC)-OH (240 mg, 37 μ mol) en acetonitrilo anhidro (6 ml) con EDCI (95 mg, 50 μ mol) y HObt (64 mg, 47 μ mol). La purificación con metanol al 2%:DCM dio el producto **18(v)** en forma de un aceite de color amarillo pálido (302 mg, 94%).

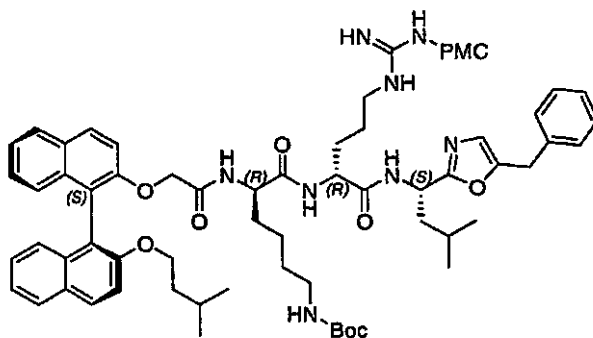
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,82, d, $J = 6,4$ Hz, 6H; 1,24, s, 6H; 1,72, m, 9H; 2,01, s, 3H; 2,54, m, 8H; 3,23, m, 2H; 3,81, s, 2H; 4,03, m, 1H; 4,24, m, 3H; 5,14, c, $J = 7,3$ Hz, 1H; 6,47, m, 5H; 7,21, m, 8H; 7,37, m, 2H; 7,49, d, $J = 7,3$ Hz, 2H; 7,69, $J = 7,3$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 888,9, (78%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 445,3 (100) $[\text{M}+\text{H}]^{2+}$.

18(vi)



Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 2, usando **18(v)** (0,30 g, 0,34 mmol) y piperidina (0,15 ml, 1,51 mmol) en acetonitrilo anhidro (7 ml). La purificación con metanol al 2-10%:DCM dio el producto **18(vi)** en forma de un aceite espeso de color amarillo pálido (222 mg, 97%).

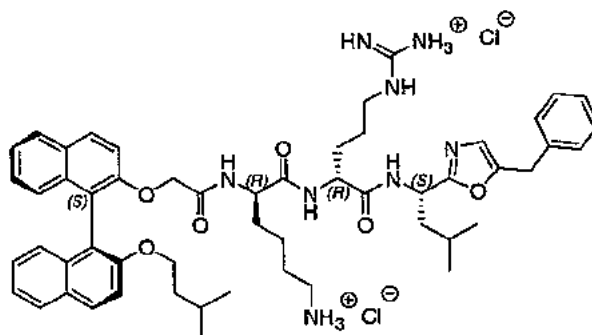
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,88, dd, $J = 6,4, 5,3$ Hz, 6H; 1,28, s, 6H; 1,62, m, 9H; 2,08, s, 3H; 2,19, m, 2H; 2,53, s, 3H; 2,55, s, 3H; 2,57, m, 2H; 3,14, m, 2H; 3,42, m, 1H; 3,90, s, 2H; 5,09, c, $J = 7,0$ Hz, 1H; 6,38, m, 3H; 6,59, s, 1H; 7,23, m, 5H; 8,00, d a, $J = 8,5$ Hz, 1H.

18(vii)

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **18(vi)** (0,11 g, 0,16 mmol) y **6(vi)** (0,10 g, 0,16 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 ml) con EDCI (0,04 g, 0,21 mmol) y HObt (0,03 g, 0,24 mmol). La purificación con 2-5% metanol:DCM dio el producto **18(vii)** en forma de un sólido de color blanquecino (131 mg, 64%).

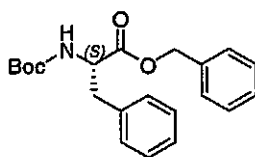
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,46, dd, $J = 18,25, 6,4$ Hz, 6H; 0,78, m, 2H; 0,89, m, 8H; 1,18, m, 14H; 1,42, s, 9H; 1,64, m, 8H; 2,08, s, 3H; 2,58, m, 10H; 2,79, s a, 1H; 2,91, m, 2H; 3,19, m, 1H; 3,92, m, 5H; 4,43, m, 3H; 4,79, m, 1H; 5,10, m, 1H; 6,25, m, 3H; 7,27, m, 12H; 7,91, m, 5H. EM (EN + ve) m/z 1291 (28%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 646 (67) $[\text{M}+\text{H}]^{2+}$; 83 (100). HREM (EN + ve) para $\text{C}_{73}\text{H}_{95}\text{N}_8\text{O}_{11}\text{S}$, calculado 1291,6841, encontrado 1291,6835.

Compuesto 18



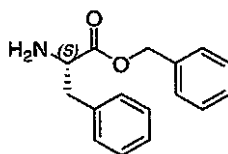
5 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **18(vii)** (132 mg, 0,10 mmol) y TFA:TIPS:H₂O (95:2,5:2,5) (2 ml). La precipitación en metanol usando éter (3 veces) dio el producto 18 en forma de un polvo blanquecino (57 mg, 62%).

10 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,52, dd, *J* = 16,1, 6,4 Hz, 6H; 0,91, m, 8H; 1,19, m, 5H; 1,57, m, 10H; 2,78, m, 2H; 3,17, m, 2H; 3,30, m, 2H; 3,49, c, *J* = 7,0 Hz, 2H; 4,04, m, 4H; 4,53, cuart. AB, *J* = 14,1 Hz, 1H; 5,17, m, 1H; 7,08, m, 2H; 7,25, m, 9H; 7,49, dd, *J* = 17,3, 9,0 Hz, 2H; 7,89, m, 2H; 8,01, dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 2H. EM (EN + ve) *m/z* 925 (4%) [M+H]⁺; 463,5 (100) [M+H]²⁺.

Síntesis del Compuesto 19**19(i)**

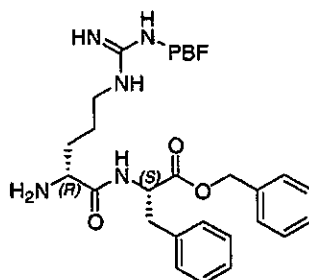
15 A Boc-(L)-Phe-OH (265 mg, 1,00 mmol) y carbonato potásico (691 mg, 5,0 mmol) en acetona (30 ml) se les añadió bromuro de bencilo (0,24 ml, 2,0 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche antes de enfriarse, filtrarse y evaporarse a sequedad. El resto resultante se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5%/hexano para retirar en primer lugar bromuro de bencilo, después con DCM para producir el producto **19(i)** en forma de un sólido de color blanco (351 mg, 99%).

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,46, s, 9H; 3,12, m, 2H; 4,68, m, 1H; 5,15, ABc, *J* = 12,3 Hz, 1H; 5,16, m, NH; 5,19, ABc, *J* = 12,3 Hz, 1H; 7,09, m, 2H; 7,25, m, 3H; 7,32, m, 2H; 7,36, m, 2H. EM (EN + ve) *m/z* 401,1 (40%) [M+HCOOH]⁺; 378,1 (20) [M+Na]⁺; 356,1 (25) [M+H]⁺; 300,0 (60) [M+H-C₄H₈]⁺; 256,0 (100) [M+H-BOC]⁺.

19(ii)

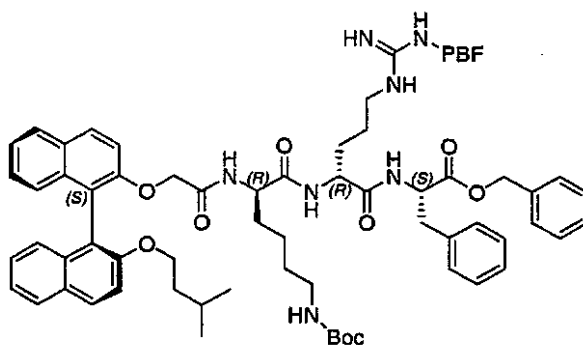
25 A **19(i)** (346 mg, 0,973 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la solución se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con una solución sat. de bicarbonato sódico hasta que los lavados fueron básicos. Después, la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad para producir el producto deseado **19(ii)** en forma de un aceite incoloro (203 mg, 82%).

30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,54, s, NH₂; 2,78, dABc, *J*₁ = 13,5 Hz, *J*₂ = 5,5 Hz, 1H; 2,96, dABc, *J*₁ = 13,5 Hz, *J*₂ = 7,5 Hz, 1H; 3,65, m, 1H; 5,00, ABc, *J* = 12,3 Hz, 1H; 1,56, m, NH; 5,03, ABc, *J* = 12,3 Hz, 1H; 7,02, d, *J* = 6,9 Hz, 2H; 7,15, m, 8H. EM (EN + ve) *m/z* 256,1 (100%) [M+H]⁺.

19(iv)

5 Este compuesto se preparó en dos etapas. La primera etapa mediante el Protocolo 1, usando **19(ii)** (200 mg, 0,78 mmol) y Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH (464 mg, 0,70 mmol) para producir el precursor protegido con Fmoc **19(iii)** en forma de una espuma en forma de un sólido espumoso de color blanco (573 mg, EM (EN + ve) m/z 899,8 (100%) [M+H]⁺). Después, este precursor (200 mg) se desprotegió mediante el Protocolo 2 para proporcionar el compuesto deseado **19(iv)** en forma de un sólido de color blanco (148 mg, 89% dos etapas).

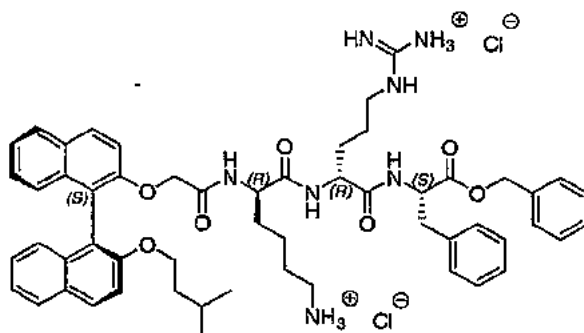
10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,32, s, 6H; 1,44, m, 2H/NH₂; 1,66, m, 2H; 1,80, dist. t, 2H; 2,12, s, 3H; 2,58, s, 3H; 2,60, s, 3H; 2,61, m, 2H; 3,12, m, 4H; 3,36, m, 1H; 4,81, m, 1H; 5,07, ABc, J = 12,2 Hz, 1H; 5,15, ABc, J = 12,2 Hz, 1H; 6,41, m, NH; 7,09, d, J = 6,6 Hz, 2H; 7,25, m, 5H; 7,32, m, 3H; 7,88, d, J = 6,8 Hz, NH. EM (EN + ve) m/z 677,9 (100%) [M+H]⁺.

19(v)

15 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **6(vi)** (122 mg, 0,190 mmol) y **19(iv)** (140 mg, 0,207 mmol) para producir **19(v)** en forma de un sólido de color blanco (197 mg, 71%).

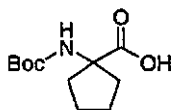
20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,48, d, J = 6,2 Hz, 3H; 0,54, d, J = 6,2 Hz, 3H; 0,78, m, 2H; 0,89, m, 2H; 1,20, m, 8H; 1,43, s, 9H; 1,58, m, 1H; 1,78, dist. t, 2H; 2,12, s, 3H; 2,60, s, 3H; 2,61, s, 3H; 2,62, m, 2H; 2,90, m, 3H; 3,06, m, 2H; 3,19, m, 1H; 3,88, m, 1H; 4,06, m, 2H; 4,37, m, 1H; 4,39, ABc, J = 6,6 Hz, 1H; 4,52, ABc, J = 6,6 Hz, 1H; 4,86, m, 1H/NH; 5,10, ABc, J = 12,3 Hz, 1H; 5,18, ABc, J = 12,3 Hz, 1H; 6,19, d, J = 7,3 Hz, NH; 6,35, s a, NH; 7,22, m, 8H; 7,33, m, 9H; 7,45, d, J = 9,1 Hz, 1H; 7,85, d, J = 8,2 Hz, 1H; 7,88, d, J = 7,9 Hz, 1H; 7,96, d, J = 8,7 Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 1301,8 (100%) [M+H]⁺.

Compuesto 19



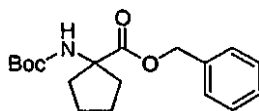
Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **19(v)** (195 mg, 0,148 mmol) para producir **19** en forma de un sólido de color blanquecino (128 mg, 85%).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,46, d, *J* = 6,6 Hz, 3H; 0,52, d, *J* = 6,6 Hz, 3H; 0,92, m, 2H; 1,08, m, 2H; 1,20, m, 2H; 1,50, m, 5H; 2,76, m, 2H; 3,03, m, 3H; 3,15, m, 1H; 3,88, m, 1H; 4,06, m, 2H; 4,28, m, 1H; 4,46, m, 2H; 4,69, m, 1H; 5,11, s, 2H; 7,13, m, 8H; 7,27, m, 8H; 7,41, d, *J* = 9,0 Hz, 1H; 7,51, d, *J* = 9,1 Hz, 1H; 7,85, m, 2H; 7,98, dist. t, 2H. EM (EN + ve) *m/z* 936 (10%) [M+H]⁺; 468,9 (100) [M+2H]²⁺.

Síntesis del Compuesto 20**20(i)**

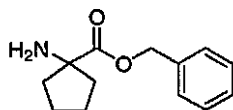
A ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (100 mg, 0,774 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml) se le añadió hidróxido tetrametilamonio pentahidrato (190 mg, 1,04 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvió el ácido. Después, se añadió Boc anhídrido (300 mg, 1,37 mmol) y la solución resultante se agitó durante cuatro días. Después, el disolvente se retiró y el residuo resultante se repartió entre agua y éter. La capa acuosa se lavó con una porción adicional de éter y después se acidificó con ácido cítrico sólido a pH 3-4. Después, la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3 x 15 ml), antes de combinarse, secarse (MgSO₄) y evaporarse a sequedad para producir **20(i)** en forma de un aceite de color amarillo pálido (101 mg, 57%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,44, s, 9H; 1,78, m, 4H; 1,96, m, 2H; 2,29, m, 2H; 5,06, s a, NH; 10,19, s a, COOH.

20(ii)

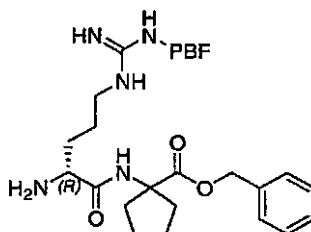
A **20(i)** (120 mg, 0,523 mmol) y carbonato potásico (178 mg, 1,29 mmol) en acetona (25 ml) se les añadió bromuro de bencilo (0,1 ml, 0,920 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche antes de enfriarse, se filtrarse y evaporarse a sequedad. El resto resultante se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5%/hexano para retirar en primer lugar bromuro de bencilo, después con DCM para producir el producto **20(ii)** en forma de un aceite incoloro que se solidificó en un sólido de color blanco después de un periodo de reposo (173 mg, 96%).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,37, s, 9H; 1,74, m, 4H; 1,91, m, 2H; 1,20, m, 2H; 5,08, s a, NH; 5,13, s, 2H; 7,30, m, 5H. EM (EN + ve) *m/z* 320 (50%) [M+H]⁺; 220 (100) [M+H-BOC]⁺.

20(iii)

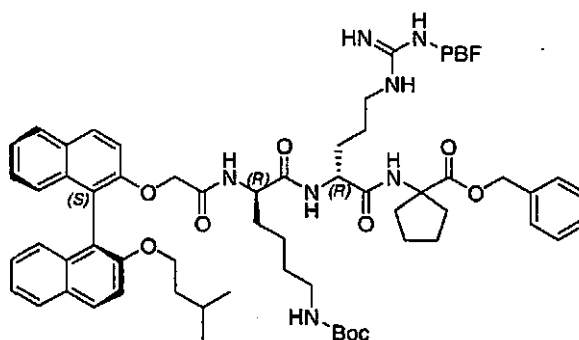
A **20(ii)** (170 mg, 0,532 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se lavó con una solución sat. de bicarbonato sódico hasta que los lavados fueron básicos. Después, la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad para producir el producto deseado **20(iii)** en forma de un aceite de color amarillo pálido (102 mg, 87%).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,58, m, 2H; 1,67, s, NH₂; 1,73, m, 2H; 1,84, m, 2H; 2,08, m, 2H; 5,12, s, 2H; 7,32, m, 5H. EM (EN + ve) m/z 219,9 (100%) [M+H]⁺.

20(v)

Este compuesto se preparó en dos etapas. El acoplamiento inicial mediante el Protocolo 1, usando **20(iii)** (100 mg, 0,456 mmol) y Fmoc-(D)-arg(Pbf)-OH (296 mg, 0,456 mmol) para producir el precursor protegido con Fmoc **20(iv)** en forma de una espuma en forma de un sólido espumoso de color blanco (EM (EN + ve) m/z 850 (100%) [M+H]⁺). Después, este precursor se desprotegió mediante el Protocolo 2 para proporcionar el compuesto deseado **20(v)** en forma de un sólido de color blanco (152 mg, 53% dos etapas).

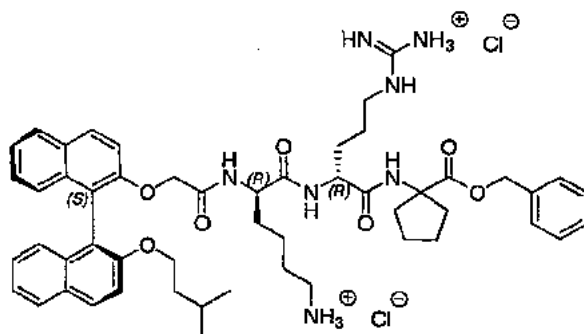
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,44, s, 6H; 1,46, m, 2H; 1,63, m, 2H; 1,76, 4H/NH₂; 1,93, m, 2H; 2,07, s, 3H; 2,24, m, 2H; 2,50, s, 3H; 2,58, s, 3H; 2,93, s, 2H; 3,20, m, 2H; 3,87, m, 1H; 5,08, s, 2H; 6,37, s a, NH; 6,42, s a, NH; 7,28, m, 5H; 7,52, s, NH; 7,75, m, NH. EM (EN + ve) m/z 628 (100%) [M+H]⁺.

20(vi)

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **6(vi)** (100 mg, 0,155 mmol) y **20(v)** (141 mg, 0,224 mmol) para producir **20(vi)** en forma de un sólido de color blanco (123 mg, 63%).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,47, d, J = 6,4 Hz, 3H; 0,52, d, J = 6,4 Hz, 3H; 0,78, m, 2H; 0,94, m, 1H; 1,23, m, 7H; 1,42, s, 9H; 1,43, s, 3H; 1,44, s, 3H; 1,70, m, 4H; 1,96, m, 2H; 2,07, s, 3H; 2,11, m, 1H; 2,25, m, 1H; 2,50, s, 3H; 2,57, s, 3H; 2,91, s, 2H; 2,93, m, 2H; 3,07, m, 2H; 3,87, m, 1H; 4,00, m, 2H; 4,37, m, 2H; 4,59, m, 1H; 4,79, m, NH; 5,07, s, 2H; 6,15, d, J = 6,9 Hz, NH; 6,25, s a, NH; 7,11, d, J = 8,5 Hz, 1H; 7,15, d, J = 8,5 Hz, 1H; 7,26, m, 10H; 7,43, d, J = 9,1 Hz, 1H; 7,84, d, J = 8,4 Hz, 1H; 7,85, d, J = 8,4 Hz, 1H; 7,93, d, J = 6,9 Hz, 1H; 7,94, d, J = 9,0 Hz, 1H. EM (EN + ve) m/z 1252 (100%) [M+H]⁺.

Compuesto 20

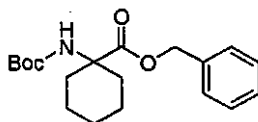


Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **20(vi)** (110 mg, 0,088 mmol) para producir 20 en forma de un sólido de color blanquecino (83 mg, 97%).

5

10

RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 0,51, d, $J = 6,5$ Hz, 3H; 0,57, d, $J = 6,5$ Hz, 3H; 0,95, m, 2H; 1,14, m, 2H; 1,24, m, 2H; 1,42, m, 1H; 1,57, m, 5H; 1,77, m, 4H; 1,98, m, 2H; 2,12, m, 1H; 2,30, m, 1H; 2,79, m, 2H; 3,08, m, 2H; 3,95, m, 1H; 4,14, m, 2H; 4,27, m, 1H; 4,45, ABc, $J = 14,7$ Hz, 1H; 4,55, ABc, $J = 14,7$ Hz, 1H; 5,07, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,12, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 7,06, t, $J = 9,3$ Hz, 2H; 7,20, m, 2H; 7,34, m, 7H; 7,47, d, $J = 8,9$ Hz, 1H; 7,55, d, $J = 9,0$ Hz, 1H; 7,89, d, $J = 8,3$ Hz, 1H; 7,92, d, $J = 8,3$ Hz, 1H; 8,01, d, $J = 8,9$ Hz, 1H; 8,02, d, $J = 8,9$ Hz, 1H. EM (EN + ve) m/z 900 (5%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 450,7 (100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

Síntesis del Compuesto 21**21(i)**

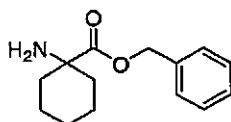
15

20

A ácido Boc-1-amino-1-ciclohexanocarboxílico (168 mg, 0,69 mmol) y carbonato potásico (691 mg, 5,00 mmol) en acetona (30 ml) se les añadió bromuro de bencilo (0,17 ml, 1,40 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche antes de enfriarse, filtrarse y evaporarse a sequedad. El resto resultante se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5%/hexano para retirar en primer lugar bromuro de bencilo, después con DCM para producir el producto **21(i)** en forma de un aceite incoloro (226 mg, 98%).

25

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,28, m, 1H; 1,38, s, 9H; 1,42, m, 2H; 1,58, m, 3H; 1,82, m, 2H; 1,98, m, 2H; 4,86, s, NH; 5,12, s, 2H; 7,32, m, 5H. EM (EN + ve) m/z 379 (70%) $[\text{M}+\text{HCOOH}]^+$; 356,1 (20) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 334,1 (40) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 278,1 (100) $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$; 234,0 (95) $[\text{M}+\text{H}-\text{BOC}]^+$.

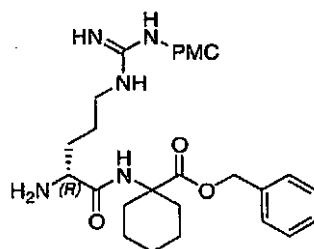
21(ii)

30

A **21(i)** (218 mg, 0,654 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (2 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la solución se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con una solución sat. de bicarbonato sódico hasta que los lavados fueron básicos. Después, la capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó a sequedad para producir el producto deseado 21 (ii) en forma de un aceite de color amarillo pálido (121 mg, 79%).

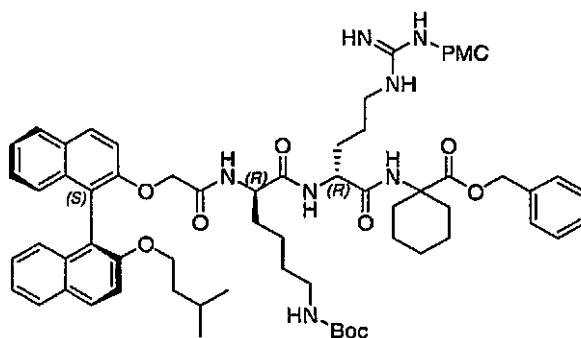
35

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,39, m, 6H; 1,56, m, 2H; 1,72, s, NH_2 ; 1,87, m, 2H; 5,06, s, 2H; 7,26, m, 5H. EM (EN + ve) m/z 234,0 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

21(iv)

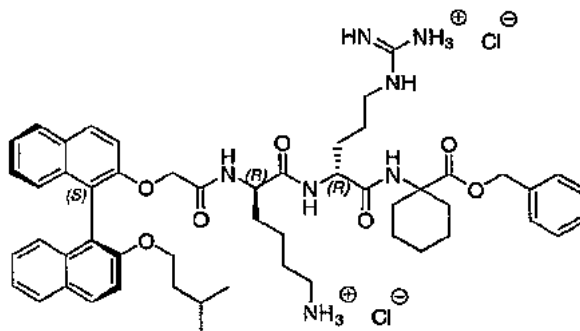
Este compuesto se preparó en dos etapas. La primera etapa mediante el Protocolo 1, usando **21(ii)** (115 mg, 0,49 mmol) y Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH (318 mg, 0,48 mmol) para producir el precursor protegido con Fmoc **21(iii)** en forma de una espuma en forma de un sólido espumoso de color blanco (402 mg, EM (EN + ve) m/z 877,9 (100%) [M+H]⁺). Después, este precursor **21(iii)** (200 mg) se desprotegió mediante el Protocolo 2 para proporcionar el compuesto deseado **21(iv)** en forma de un sólido de color blanco (141 mg, 87% dos etapas).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,30, s, 6H; 1,58, m, 10H/NH₂; 1,79, dist. t, 2H; 1,90, m, 2H; 2,10, s, 3H; 2,57, s, 3H; 2,58, s, 3H; 2,62, m, 2H; 3,14, m, 4H; 3,44, m, 1H; 5,06, ABc, J = 12,6 Hz, 1H; 5,09, ABc, J = 12,6 Hz, 1H; 6,41, m, NH; 7,29, m, 5H; 7,80, s, NH. EM (EN + ve) m/z 656,3 (100%) [M+H]⁺.

21(v)

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **6(vi)** (122 mg, 0,190 mmol) y **21(iv)** (140 mg, 0,213 mmol) para producir **21(v)** en forma de un sólido de color blanco (163 mg, 67%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,49, d, J = 6,4 Hz, 3H; 0,54, d, J = 6,4 Hz, 3H; 0,78, m, 2H; 0,92, m, 2H; 1,20, m, 6H; 1,29, s, 6H; 1,44, s, 9H; 1,53, m, 2H; 1,77, m, 3H; 1,89, m, 1H; 2,09, s, 3H; 2,55, s, 3H; 2,57, s, 3H; 2,59, m, 2H; 2,89, m, 2H; 3,09, m, 2H; 3,89, m, 1H; 4,04, m, 2H; 4,36, ABc, J = 14,6 Hz, 1H; 4,42, m, 1H; 4,54, ABc, J = 14,6 Hz, 1H; 4,80, m, NH; 5,06, s, 2H; 6,14, s a, NH; 6,36, s a, NH; 7,26, m, 12H; 7,44, d, J = 9,1 Hz, 1H; 7,84, d, J = 8,9 Hz, 1H; 7,86, d, J = 7,9 Hz, 1H; 7,92, d, J = 8,8 Hz, 1H; 7,95, d, J = 7,6 Hz, 1H. EM (EN + ve) m/z 1280,3 (100%) [M+H]⁺.

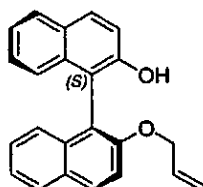
Compuesto 21

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **21(v)** (106 mg, 0,083 mmol) para producir **21** en forma de un sólido de color blanquecino (35 mg, 43%).

5 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 0,50, d, $J = 6,4$ Hz, 3H; 0,56, d, $J = 6,4$ Hz, 3H; 0,94, m, 2H; 1,18, m, 3H; 1,57, m, 13H; 1,94, m, 5H; 2,78, m, 2H; 3,08, m, 2H; 3,93, m, 1H; 4,12, m, 2H; 4,30, m, 1H; 4,42, ABc, $J = 14,6$ Hz, 1H; 4,54, ABc, $J = 14,6$ Hz, 1H; 5,02, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,09, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 7,06, dist. t, 2H; 7,20, dist. t, 2H; 7,32, m, 7H; 7,44, d, $J = 8,8$ Hz, 1H; 7,53, d, $J = 9,1$ Hz, 1H; 7,90, dist. t, 2H; 8,00, d, $J = 9,1$ Hz, 1H; 8,01, d, $J = 9,1$ Hz, 1H; 8,09, s, NH. EM (EN + ve) m/z 915,0 (10%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 457,9 (100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

Síntesis del Compuesto 22

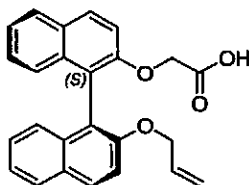
22(i)



10 A una solución de 1,1'-binaft-2,2'-diol (4,89 g, 17,1 mmol) en acetona seca (40 ml) se le añadió carbonato potásico anhidro (3 g) en una atmósfera de N_2 . Después de agitar durante una hora se añadió gota a gota una solución de bromuro de alilo (1,55 ml, 17,9 mmol) en acetona (20 ml) durante un periodo de 2 h. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante una noche antes de enfriar y de filtrar. Después, el sólido resultante se lavó dos veces más con acetona (10 ml) antes de evaporar a sequedad los extractos orgánicos combinados para producir un aceite de color miel. La cromatografía en columna ultrarrápida posterior con 1:3 de DCM/Hexano como eluyente proporcionó el producto deseado **22(i)** en forma de un sólido de color amarillo (1,905 g, 53%). $F_r = 0,06$ (1:1 de hexano/DCM). El producto disustituido en bruto (4%) y el material de partida (7%) también se recuperaron.

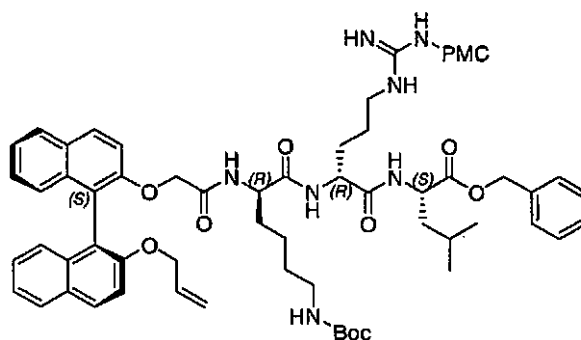
20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4,48, m, 2H; 5,00, m, 2H; 5,51, m, 1H; 7,13, d dist., $J = 8,3$ Hz, 1H; 7,28, m, 7H; 7,83, m, 3H; 7,92, d, $J = 9,1$ Hz, 1H.

22(ii)



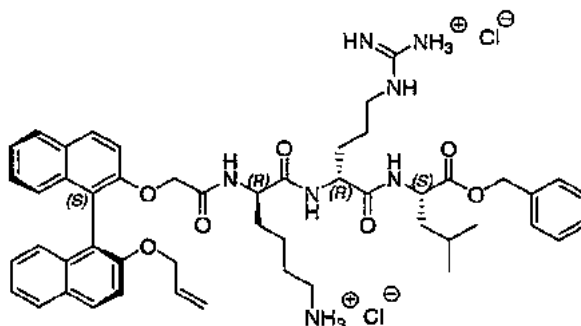
25 A **22(i)** (1,91 g, 5,84 mmol) en MeOH seco (50 ml) se le añadieron carbonato potásico (8,1 g, 58,6 mmol) y ácido bromoacético (4,05 g, 29,3 mmol). El color de la solución cambió de amarillo a casi transparente después de la adición del ácido bromoacético. Después, la solución se calentó a reflujo durante tres horas, tiempo durante el cual había entrado en solución un precipitado de color blanco. Después, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el resto se disolvió en agua (50 ml). Después, esto se lavó con tres porciones de 30 ml de éter antes de acidificar la capa acuosa con HCl 3 M. Después, esta solución ácida se extrajo con tres porciones de 30 ml de DCM para producir una solución de color amarillo. Después, esta solución de color amarillo se secó sobre MgSO_4 antes de evaporarse a sequedad para producir el producto **22(ii)** en forma de un sólido espumoso de color amarillo (1,87 g, 83%).

35 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4,48, m, 2H; 4,55, ABc, $J = 16,7$ Hz, 1H; 4,67, ABc, $J = 16,7$ Hz, 1H; 4,95, m, 2H; 5,65, m, 1H; 7,13, t apar., 2H; 7,24, m, 2H; 7,34, m, 3H; 7,42, d, $J = 9,1$ Hz, 1H; 7,87, d, $J = 8,2$ Hz, 1H; 7,87, d, $J = 8,2$ Hz, 1H; 7,96, d, $J = 8,8$ Hz, 1H; 7,97, d, $J = 8,8$ Hz, 1H. EM (EN + ve) m/z 385,0 (90%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 402,0 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

22(iii)

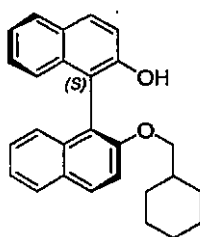
Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **22(ii)** (46 mg, 0,12 mmol) y **1(viii)** (110 mg, 0,12 mmol) para producir el producto deseado **22(iii)** en forma de un sólido de color blanco (124 mg, 84%). $F_r = 0,16$ (MeOH al 5%/DCM).

5
10
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,78, m, 2H; 0,87, d, $J = 5,6$ Hz, 3H; 0,89, d, $J = 5,6$ Hz, 3H; 0,97, m, 1H; 1,20, m, 4H; 1,27, s, 6H; 1,39, m, 2H; 1,41, s, 9H; 1,63, m, 3H; 1,75, m, 3H; 2,08, s, 3H; 2,53, s, 3H; 2,56, s, 3H; 2,57, m, 2H; 2,88, m, 2H; 3,13, m, 2H; 4,09, m, 1H; 4,47, m, 6H; 4,79, m, NH; 4,86, m, 2H; 5,08, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,16, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,63, m, 1H; 6,24, m, NH; 7,10, d dist., 1H; 7,16, d dist., 1H; 7,32, m, 10H; 7,42, d, $J = 9,3$ Hz, 1H; 7,85, dist. t, 2H; 7,92, d, $J = 8,8$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 1260 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 1238 (80) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto 22

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **22(iii)** (94 mg, 0,076 mmol) para producir el producto deseado 22 en forma de un sólido de color blanco (62 mg, 86%).

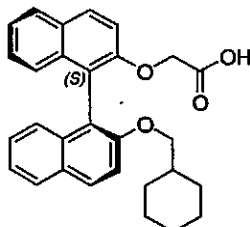
15
20
RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 0,88, d, $J = 5,6$ Hz, 3H; 0,93, d, $J = 5,6$ Hz, 3H; 0,97, m, 2H; 1,15, m, 1H; 1,66, m, 10H; 2,79, m, 2H; 3,14, m, 2H; 4,14, m, 1H; 4,35, m, 1H; 4,46, m, 2H; 4,56, m, 3H; 4,93, m, 2H; 5,11, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,17, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,71, m, 1H; 7,05, m, 2H; 7,20, dist. t, 2H; 7,33, m, 7H; 7,46, d, $J = 9,1$ Hz, 1H; 7,53, d, $J = 9,1$ Hz, 1H; 7,90, dist. t, 2H; 8,01, d, $J = 9,1$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 437 (100%) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

Síntesis del Compuesto 23**23(i)**

25
Se añadió bromometilciclohexano (240 μl , 1,75 mmol) a una mezcla de 1,1'-binaft-2,2'-diol (500 mg, 1,75 mmol), carbonato potásico (1,00 g, 7,27 mmol) y acetona (10 ml). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 3

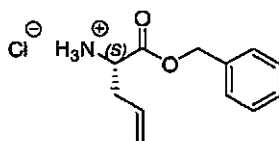
días y después se enfrió y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 1-10%-petróleo como eluyente para dar el producto **23(i)** en forma de un aceite viscoso (400 mg, 60%).

- 5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,51, m, 10H; 2,44, m, 1H; 3,92, m, 2H; 7,06, d, *J* = 8,5 Hz, 1H; 7,26, m, 8H; 7,44, d, *J* = 9,2 Hz, 1H; 7,84, d, *J* = 8,1 Hz, 1H; 7,89, dd, *J* = 6,2, 6,2 Hz, 2H; 8,02, d, *J* = 9,2 Hz, 1H.

23(ii)

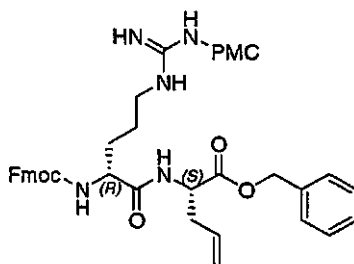
- 10 A **23(i)** (400 mg, 1,05 mmol) en metanol (10 ml) se le añadieron carbonato potásico (1,50 g, 10,9 mmol) y ácido bromoacético (900 mg, 6,48 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió, se retiró metanol al vacío y el resto en bruto se redisolvió en agua y se acidificó con HCl 1 M. La extracción con éter, el secado (Na₂SO₄) y la concentración dieron el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida. La elución con cloroformo dio **23(i)** sin reaccionar (25%). La elución adicional con metanol al 2%-cloroformo dio **23(ii)** en forma de un aceite viscoso (240 mg, 51,9%).

- 15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,51, m, 2H; 0,83, m, 3H; 1,17, t a, 2H; 1,36, m, 4H; 3,71, m, 1H; 3,79, m; 4,49, ABc, *J* = 16,6, 1H; 4,61, ABc, *J* = 16,6 Hz, 1H; 7,18, m, 4H; 7,30, m, 3H; 7,40, d, *J* = 9,3 Hz, 1H; 7,82, d, *J* = 7,8 Hz, 1H; 7,83, d, *J* = 7,8 Hz, 1H; 7,91, d, *J* = 9,3 Hz, 1H; 7,92, d, *J* = 9,3 Hz, 1H, 9,25, s a, 1H.

23(iii)

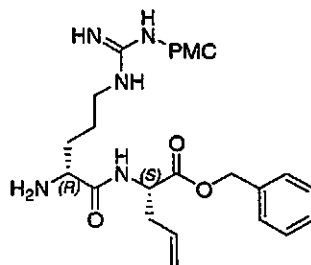
- 20 A una solución de (S)-alilglicina (225 mg, 1,96 mmol) en alcohol bencílico (5 ml) se le añadió cloruro de tionilo (2 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 16 h antes de la adición de éter dietílico (30 ml) y la extracción con agua (3 x 30 ml). La capa acuosa se concentró, se diluyó con bicarbonato sódico 2 M (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron, se acidificaron con HCl 1 M/éter dietílico (2 ml) y se evaporaron. El producto en bruto se disolvió en un volumen mínimo de MeOH y se precipitó con éter dietílico para producir el compuesto del título **23(iii)** en forma de un sólido de color blanco (322 mg, 1,34 mmol, 68%) Pf. 186-191 °C.

- 30 RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 2,55, m, 2H; 4,08, t, *J* = 5,4 Hz, 1H; 5,11, m, 4H; 5,51, m, 1H; 7,28, m, 5H. EM (Cl + ve) *m/z* 205 (25%) [M+H]⁺.

23(iv)

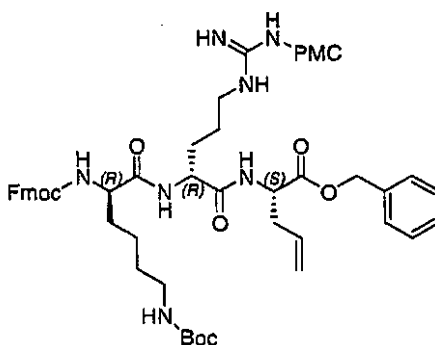
- 35 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **23(iii)** (155 mg, 0,65 mmol) y (R)-Fmoc-Arg(PMC)-OH (431 mg, 0,65 mmol) para proporcionar **23(iv)** (280 mg, 0,33 mmol, 51%) en forma de un sólido de color blanco. Pf. 78-74 °C.

RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ 1,22, s, 6H; 1,58, m, 2H; 1,69, t, $J = 6,3$ Hz; 1,85, m, 2H; 2,05, s, 3H; 2,52, m, 4H; 2,54, s, 3H; 2,57, s, 3H; 3,20, m, 2H; 4,05, t, $J = 7,2$ Hz, 1H; 4,24, m, 3H; 4,58, m, 1H; 4,99, m, 4H; 5,61, m, 1H; 5,68, m, 1H; 6,33, m, 3H; 7,28, m, 9H; 7,51, d, $J = 7,5$ Hz, 2H; 7,69, d, $J = 7,5$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 850 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

23(v)

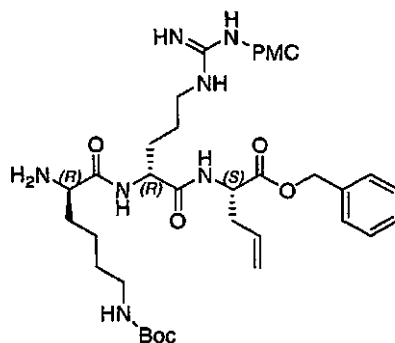
5 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 2, usando **23(iv)** (278 mg, 0,33 mmol) para producir **32(v)** en forma de semisólido de color crema (144 mg, 0,23 mmol, 70%). Pf. 66-68 °C.

10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,29, s, 6H; 1,54, m, 2H; 1,68, m, 4H; 1,78, t, $J = 7,2$ Hz, 2H; 2,09, s, 3H; 2,55, s, 3H; 2,56, s, 3H; 2,61, t, $J = 6,9$ Hz, 2H; 3,09, m, 2H; 3,16, m, 2H; 3,40, m, 1H; 4,56, m, 1H; 5,14, m, 4H; 5,63, s, 1H; 6,33, m, 2H; 7,32, m, 5H; 7,60, d, $J = 7,8$ Hz, 1H; 7,85, d, $J = 7,8$ Hz, 1H. EM (EN + ve) m/z 628 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

23(vi)

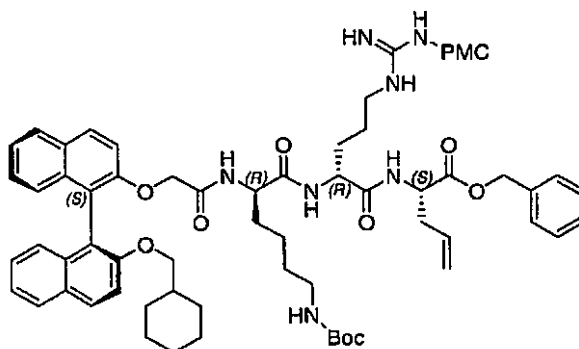
15 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **23(v)** (200 mg, 0,32 mmol) y (R)-Fmoc-Lys(Boc)-OH (151 mg, 0,32 mmol) para proporcionar **23(vi)** en forma de un sólido de color blanco (202 mg, 0,19 mmol, 59%). Pf. 116 °C.

20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,41, s, 6H; 1,59, m, 2H; 1,67, m, 4H; 1,74, m, 2H; 1,95, m, 4H; 2,03, s, 3H; 2,50, m, 4H; 2,52, s, 3H; 2,55, s, 3H; 3,05, m, 2H; 3,18, m, 2H; 3,98, m, 1H; 4,20, m, 2H; 4,29, m, 1H; 4,51, m, 1H; 4,59, m, 1H; 5,03, m, 4H; 5,64, m, 1H; 6,25, m, 3H; 7,29, m, 11H; 7,45, m, 1H; 7,55, d, $J = 7,8$ Hz, 2H; 7,72, d, $J = 7,8$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 1078 (10%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 288 (100).

23(vii)

25 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 2, usando **23(vi)** (202 mg, 0,19 mmol) para producir **23(vii)** en forma de un aceite de color crema (157 mg, 0,18 mmol, 93%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,31, s, 6H; 1,42, s, 9H; 1,58, m, 4H; 1,72, m, 4H; 1,80, t, $J = 6,3$ Hz; 1,89, m, 2H; 2,10, s, 3H; 2,15, m, 2H; 2,47, m, 2H; 2,56, s, 3H; 2,58, s, 3H; 2,62, m, 2H; 3,05, m, 2H; 3,22, m, 2H; 3,36, m, 1H; 4,61, m, 2H; 5,09, m, 4H; 5,63, m, 1H; 6,44, m, 3H; ; 7,32, m, 5H; 7,58, d, $J = 7,2$ Hz, 1H; 8,00, d, $J = 7,2$ Hz, 1H. EM (EN + ve) m/z 856 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

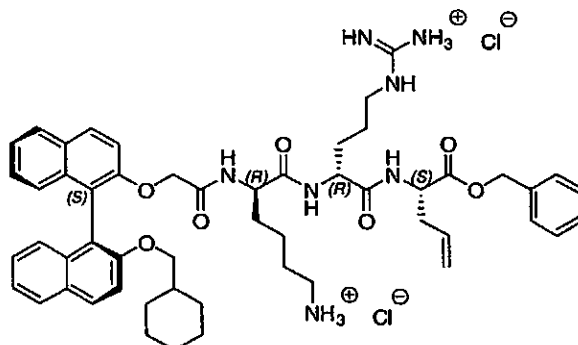
23(viii)

5

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, a partir del ácido **23(ii)** con el **23(vii)** (80 mg, 94 μmol). La purificación por cromatografía radial (metanol al 1-2%-cloroformo) dio el producto **23(viii)** (94 mg, 79%).

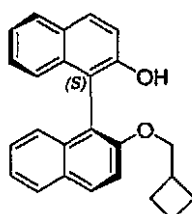
10 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,48, m, 2H; 0,85, m, 6H; 1,28, s, 6H; 1,41, s, 9H; 1,32, m, 12H; 1,76, t a, 3H; 2,09, s, 3H; 2,55, s, 3H; 2,57, s, 3H; 2,56, m, 4H; 2,91, s a, 2H; 3,09, m, 2H; 3,67, m, 1H; 3,81, m, 1H; 4,12, m, 1H; 4,43, ABc, $J = 14,4$ Hz, 1H; 4,51, ABc, $J = 14,4$ Hz, 1H; 4,41, m, 1H; 4,60, m, 1H; 4,84, s a, 1H; 5,06, m, 2H; 5,09, ABc, 1H, $J = 12,5$; 5,18, ABc, 1H, $J = 12,5$; 5,68, m, 1H; 6,19, d a, $J = 7,0$ Hz, 1H; 6,26, s a, 2H; 7,25, m, 7H; 7,43, 1H, d, $J = 9,0$ Hz; 7,85, m, 2H; 7,95, d, $J = 9,0$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 1278 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Compuesto 23

20 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **23(viii)** (80 mg, 62,6 μmol). El tratamiento convencional dio el producto **23** en forma de un sólido cristalino de color crema (40 mg, 65%).

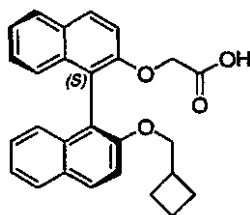
25 RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0,57, m; 2H; 0,90, m, 3H; 1,33, m, 11H; 2,39, s a, 3H; 2,49, s a, 3H; 2,65, m, 2H; 2,40, m, 4H; 3,76, m, 1H; 3,87, m, 1H; 4,20, m, 3H; 4,51, s a, 2H; 5,05, m, 4H; 5,70, m, 1H; 6,92, d, $J = 8,5$ Hz, 1H; 7,00, d, $J = 8,0$ Hz, 1H; 7,27, m, 10H; 7,54, m, 1H; 7,91, m, 2H; 8,02, m, 2H. EM (EN + ve) m/z 912 (45%) $[\text{N}+\text{H}]^+$; 457 (100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

Síntesis del Compuesto 24**24(i)**

30

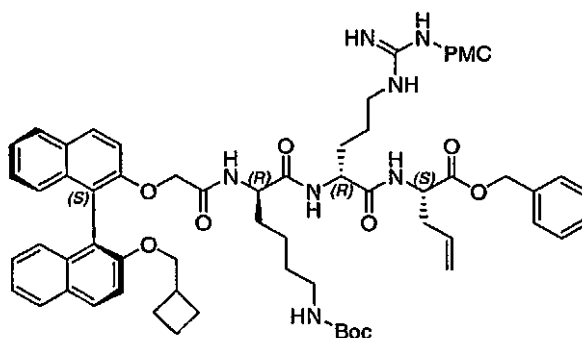
Se añadió bromometilciclobutano (200 μ l, 1,75 mmol) a una mezcla de 1,1'-binaft-2,2'-diol (500 mg, 1,75 mmol), carbonato potásico (1,00 g, 7,27 mmol) y acetona (10 ml). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h y después se enfrió y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 1-4%-petróleo como eluyente para dar el producto **24(i)** en forma de un aceite viscoso (300 mg, 49%).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,52, m, 6H; 2,43, m, 1H; 3,92, m, 2H; 4,95, s, 1H; 7,06, d, $J = 8,3$ Hz, 1H; 7,28, m, 6H; 7,43, d, $J = 8,8$ Hz, 1H; 7,84, d, $J = 7,8$ Hz, 1H; 7,88, d, $J = 9,3$ Hz, 1H; 7,89, d, 1H, $J = 8,3$ Hz; 8,00, d, $J = 9,3$ Hz, 1H.

24(ii)

A **24(i)** (300 mg, 0,85 mmol) en metanol (10 ml) se le añadieron carbonato potásico (1,00 g, 7,27 mmol) y ácido bromoacético (560 mg, 4,03 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió, se retiró metanol al vacío y el resto en bruto se redisolvió en agua y se acidificó con HCl 1 M. La extracción con éter, el secado (Na_2SO_4) y la concentración dieron el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida. La elución con metanol al 10%:DCM dio el producto **24(ii)** en forma de un aceite viscoso (200 mg, 57%).

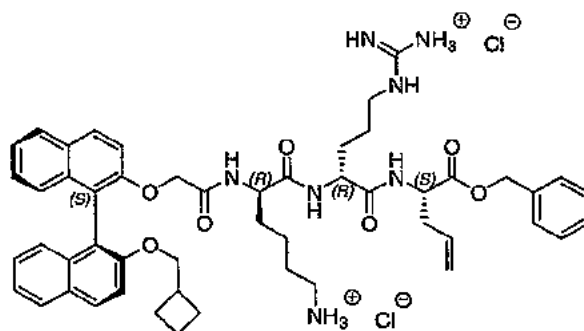
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,43, m, 6H; 2,33, m, 1H; 3,80, m, 1H; 3,99, m, 1H; 4,52, ABc, 1H, $J = 16,5$ Hz; 4,69, ABc, 1H, $J = 16,5$ Hz; 7,15, d, $J = 8,5$ Hz, 2H; 7,29, m, 5H; 7,43, d, $J = 8,8$ Hz, 1H; 7,87, d, $J = 7,0$ Hz, 2H; 7,94, d, $J = 8,5$ Hz, 1H; 7,96, d, $J = 8,8$ Hz, 1H.

24(iii)

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **24(ii)** y **23(viii)** (110 mg, 117 μ mol). La purificación por cromatografía radial (metanol al 1-3%-DCM) dio el producto **24(iii)** (80 mg, 55%).

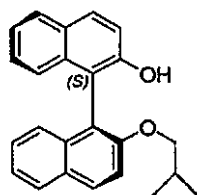
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,79, m, 2H; 0,94, m, 1H; 1,28, s, 6H; 1,41, s, 9H; 1,38, m, 12H; 1,76, t a, 3H; 2,09, s, 3H; 2,29, m, 1H; 2,55, s, 3H; 2,57, s, 3H; 2,54, m, 4H; 2,90, m, 2H; 3,08, m, 2H; 3,80, m, 1H; 3,97, m, 1H; 4,09, s a, 1H; 4,41, ABc, $J = 14,5$ Hz, 1H; 4,51, ABc, $J = 14,5$ Hz, 1H; 4,42, m, 1H; 4,59, m, 1H; 4,84, s a, 1H; 5,06, m, 2H; 5,12, ABc, $J = 12,5$ Hz, 1H; 5,18, ABc, $J = 12,5$ Hz, 1H; 5,66, m, 1H; 6,22, m, 3H; 7,25, m, 7H; 7,43, d, $J = 8,8$ Hz, 1H; 7,84, d, $J = 8,3$ Hz, 1H; 7,86, d, $J = 8,8$ Hz, 1H; 7,93, d, $J = 9,3$ Hz, 1H; 7,94, d, $J = 8,8$ Hz, 1H. EM (EN + ve) m/z 1250 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto 24



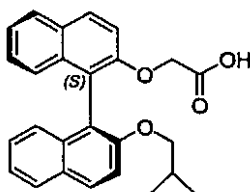
Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **24(iii)** (70 mg, 55,98 μmol). El tratamiento convencional dio el producto **24** en forma de un sólido cristalino de color crema (35 mg, 65%).

5 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97, s a, 1H; 1,15, s a, 1H; 1,45, m, 10H; 2,10, s, 1H; 2,45, m, 5H; 2,66, s a, 1H; 3,07, s a, 3H; 3,99, m, 3H; 4,34, m, 4H; 5,09, m, 4H; 5,73, s a, 1H; 6,03, m, 3H; 7,29, m, 8H; 7,57, m, 2H; 8,01, m, 4H; 8,19, s a, 1H; 8,41, s a, 2H. EM (EN + ve) m/z 884 (95%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 443 (100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

10 Síntesis del Compuesto 25**25(i)**

15 Se añadió 1-Bromo-2-metilpropano (190 μl , 1,75 mmol) a una mezcla de 1,1'-binaft-2,2'-diol (500 mg, 1,75 mmol), carbonato potásico (1,00 g, 7,27 mmol) y acetona (10 ml). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 42 h, y después se enfrió y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 1-4%-petróleo como eluyente para dar el producto **25(i)** en forma de un aceite viscoso (280 mg, 47%). La elusión adicional con acetato de etilo al 10%-petróleo dio diol sin reaccionar (200 mg, 40%).

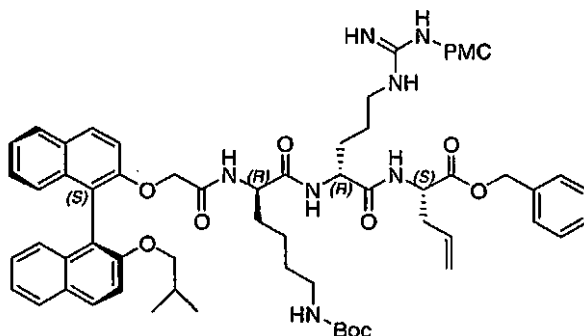
20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,63, d, $J = 6,6$ Hz, 3H; 0,66, d, $J = 6,6$ Hz, 3H; 1,77, m, 1H; 3,75, m, 2H; 4,98, s a, 1H; 7,09, d, $J = 8,4$ Hz; 7,30, m, 6H; 7,44, d, $J = 9,3$ Hz, 1H; 7,87, d, $J = 8,1$ Hz, 1H; 7,91, d, $J = 8,4$ Hz, 2H; 8,01, d, $J = 9,0$ Hz, 1H.

25(ii)

25 A **25(i)** (280 mg, 0,82 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió carbonato potásico (500 mg, 3,63 mmol) y ácido bromoacético (454 mg, 3,27 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió, se retiró metanol al vacío y el resto en bruto se redisolvió en agua y se acidificó con HCl 1 M. La extracción con éter, el secado (Na_2SO_4) y la concentración dieron el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida. La elusión con acetato de etilo al 4%:petróleo dio **25(i)** sin reaccionar (150 mg, 54%). La elusión adicional con metanol al 10%:DCM dio el producto **25(ii)** (100 mg, 31%).

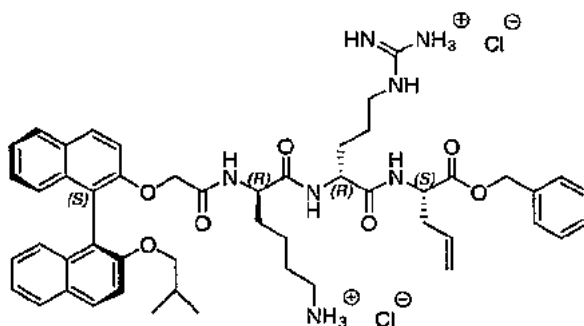
30

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,44, d, $J = 6,5$ Hz, 3H; 0,51, d, $J = 7,0$ Hz, 3H; 1,68, m, 1H; 3,63, ABc, $J = 7,0, 9,5$ Hz, 1H; 3,83, ABc, $J = 6,5, 9,5$ Hz, 1H; 4,56, ABc, $J = 17$ Hz, 1H; 4,71, ABc, $J = 16$ Hz, 1H; 7,14, d, $J = 8,0$ Hz; 7,25, m, 2H; 7,35, m, 4H; 7,45, d, $J = 9,5$ Hz, 1H; 7,89, d, $J = 8,5$ Hz, 2H; 7,99, d, $J = 8,5$ Hz, 2H.

25(iii)

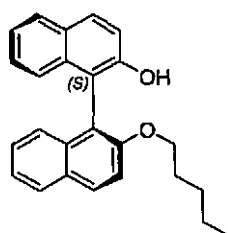
5 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **25(ii)** con 23(viii). La purificación por cromatografía radial (metanol al 1-4%:DCM) dio el producto **25(iii)** (90 mg, 70%).

10 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,43, d, $J = 7,0$ Hz, 3H; 0,49, d, $J = 6,0$ Hz, 3H; 0,77, m, 2H; 0,93, m, 1H; 1,28, s, 6H; 1,41, s, 9H; 1,45, m, 7H; 1,76, t a, 3H; 2,08, s a, 2H; 2,54, s, 3H; 2,56, s, 3H; 2,56, m, 4H; 2,95, m, 2H; 3,13, m, 1H; 3,60, m, 1H; 3,81, m, 1H; 4,07, s a, 1H; 4,40, ABc, $J = 14,5$ Hz, 1H; 4,50, ABc, $J = 14,5$ Hz, 1H; 4,40, m, 1H; 4,57, m, 1H; 4,83, s a, 1H; 5,03, m, 2H; 5,09, ABc, $J = 12,5$ Hz; 5,18, ABc, $J = 12,5$ Hz; 5,63, m, 1; 6,20, m, 3H; 7,26, m, 7H; 7,43, d, $J = 9,5$ Hz, 1H; 7,85, m, 2H; 7,94, d, $J = 9,0$ Hz, 2H. EM (EN + ve) 1260 (35%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 1238 (15) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto 25

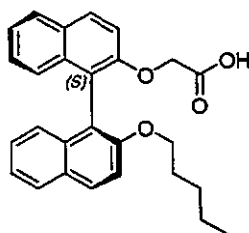
15 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **25(iii)** (70 mg, 56,5 μmol) para dar el producto **25** en forma de un sólido cristalino de color crema (30 mg, 56%).

20 RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 0,52, d, $J = 6,2$ Hz, 3H; 0,57, d, $J = 6,6$ Hz, 3H; 0,87, m, 2H; 0,96, s a, 1H; 1,13, m, 1H; 1,62, m, 4H; 1,28, m, 2H; 2,57, m, 2H; 2,79, s a, 2H; 3,15, s a, 2H; 3,70, m, 1H; 3,91, m, 1H; 4,14, s a, 1H; 4,48, m, 4H; 4,89, s a, 1H; 5,11, m, 2H; 5,15, ABc, 1H, $J = 12,5$ Hz; 5,19, ABc, 1H, $J = 12,5$ Hz; 5,74, m, 1H; 7,09, m, 2H; 7,22, m, 2H; 7,37, m, 7H; 7,47, d, $J = 8,5$ Hz, 1H; 7,54, d, $J = 8,5$ Hz, 1H; 7,91, d, $J = 7,7$ Hz, 2H; 8,03, d, $J = 8,5$ Hz, 2H. EM (EN + ve) 872 (25%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 437 (100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

25 Síntesis del Compuesto 26**26(i)**

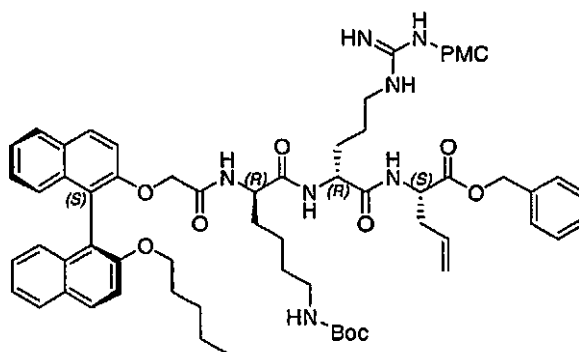
Se añadió bromopentano (216 μ l, 1,75 mmol) a una mezcla de 1,1'-binaft-2,2'-diol (500 mg, 1,75 mmol), carbonato potásico (1,00 g, 7,27 mmol) y acetona (10 ml). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h y después se enfrió y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 1-4%:petróleo como eluyente para dar el producto **26(i)** en forma de un aceite viscoso (380 mg, 61%).

5 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,66, t, $J = 7$ Hz, 3H; 0,96, m, 2H; 1,03, m, 2H; 1,43, m, 2H; 3,95, m, 2H; 4,94, s, 1H; 7,05, d, $J = 8,5$ Hz, 1H; 7,28, m, 6H; 7,42, d, $J = 9,0$ Hz, 1H; 7,83, d, $J = 8,5$ Hz; 7,87, d, $J = 9,0$ Hz, 2H; 7,98, d, $J = 9,0$ Hz, 1H.

26(ii)

10 A **26(i)** (280 mg, 0,82 mmol) en metanol (10 ml) se le añadieron carbonato potásico (500 mg, 3,63 mmol) y ácido bromoacético (454 mg, 3,27 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió, se retiró metanol al vacío y el resto en bruto se redisolvió en agua y se acidificó con HCl 1 M. La extracción con éter, el secado (Na_2SO_4) y la concentración dieron el producto en bruto que se purificó por
15 cromatografía ultrarrápida. La elución con acetato de etilo al 4%:petróleo dio **26(i)** sin reaccionar (150 mg, 54%). La elución adicional con metanol al 10%:DCM dio el compuesto deseado **26(ii)** en forma de un aceite viscoso (100 mg, 31%).

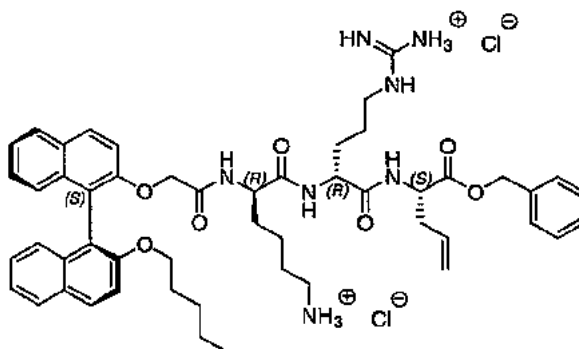
20 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,53, t, $J = 7,5$ Hz, 3H; 0,79, m, 4H; 1,35, m, 2H; 3,88, m, 1H; 4,05, m, 1H; 4,55, ABc, $J = 16,5$ Hz, 1H; 4,74, ABc, $J = 16,5$ Hz, 1H; 7,14, dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H; 7,25, dd, $J = 5,5, 5,5$ Hz, 1H; 7,33, d, $J = 9,5$ Hz, 1H; 7,36, m, 3H; 7,46, d, $J = 7,46$ Hz, 1H; 7,89, d, $J = 8,0$ Hz, 1H; 7,98, d, $J = 8,5$ Hz, 1H.

26(iii)

25 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **26(ii)** con **23(viii)** (80 mg, 94 μ mol). La purificación por cromatografía radial (metanol al 1-4%:DCM) dio el producto deseado **26(iii)** (110 mg, 95%).

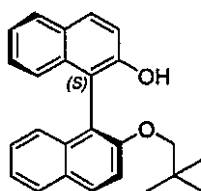
30 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,54, d, $J = 7,2$ Hz, 3H; 0,83, m, 7H; 1,27, s, 6H; 1,41, s, 9H; 1,33, m, 8H; 1,76, t a, 3H; 2,08, s a, 3H; 2,54, s, 3H; 2,56, s, 3H; 2,53, m, 4H; 2,90, m, 2H; 3,06, m, 4H; 3,85, m, 1H; 4,00, m, 1H; 4,08, s a, 1H; 4,40, ABc, $J = 14,5$ Hz, 1H; 4,52, ABc, $J = 14,5$ Hz, 1H; 4,54, m, 2H; 4,85, s a, 1H; 5,05, m, 2H; 5,15, ABc, $J = 12,0$ Hz, 1H; 5,17, ABc, $J = 12,0$ Hz, 1H; 5,65, m, 1H; 6,23, m, 3H; 7,11, d, $J = 8,3$ Hz, 1H; 7,15, d, $J = 8,3$ Hz, 1H; 7,26, m, 10H; 7,44, d, $J = 9,05$ Hz; 7,85, m, 2H; 7,93, m, 2H. EM (EN + ve) m/z 1252 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto 26



5

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **26(iii)** (90 mg, 71,9 μmol). El tratamiento convencional dio el producto **26** en forma de un sólido cristalino de color blanco (45 mg, 65%). EM (EN + ve) m/z 886 (70%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 444 (100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

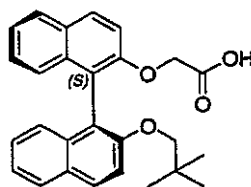
Síntesis del Compuesto 27**27(i)**

10

Se añadió 1-bromo-2,2-dimetilpropano (220 μl , 1,75 mmol) a una mezcla de 1,1'-binaft-2,2'-diol (500 mg, 1,75 mmol), carbonato potásico (1,00 g, 7,27 mmol) y dimetilformamida (10 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 7 días y después se enfrió y se acidificó con ácido clorhídrico diluido. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 1-4%:petróleo como eluyente para dar el producto **27(i)** en forma de un aceite viscoso (80 mg, 13%).

15

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,57, s, 9H; 3,57, m, 2H; 4,94, s, 1H; 7,05, d, 1H, $J = 8,5$ Hz; 7,17, m, 1H; 7,26, m, 2H; 7,35, m, 4H; 7,81, d, $J = 8$ Hz, 1H; 7,85, d, $J = 9$ Hz, 2H; 7,95, d, $J = 9,5$ Hz, 1H.

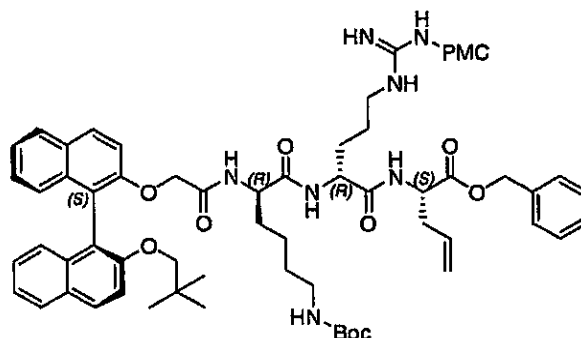
27(ii)

20

A **27(i)** (80 mg, 0,22 mmol) en metanol (10 ml) se le añadieron carbonato potásico (1,00 g, 7,27 mmol) y ácido bromoacético (560 mg, 4,03 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, se retiró metanol al vacío y el resto en bruto se redisolvió en agua y se acidificó con HCl 1 M. La extracción con éter, el secado (Na_2SO_4) y la concentración dieron el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida. La elución con metanol al 10%:DCM dio el ácido **27(ii)** en forma de un aceite viscoso (85 mg, 92%).

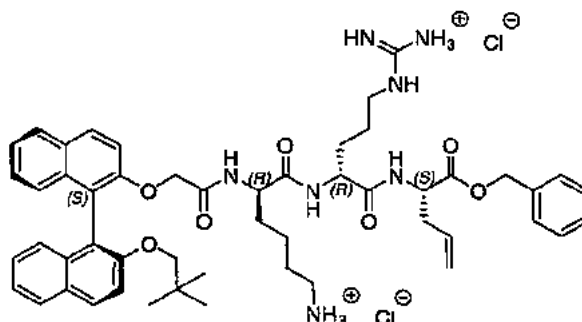
25

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,50, s, 9H; 3,51, ABc, $J = 8,0$ Hz, 1H; 3,66, ABc, $J = 8,0$ Hz, 1H; 4,52, s, 2H; 7,20, m, 4H; 7,32, m, 3H; 7,38, d, $J = 9,0$ Hz, 1H; 7,85, d, $J = 8,5$ Hz, 2H; 7,93, m, 2H.

27(iii)

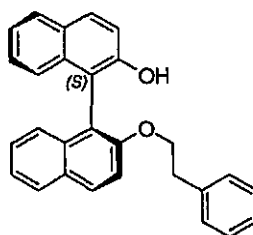
Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **27(ii)** y **23(viii)** (82 mg, 96 μ mol). La purificación por cromatografía radial (metanol al 1-3%:DCM) dio el producto **27(iii)** (73 mg, 61%).

5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,47, s, 9H; 0,80, m, 2H; 0,91, m, 1H; 1,28, s, 6H; 1,41, s, 9H; 1,40, m, 6H; 1,77, t a, 3H; 2,08, s, 3H; 2,54, 4H; 3,11, m, 4H; 3,48, ABc, $J = 8,1$ Hz, 1H; 3,72, ABc, $J = 8,4$ Hz, 1H; 4,08, s a, 1H; 4,49, m, 4H; 4,84, s a, 1H; 5,03, m, 2H; 5,09, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,18, ABc, $J = 12,3$ Hz, 1H; 5,66, m, 1H; 6,13, d, $J = 7,2$ Hz, 1H; 6,30, s a, 2H; 7,27, m, 7H; 7,42, d, $J = 9,0$ Hz, 1H; 7,85, m, 2H; 7,94, d, $J = 8,7$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 1252 (20%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto 27

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **27(iii)** (60 mg, 47,9 μ mol). El tratamiento convencional dio el producto 27 en forma de un sólido cristalino de color crema (30 mg, 65%).

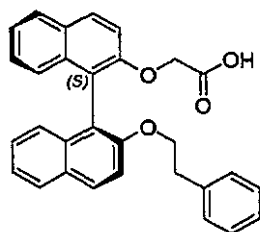
15 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 0,52, s a, 9H; 1,05, m, 3H; 1,66, m, 6H; 2,52, m, 2H; 2,79, s a, 2H, 3,34, s a, 2H; 3,55, ABc, $J = 8,1$ Hz, 1H; 3,79, ABc, $J = 8,1$ Hz, 1H; 4,14, s a, 1H; 4,42, m, 4H; 4,86, s a, 1H; 5,11, m, 4H; 5,73, m, 1H; 7,31, 13H; 7,90, d, $J = 8,1$ Hz, 2H; 8,02, d, $J = 8,4$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 887 (20%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 444 (100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

20 Síntesis del Compuesto 28**28(i)**

25 Se añadió 2-bromoetilbenceno (240 μ l, 1,75 mmol) a una mezcla de 1,1'-binaft-2,2'-diol (500 mg, 1,75 mmol), carbonato potásico (1,00 g, 7,27 mmol) y acetona (10 ml). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h y después se enfrió y se filtró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al

1-4%:petróleo como eluyente para dar el producto **28(i)** en forma de un aceite viscoso (250 mg, 37%)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,69, m, 2H; 4,12, m, 2H; 4,90, s, 1H; 6,76, m, 2H; 7,02, m, 4H; 7,26, m, 7H; 7,89, m, 4H.

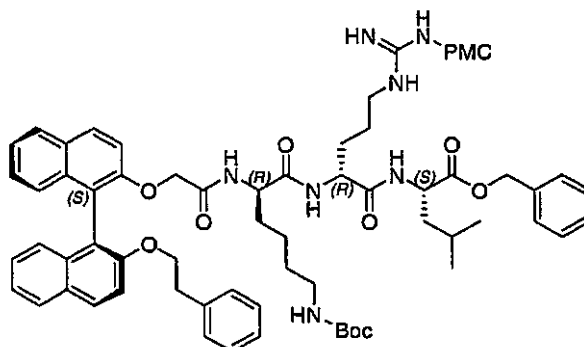
28(ii)

5

A **28(i)** (250 mg, 0,64 mmol) en metanol (10 ml) se le añadieron carbonato potásico (1,00 g, 7,27 mmol) y ácido bromoacético (560 mg, 4,03 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, se retiró metanol al vacío y el resto se redisolvió en agua y se acidificó con HCl 1 M. La extracción con éter, el secado (Na_2SO_4) y la concentración dieron el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida. La elución con metanol al 10%-DCM dio el ácido **28(ii)** en forma de un aceite viscoso (257 mg, 89%).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 2,62, m, 2H; 4,06, m, 2H; 4,15, m, 2H; 6,67, d, $J = 7,5$ Hz, 2H; 6,98, m, 3H; 7,15, m, 3H; 7,27, m, 2H; 7,34, m, 3H; 7,80, d, $J = 8,5$ Hz, 1H; 7,89, m, 3H; 10,30, s a, 1H.

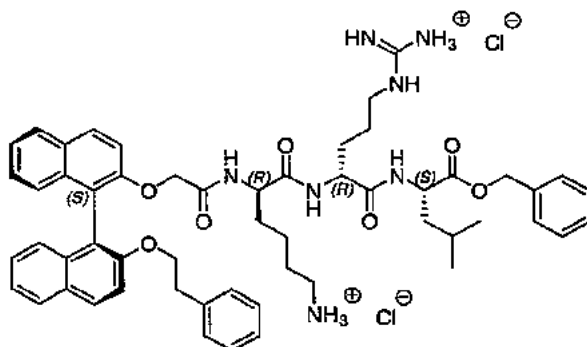
15

28(iii)

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **28(ii)** y **1(viii)** (100 mg, 115 μmol). La purificación por cromatografía radial (metanol al 1-3%:DCM) dio el producto **28(iii)** (83 mg, 56%).

20

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,75, m, 2H; 0,89, m, 6H; 1,26, s, 6H; 1,40, s, 9H; 1,60, m, 6H; 1,76, t a, 3H; 2,08, s, 3H; 2,62, m, 4H; 3,00, m, 4H; 4,05, m, 2H; 4,31, m, 4H; 4,54, m, 1H; 4,80, m, 1H; 5,09, ABc, $J = 12,6$ Hz, 1H; 5,17, ABc, $J = 12,6$ Hz, 1H; 6,10, d a, $J = 7,2$ Hz, 1H; 6,31, s a, 2H; 6,59, d, $J = 6,9$ Hz, 2H; 6,99, m, 1H; 7,22, m, 9H; 7,82, d, $J = 8,1$ Hz, 1H; 7,90, m, 2H. EM (EN + ve) m/z 1302 (100%) $[\text{M}]^+$.

Compuesto 28

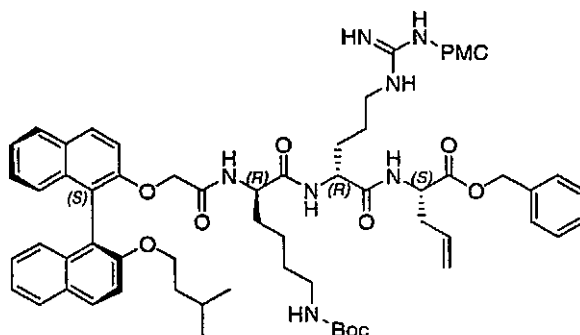
25

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **28(iii)** (80 mg, 61,4 μ mol). El tratamiento convencional dio el producto 28 en forma de un sólido cristalino de color crema (40 mg, 65%).

5 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,47, m, 6H; 1,12, m, 3H; 1,47, m, 4H; 2,07, s, 1H; 2,41, m, 1H; 2,49, s a, 3H; 2,66, m, 1H; 2,66, m, 1H; 3,04, m, 1H; 3,55, m, 8H; 4,26, m, 4H; 5,03, m, 2H; 5,74, m, 1H; 6,94, d a, $J = 8,4$ Hz, 1H; 7,02, d a, $J = 8,4$ Hz, 1H; 7,30, m, 15H; 7,51, m, 1H; 7,92, m, 2H; 8,02, m, 2H. EM (EN + ve) m/z 936 (100%) $[\text{M}]^+$.

Síntesis del Compuesto 29

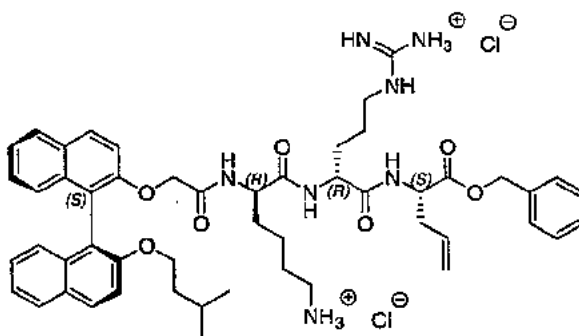
29(i)



10 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **23(vii)** (121 mg, 0,14 mmol) y **1(ii)** (58 mg, 0,14 mmol) para proporcionar **29(i)** en forma de un sólido de color blanco (114 mg, 65%) Pf. 90-94 $^{\circ}\text{C}$.

15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,46, d, $J = 6,3$ Hz, 3H; 0,52, d, $J = 6,3$ Hz, 3H; 0,79, m, 4H; 0,92, m, 2H; 1,12, m, 2H; 1,26, s, 6H; 1,41, s, 9H; 1,52, m, 4H; 1,76, t, $J = 5,7$ Hz, 1H; 2,09, s, 3H; 2,49, m, 2H; 2,55, s, 3H; 2,56, s, 3H; 2,64, m, 2H; 2,92, m, 2H; 3,14, m, 2H; 3,95, m, 2H; 4,80, m, 5H; 5,05, m, 2H; 5,13, ABc, $J = 12,3$ Hz, 2H; 5,65, m, 1H; 6,18, d, $J = 6,9$ Hz, 1H; 6,29, s a, 2H; 6,47, m, 1H; 7,30, m, 13H; 7,90, m, 4H. EM (EN + ve) m/z 1274 (100%) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

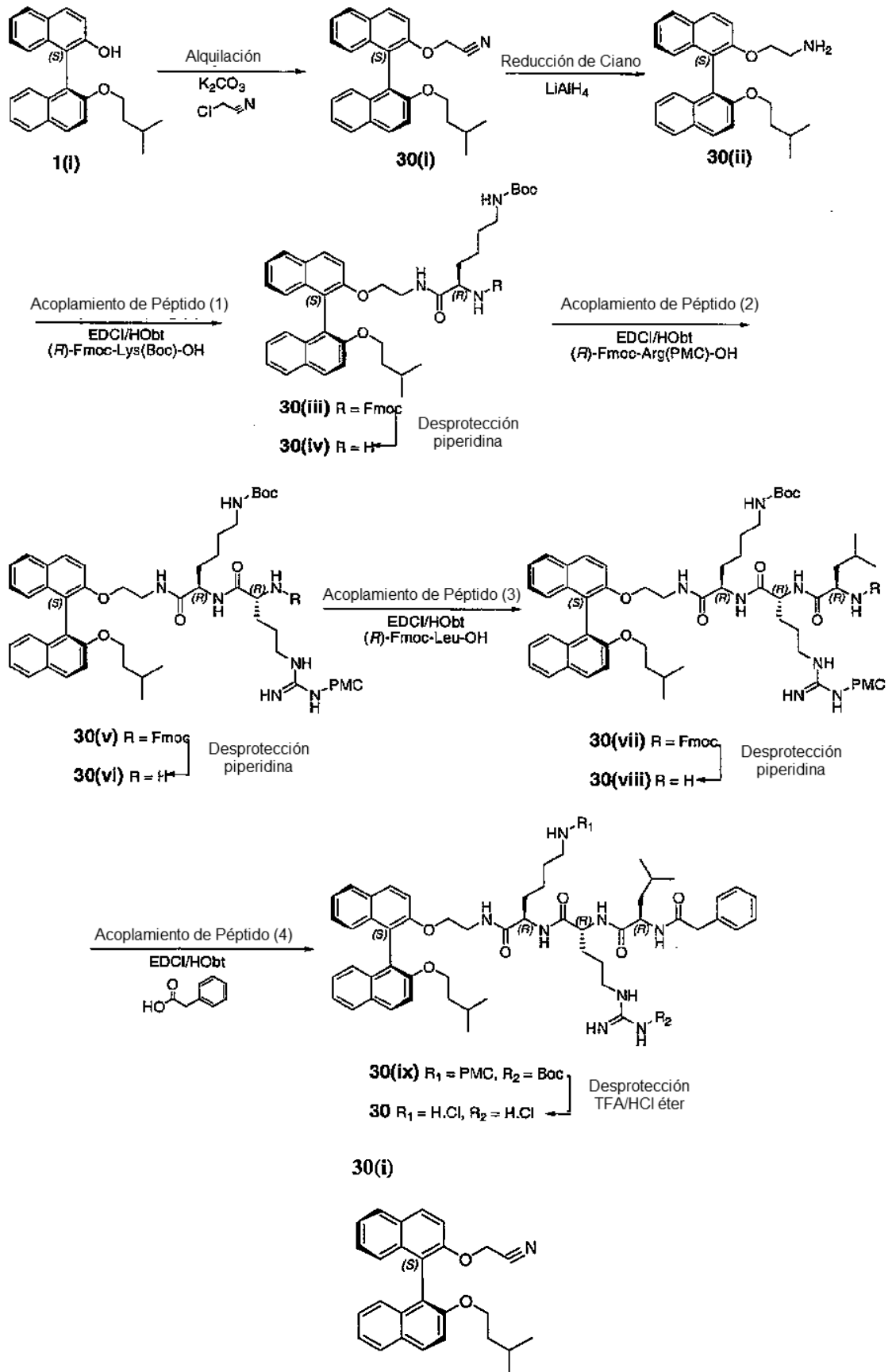
Compuesto 29



20 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **29(i)** (114 mg, 0,091 mmol) para producir 29 en forma de un sólido de color crema muy hidrocópico (48 mg, 55%).

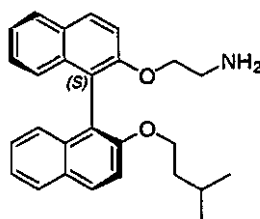
25 RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 0,47, d, $J = 6,3$ Hz, 3H; 0,53, d, $J = 6,3$ Hz, 3H; 0,96, m, 2H; 1,17, m, 2H; 1,24, m, 2H; 1,55, m, 4H; 1,71, m, 2H; 1,79, m, 2H; 2,55, m, 2H; 2,79, m, 2H; 3,14, m, 2H; 3,95, m, 1H; 4,14, m, 2H; 4,35, m, 1H; 4,49, m, 3H; 5,11, m, 4H; 5,74, m, 1H; 5,32, m, 13H; 7,96, m, 4H. EM (EN + ve) m/z 886 (5%) $[\text{M}]^{2+}$; 444 (100%).

Esquema Sintético General para Compuestos de Péptido inverso (Ejemplo - Compuesto 30)



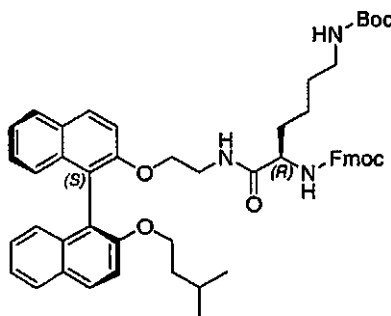
5 A **1(i)** (10,0 g, 28 mmol) en acetona seca (200 ml) se le añadieron carbonato potásico (20,0 g, 145 mmol), cloroacetnitrilo (3,0 ml, 47 mmol) y yoduro potásico (2,50 g, 15 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 18 h y después se enfrió y se filtró. Se retiró acetona y el resto se redisolvió en acetato de etilo y agua, y se neutralizó con HCl 1 M. El extracto orgánico se separó y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna con acetato de etilo al 1-20%/petróleo dio el producto **30(i)** en forma de un aceite viscoso e incoloro (10,0 g, 90%).

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,54, d, *J* = 6,0 Hz, 3H; 0,60, d, *J* = 5,7 Hz, 3H; 1,25, m, 2H; 3,89, m, 1H; 4,05, m, 1H; 7,22, m, 6H; 7,38, d, *J* = 9,0 Hz, 1H; 7,40, d, *J* = 9,3 Hz, 1H; 7,80, d, *J* = 7,5 Hz, 7,81, d, *J* = 8,1 Hz, 1H, 7,90, d, *J* = 9,0 Hz, 1H; 7,91, d, *J* = 9,3 Hz, 1H.

30(ii)

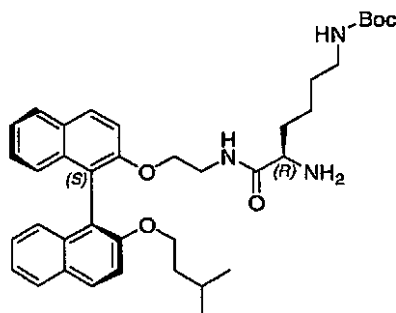
15 Una solución de **30(i)** (10,00 g, 25 mmol) en éter seco (50 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (3,00 g, 79 mmol) en éter (30 ml) durante 2 h con refrigeración en un baño de hielo y después se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió éter (100 ml) a la mezcla de reacción y después se añadió una solución hidróxido potásico en agua (20%) hasta que se separó un precipitado de color blanco en el fondo del matraz. La solución de éter se filtró para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna para dar el producto **30(ii)** (8,05 g, 80%).

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,55, d, *J* = 6,3 Hz, 3H; 0,60, d, *J* = 6,3 Hz, 3H; 0,87 m, 1H; 1,22, m, 4H; 2,64, s a, 2H; 3,95, m, 4H; 7,20, m, 4H; 7,31, m, 2H; 7,38, d, *J* = 8,7 Hz, 1H; 7,41, d, *J* = 8,7 Hz, 1H; 7,84, d, *J* = 8,1 Hz, 2H; 7,91, d, *J* = 8,7 Hz, 2H.

30(iii)

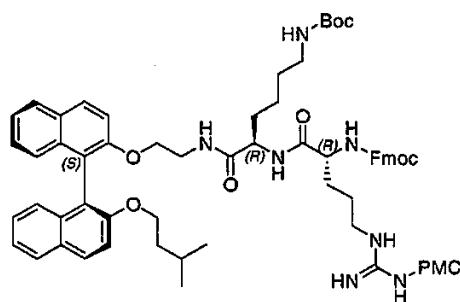
25 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **30(ii)** (260 mg, 0,65 mmol) y (R)-Fmoc-Lys(Boc)-OH (305 mg, 0,65 mmol) para producir el producto deseado **30(iii)** en forma de un sólido de color blanquecino (310 mg, 56%).

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,41, d, *J* = 6,0 Hz, 3H; 0,53, d, *J* = 6,5 Hz, 3H; 1,27, m, 11H; 1,44, s, 9H; 2,85, m, 2H; 3,35, m, 2H; 3,81, m, 2H; 4,03, m, 2H; 4,12, m, 1H; 4,21, m, 1H; 4,38, m, 2H; 4,53, m, 1H; 5,38, d a, 1H; 5,78, s a, 1H; 7,09, d, *J* = 8,5 Hz, 1H; 7,25, m, 10H; 7,49, d, *J* = 9,0 Hz, 1H; 7,58, d, *J* = 7,0 Hz, 2H; 7,73, d, *J* = 7,5 Hz, 2H; 7,85, d, *J* = 8,0 Hz, 1H; 7,90, d, *J* = 7,5 Hz, 1H; 7,94, d, *J* = 9,0 Hz, 1H; 8,00, d, *J* = 9,0 Hz, 1H. EM (EN + ve) *m/z* 849 (100%) [M+Na]⁺.

30(iv)

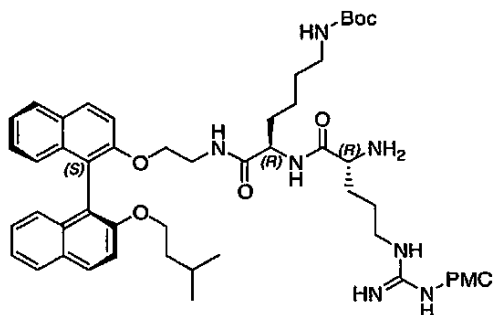
Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 2, usando **30(iii)** (310 mg, 0,365 mmol) para producir el producto deseado **30(iv)** en forma de un sólido de color blanquecino (172 mg, 75%).

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,58, 3H, dd, *J* = 6,3, 1,5 Hz; 0,65, 3H, dd, *J* = 6,6, 1,5 Hz; 1,51, m, 11H; 1,51, s, 9H; 2,93, m, 1H; 3,17, m, 3H; 3,30, m, 1H, 3,45, m, 1H; 3,92, m, 1H; 4,12, m, 3H; 4,79, s a, 1H; 6,73, m, 1H; 7,15, m, 1H; 7,25, m, 3H; 7,36, m, 2H; 7,48, m, 2H; 7,91, m, 2H; 7,99, m, 2H. EM (EN + ve) *m/z* 628 (100%).

30(v)

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **30(iv)** (172 mg, 0,274 mmol) y (R)-Fmoc-Arg(Pmc)-OH (182 mg, 0,274 mmol) para producir el producto deseado **30(v)** en forma de un sólido de color blanquecino (165 mg, 47%).

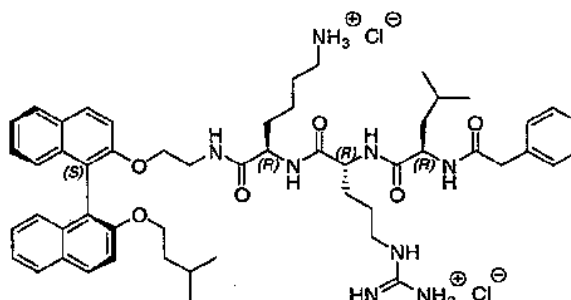
15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,41, d, *J* = 6,6 Hz, 3H; 0,52, d, *J* = 6,3 Hz, 3H; 1,25, s, 6H; 1,37, s, 9H; 1,30, m, 13H; 1,71, t a, 3H; 1,83, s a, 1H; 2,07, s, 3H; 2,55, s, 3H; 2,59, s, 3H; 2,84, m, 3H; 3,19, m, 4H; 3,81, m, 1H; 4,02, m, 3H; 4,12, m, 1H; 4,31, m, 3H; 4,84, s a, 1H, NH; 6,22, m, 5H, NH; 7,21, m, 10H; 7,48, m, 4H; 7,70, d, *J* = 7,5 Hz, 2H; 7,89, m, 4H. EM (EN + ve) *m/z* 1272 (5%) [M+H]⁺.

30(vi)

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 2, usando **30(v)** (165 mg, 0,130 mmol) para producir el producto deseado **30(vi)** en forma de un sólido de color blanquecino (100 mg, 73%).

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,41, d, *J* = 6,6 Hz, 3H; 0,53, d, *J* = 6,3 Hz, 3H; 1,28, s, 6H; 1,41, s, 9H; 1,36, m, 14 H; 1,77, t a, 3H; 2,10, s, 3H; 2,56, s, 3H; 2,58, s, 3H; 2,92, m, 2H; 3,20, m, 3H; 3,37, m, 2H; 3,81, m, 1H; 4,08, m, 4H; 4,84, s a, 1H, NH; 6,22, m, 5H, NH; 7,23, m, 6H; 7,38, d, *J* = 9,0 Hz, 1H; 7,49, d, *J* = 9,0 Hz, 1H; 7,96, m, 4H.

Compuesto 30

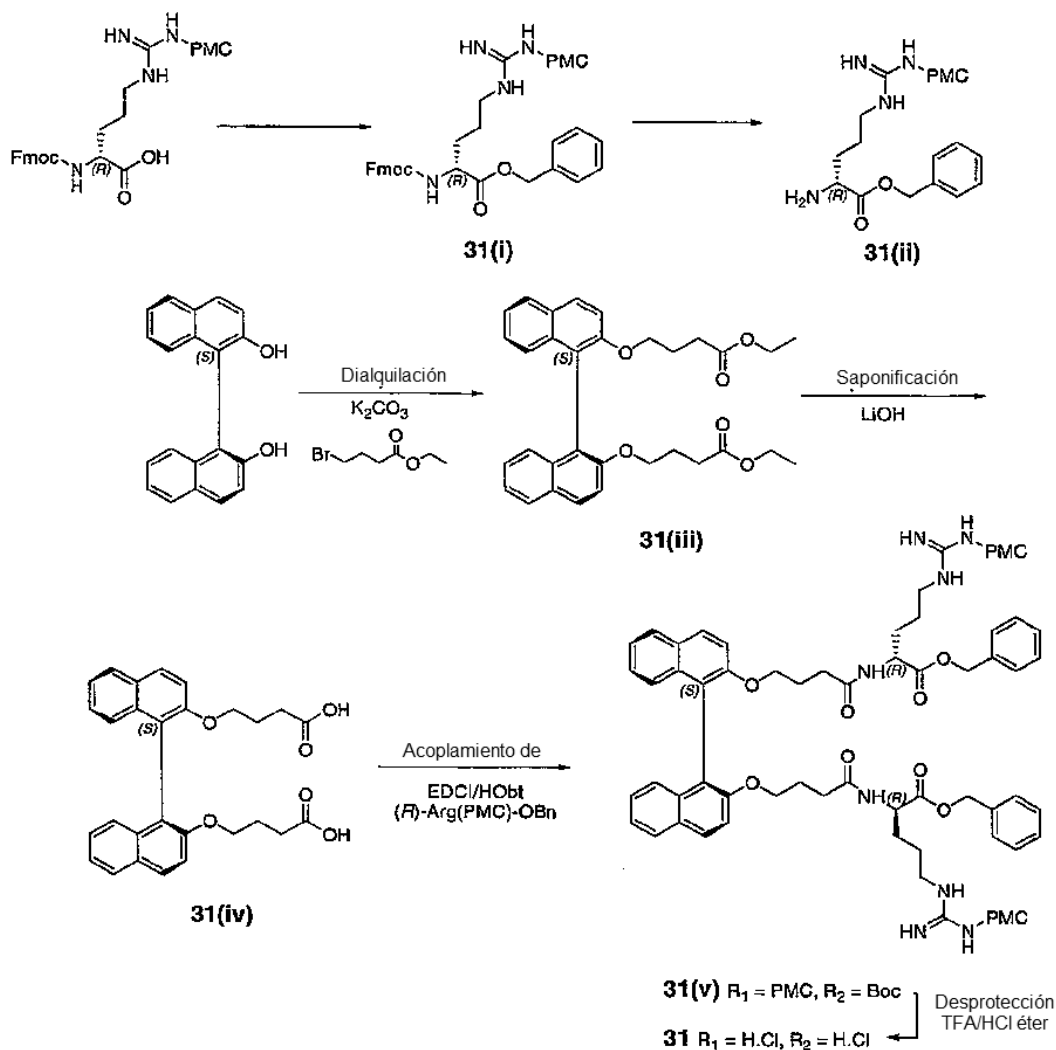


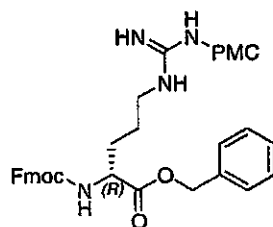
Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **30(ix)** (50 mg, 39 μmol) para producir el producto deseado 30 en forma de un sólido de color crema (20 mg, 56%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,48, d, $J = 6,3$ Hz, 3H; 0,57, d, $J = 6,6$ Hz, 3H; 0,88, d a, 3H; 0,95, d a, 3H; 1,19, m, 6H; 1,58, m, 7H; 2,82, s a, 2H; 3,27, m, 7H; 3,65, m, 2H; 3,87, m, 1H; 4,07, m, 4H; 4,27, m, 2H; 4,54, s a, 1H, NH; 4,92, s a, 1H, NH; 6,35, m, 5H, NH; 7,22, m, 10H; 7,55, m, 4H; 7,70, d, $J = 7,2$ Hz, 2H; 7,89, m, 4H. EM (EN + ve) m/z 915 (5%) $[\text{M}]^+$, 458 (100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

Compuestos de Fórmula II

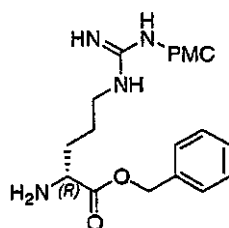
Esquema Sintético General (Ejemplo - Compuesto 31)



Síntesis del Compuesto 31**31(i)**

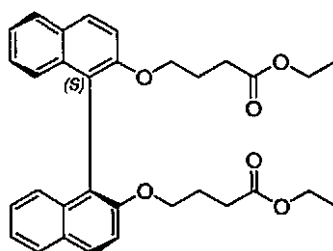
5 A Fmoc-(D)-Arg(Pmc)-OH (400 mg, 604 μmol) suspendido en DCM se le añadió SOCl_2 (2 ml) a 0 °C. Después de agitar durante una hora, el disolvente se retiró, el residuo resultante se suspendió de nuevo en DCM y se añadió BzOH (0,1 ml). Después, la solución se agitó durante una noche a 40 °C antes de evaporarse a sequedad. Después, el resto en bruto se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice usando MeOH al 2%/DCM como eluyente para proporcionar el producto deseado **31(i)** en forma de un sólido de color blanco (341 mg, 75%).

10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,29, s, 6H; 1,51, m, 2H; 1,74, m, 4H; 2,11, s, 3H; 2,58, m, 8H; 3,13, m, 2H; 4,14, m, 1H; 4,34, m, 3H; 5,11, s, 2H; 5,98, d, $J = 9,2$ Hz, NH; 6,16, s, a, NH; 6,29, s, a, NH; 7,30, m, 9H; 7,58, d, $J = 7,5$ Hz, 2H; 7,75, d, $J = 7,2$ Hz, 2H.

31(ii)

15 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 2, usando **31(i)** (341 mg, 0,463 μmol) para producir el producto deseado **31(ii)** en forma de un sólido de color blanco (159 mg, 65%).

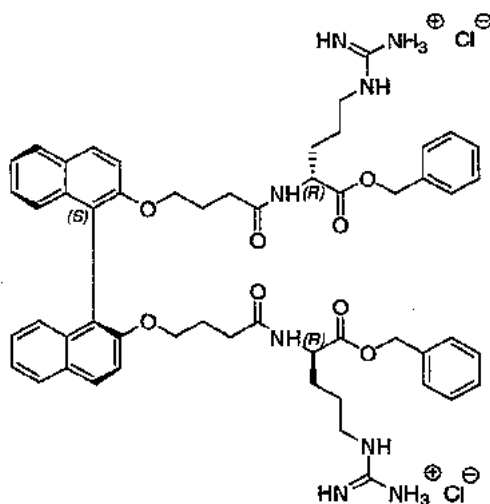
20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,27, s, 6H; 1,51, m, 2H; 1,78, m, 4H; 2,07, s, 3H; 2,52, m, 8H; 3,11, m, 2H; 3,41, m, 1H; 5,07, s, 2H; 6,38, s, NH; 7,30, m, 5H.

31(iii)

25 A una suspensión de (5)-1,1'-binaft-2,2'-diol (1 g, 3,5 μmol) y carbonato potásico anhidro (2,4 g, 5 equiv.) disuelto en acetona (25 ml), se le añadió bromobutirato de etilo (1,15 ml, 2,3 equivalentes) en una atmósfera de N_2 . Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h antes de evaporarse a sequedad y el resto se repartió entre acetato de etilo y agua. Después, la capa orgánica se lavó dos veces con agua antes de secarse y evaporarse a sequedad producir un aceite **31 (iii)** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

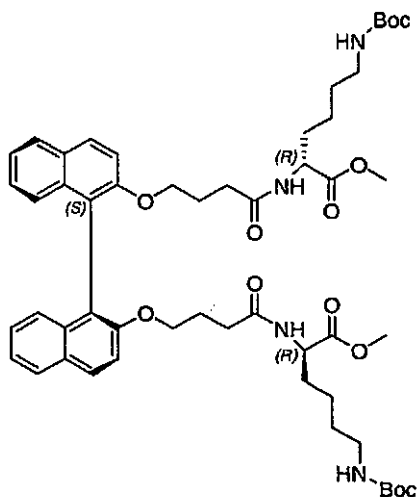
30 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,17, t, $J = 7,2$ Hz, 6H; 1,70, m, 4H, 1,85, m, 4H; 3,98, m, 8H; 7,17, m, 4H; 7,30, m, 2H; 7,39, d, $J = 8,8$ Hz, 2H; 7,84, d, $J = 8,0$ Hz, 2H; 7,92, d, $J = 8,8$ Hz, 2H. EM (EI) m/z 514 (90%) [M] $^+$; 400 (80); 115 (100).

Compuesto 31



Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **31(v)** (124 mg, 0,089 mmol) para producir 31 en forma de un sólido de color blanco (65,9 mg, 73%).

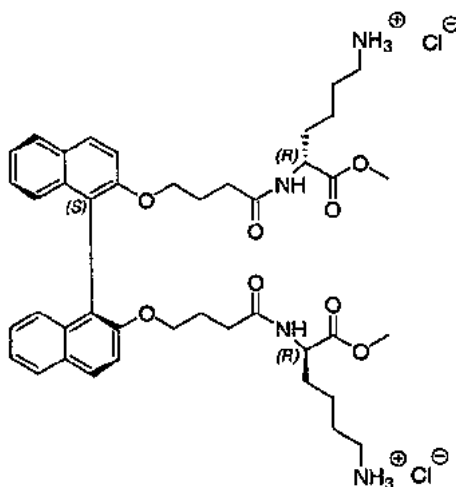
5 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,58, m, 4H; 1,70, m, 6H; 1,85, m, 2H; 1,95, m, 4H; 3,12, m, 4H; 3,98, m, 4H; 4,38, m, 2H; 5,08, s, 4H; 7,06, m, 2H; 7,15, m, 2H; 7,25, m, 12H; 7,42, m, 2H; 7,83, m, 2H; 7,95, m, 2H. EM (EN + ve) m/z 951,2 (10%) [M+H]⁺; 476,8 (100) [M+H]²⁺.

Síntesis del Compuesto 32**32(i)**

10 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando **31(iv)** (50 mg, 0,11 mmol) y (D)-lys(BOC)-OMe (68 mg, 0,23 mmol) para producir el producto deseado **32(i)** en forma de un sólido de color blanquecino (90 mg, 87%). F_r = 0,44 (MeOH al 5%/DCM).

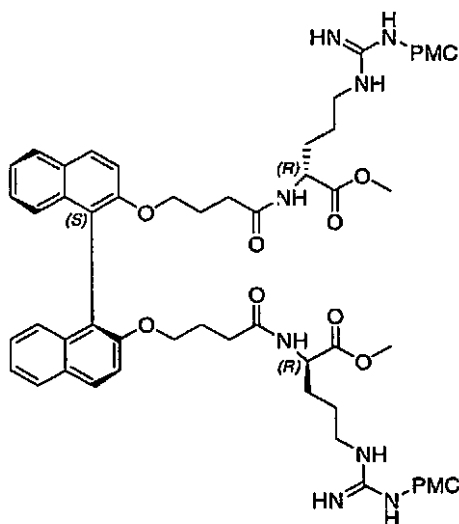
15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,18, m, 4H; 1,40, m, 4H; 1,43, s, 18H; 1,69, m, 12H; 3,01, m, 4H; 3,73, s, 6H; 3,87, m, 2H; 4,15, m, 2H; 4,47, m, 2H; 4,53, m, NH; 5,62, d, J = 8,2 Hz, NH; 7,19, m, 2H; 7,22, m, 2H; 7,35, m, 2H; 7,45, d, J = 9,1 Hz, 2H; 7,91, d, J = 8,2 Hz, 2H; 7,99, d, J = 8,8 Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 981,5 (30%) [M+K]⁺; 968,6 (100) [M+Na]⁺; 943,6 (10) [M+H]⁺.

Compuesto 32



Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **32(i)** (88 mg, 0,093 mmol) para producir el producto deseado **32** en forma de un sólido de color blanquecino (50 mg, 76%).

5 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,39, m, 4H; 1,67, m, 12H; 1,96, m, 4H; 2,89, m, 4H; 3,35, s, 6H; 4,02, m, 4H, 4,30, m, 2H; 7,02, dist d; *J* = 8,0 Hz, 2H; 7,17, m, 2H; 7,29, m, 2H; 7,52, m, 2H; 7,87, m, 2H; 7,98, m, 2H. EM (EN + ve) *m/z* 743,3 (10%) [M+H]⁺; 372,6 (100) [M+2H]²⁺.

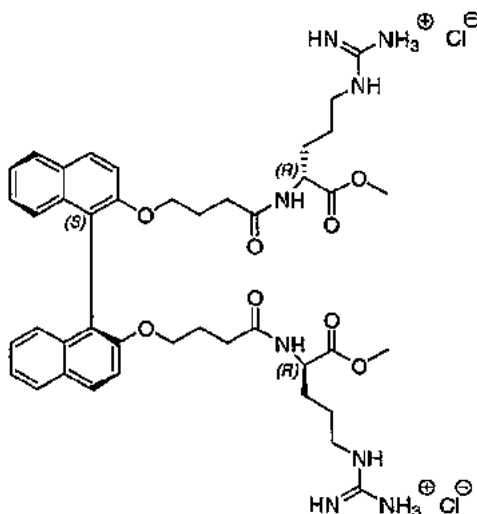
10 **Síntesis del Compuesto 33****33(i)**

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando (D)-arg(Pmc)-OMe (40 mg, 0,088 mmol) y **31** (iv) (20 mg, 0,044 mmol) para producir **33(i)** en forma de un sólido de color blanco (18 mg, 31%).

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,28, s, 12H; 1,43, m, 4H; 1,77, m, 12H; 1,86, m, 4H; 2,09, s, 6H; 2,52, s, 6H; 2,55, s, 6H; 2,59, m, 2H; 3,12, m, 4H; 3,65, s, 6H; 3,84, m, 2H; 4,01, m, 2H; 4,37, m, 2H; 6,20, s a, NH; 6,42, m, NH; 7,02, d dist., NH; 7,09, d, *J* = 8,3 Hz, 2H; 7,19, dist. t, 2H; 7,30, dist. t, 2H; 7,39, d, *J* = 9,1 Hz, 2H; 7,85, m, 2H; 7,92, d, *J* = 9,1 Hz, 2H; 7,97, d, NH; 7,99, d, NH.

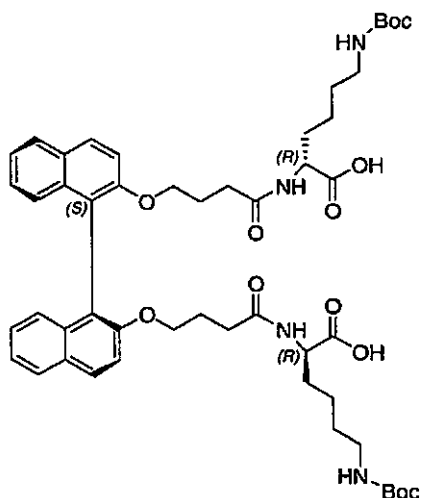
20

Compuesto 33



Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **33(i)** (20 mg, 0,015 mmol) para producir **33** en forma de un sólido de color blanco (9 mg, 64%).

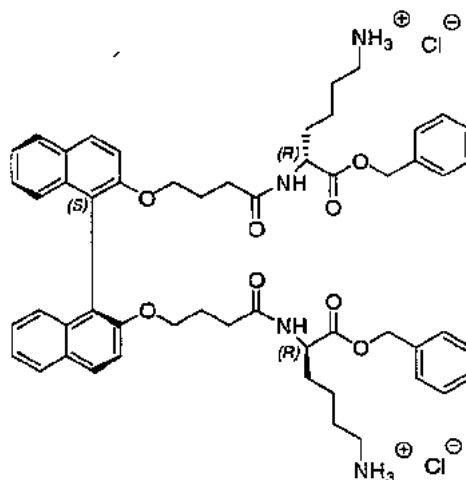
5 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,34, m, 10H; 1,61, m, 6H; 2,93, m, 4H; 3,46, s, 6H; 3,62, m, 2H; 3,75, m, 2H; 4,05, m, 2H; 6,53, m, 2H; 6,74, m, 4H; 7,16, d, *J* = 8,8 Hz, 2H; 7,42, d, *J* = 7,7 Hz, 2H; 7,57, d, *J* = 8,3 Hz, 2H. EM (EN + ve) *m/z* : 401 (100%) [M+2H]²⁺.

10 Síntesis del Compuesto 34**34(i)**

15 A **32(i)** (200 mg, 0,212 mmol) disuelto en THF (20 ml), se le añadió una solución de LiOH (75 mg, 3,14 mmol) en agua (10 ml). Después de agitar a TA durante 90 minutos, se añadió acetato de etilo y las capas se separaron. Después, la capa acuosa se acidificó con una solución diluida de bisulfato potásico. Después, esto se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados después se secó y se evaporó a sequedad para producir el producto **34(i)** en forma de una espuma en forma de un sólido espumoso de color blanco (178 mg, 92%).

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,24, m, 4H; 1,40, s, 18H; 1,44, m, 4H; 1,76, m, 12H; 3,00, m, 4H; 3,77, m, 2H; 4,09, m, 2H; 4,46, m, 2H; 4,85, m, NH; 6,29, m, NH; 7,16, m, 2H; 7,21, m, 2H; 7,28, m, 2H; 7,30, d, *J* = 9,0 Hz, 2H; 7,84, d, *J* = 7,8 Hz, 2H; 7,87, d, *J* = 8,7 Hz, 2H. EM (EN + ve) *m/z* 937,2 (15%) [M+Na]⁺; 915,2 (15) [M+H]⁺. EM (EN -ve) *m/z* 913,1 (100%) [M-H]⁻.

Compuesto 34

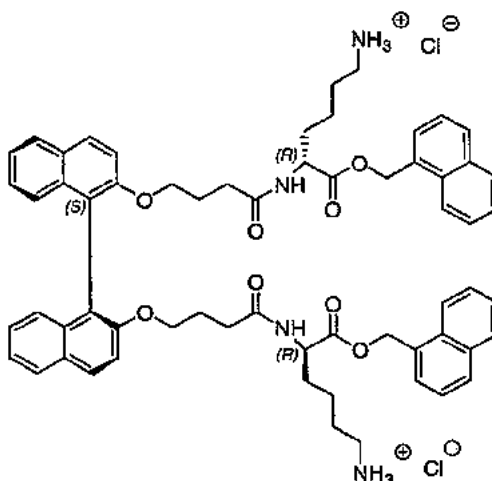


Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 4, usando **34(i)** (120 mg, 0,131 mmol), trifenilfosfina (73 mg, 0,278 mmol), DIAD (0,055 ml, 0,275 mmol) y BzOH (0,05 ml, 0,275 mmol). El intermedio protegido con BOC **34(ii)** se eluyó al mismo tiempo en forma de un subproducto de reacción, y por tanto, después este material se desprotegió mediante el Protocolo 3 para producir el producto deseado 34 en forma de una sal clorhidrato de color amarillo pálido (101 mg, 80%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,32, m, 4H; 1,68, m, 10H; 1,79, m, 2H; 1,93, m, 4H; 2,82, m, 4H; 3,97, m, 4H; 4,33, m, 2H; 5,11, ABC, $J = 12,3$ Hz, 4H; 7,01, d dist., $J = 8,5$ Hz, 2H; 7,14, t apar., 2H; 7,31, m, 14H; 7,48, m, 2H; 7,62, m, 2H; 7,85, d, $J = 7,9$ Hz, 2H; 7,94, d, $J = 8,8$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 895,5 (10%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 825,4 (40) $[\text{M}-\text{lys}]^+$; 448,7 (100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

Síntesis del Compuesto 35

Compuesto 35



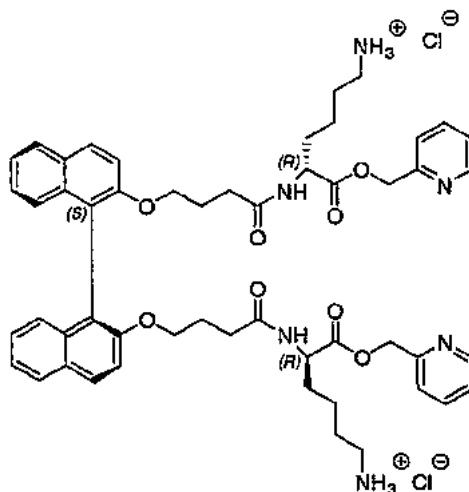
Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 4, usando **34(i)** (60 mg, 0,066 mmol), trifenilfosfina (73 mg, 278 mmol), DIAD (0,055 ml, 0,275 mmol) y 1-naftaleno metanol (45 mg, 0,028 mmol). El intermedio protegido con BOC **35(i)** se eluyó al mismo tiempo en forma de un subproducto de reacción, y por tanto, después este material se desprotegió mediante el Protocolo 3 para producir el producto deseado 35 en forma de una sal clorhidrato de color amarillo pálido (58 mg, 83%).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,10, m, 4H; 1,40, m, 4H; 1,51, m, 4H; 1,63, m, 4H; 1,76, m, 4H; 2,58, m, 4H; 3,73, m, 2H; 3,80, m, 2H; 4,19, m, 2H; 6,90, dist. t, 2H; 7,00, t, $J = 7,1$ Hz, 2H; 7,13, dist. t, 2H; 7,30, m, 4H; 7,37, m, 6H; 7,38,

m, 8H, 7,84, d, $J = 8,0$ Hz; 2H. EM (EN + ve) m/z 995,5 (10%) $[M+H]^+$; 825,4 (40) $[M-lys]^+$; 448,7 (100) $[M+2H]^{2+}$.

Síntesis del Compuesto 36

Compuesto 36



5

El protector protegido con PMC en bruto **36(i)** se preparó mediante el Protocolo 1, usando **34(i)** (120 mg, 0,131 mmol) y 2-piridilcarbinol (0,026 ml) para producir un sólido impuro de color pardo claro. Después, esto se desprotegió mediante el Protocolo 3 para producir 36 en forma de un sólido de color blanquecino (68 mg, 54%).

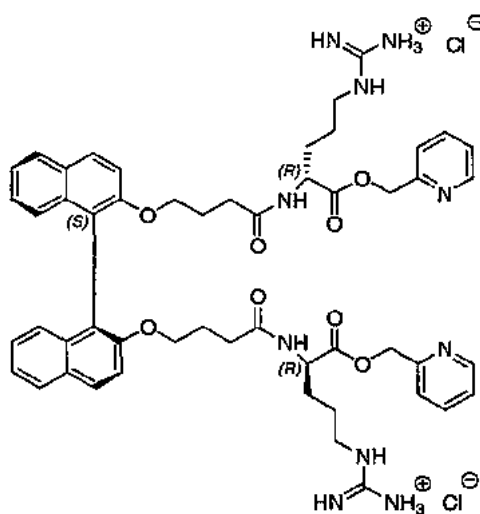
10

RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 1,41, m, 4H; 1,65, m, 8H; 1,95, m, 4H; 2,87, m, 4H; 3,97, m, 4H; 4,31, m, 2H; 5,41, ABC, $J = 14,4$ Hz, 2H; 5,52, ABC, $J = 14,4$ Hz, 2H; 6,96, d dist., 2H; 7,14, dist. t, 2H; 7,26, dist. t, 2H; 7,46, d dist., 2H; 7,83, d, $J = 7,9$ Hz, 2H; 7,92, m, 4H; 8,00, d dist., 2H; 8,47, dist t 2H, 8,76, d a, 2H. EM (EN + ve) m/z 449,4 (100%) $[M+2H]^{2+}$.

15

Síntesis del Compuesto 37

Compuesto 37



20

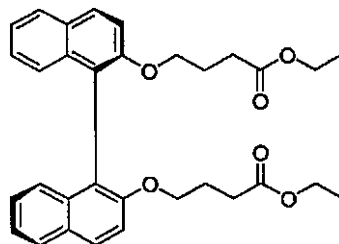
A **33(i)** (200 mg, 0,2 mmol) disuelto en THF (20 ml), se le añadió una solución de LiOH (75 mg, 3,1 mmol) en agua (10 ml). Después de agitar a TA durante 90 minutos, se añadió acetato de etilo y las capas se separaron. Después, la capa acuosa se acidificó con una solución diluida de bisulfato potásico. Después, esto se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y después, los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron a sequedad para producir el producto **37(i)** en forma de un sólido espumoso de color blanco (145 mg, 88%). El precursor protegido se preparó mediante el Protocolo 1, usando **37(i)** (60 mg, 0,046 mmol) y 2-piridil carbinol (0,02 ml) para producir **37(ii)** en forma

de un sólido impuro de color pardo claro (EM (EN + ve) m/z 1485,5 (10%) [M+H]⁺; 743,3 (20) [M+H]²⁺). Después, esto se desprotegió mediante Protocolo 3 para producir 37 en forma de un sólido de color blanquecino (28 mg, 64%).

5 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,69, m, 10H; 2,00, m, 6H; 3,20, m, 4H; 4,00, m, 4H; 4,39, m, 2H; 5,44, ABc, J = 14,9 Hz, 2H; 5,53, ABc, J = 14,9 Hz, 2H; 6,99, m, 2H; 7,16, m, 2H; 7,28, m, 2H; 7,50, m, 2H; 7,94, m, 8H; 8,47, m, 2H; 8,78, m, 2H. EM (EN + ve) m/z 477,5 (100%) [M+2H]²⁺.

Síntesis del Compuesto 38

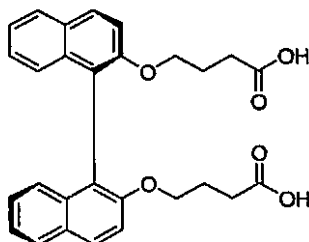
38(i)



10 A una suspensión de (R)-1,1'-binaft-2,2'-ol (1 g, 3,5 mmol) y anhidro carbonato potásico (2,4 g, 5 equiv.) disuelto en acetona (25 ml), se añadió bromobutirato de etilo (1,15 ml, 2,3 equivalentes) en una atmósfera de N₂. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 días antes de evaporarse a sequedad y el resto se repartió entre acetato de etilo y agua. Después, la capa orgánica se lavó dos veces con agua antes de secarse y evaporarse a sequedad. El resto en bruto se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida para producir el compuesto deseado **38(i)** (1,05 g, 68%).

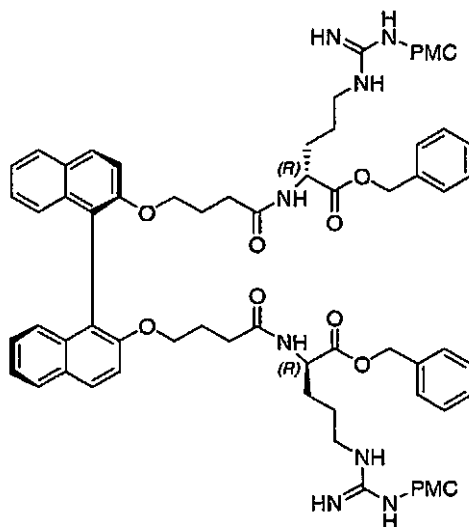
20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,15, t, J = 7,2 Hz, 6H; 1,70, m, 4H, 1,86, m, 4H; 3,98, m, 8H; 7,16, m, 4H; 7,27, m, 2H; 7,38, d, J = 9,1 Hz, 2H; 7,82, d, J = 8,2 Hz, 2H; 7,90, d, J = 9,1 Hz, 2H.

38(ii)



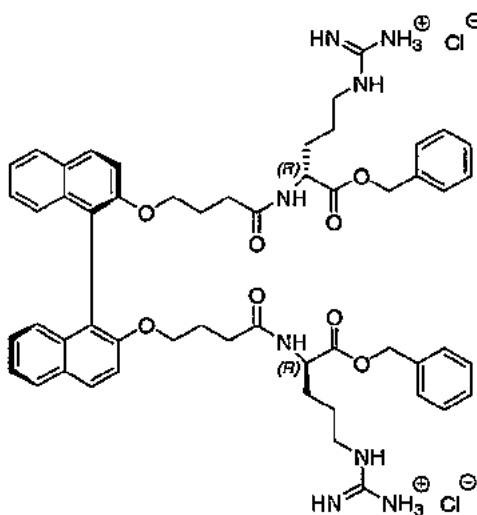
25 A **38(i)** (1,0 g, 1,94 mmol) disuelto en THF (30 ml), se añadió una solución de LiOH (300 mg, 12,5 mmol) en agua (20 ml). Después de agitar a TA durante una noche, se añadió éter dietílico y las capas se separaron. Después, la capa acuosa se acidificó con una solución diluida de HCl. Después, esto se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml), después, los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron a sequedad para producir **38(ii)** en forma de una espuma en forma de un sólido espumoso de color blanco (646 mg, 89%).

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,71, m, 4H, 1,90, m, 4H; 3,91, m, 2H; 3,99, m, 2H; 7,11, d dist., J = 8,3 Hz, 2H; 7,18, m, 2H; 7,27, m, 2H; 7,37, d, J = 8,8 Hz, 2H; 7,83, d, J = 8,0 Hz, 2H; 7,90, d, J = 8,8 Hz, 2H; 9,34, s a, COOH.

38(iii)

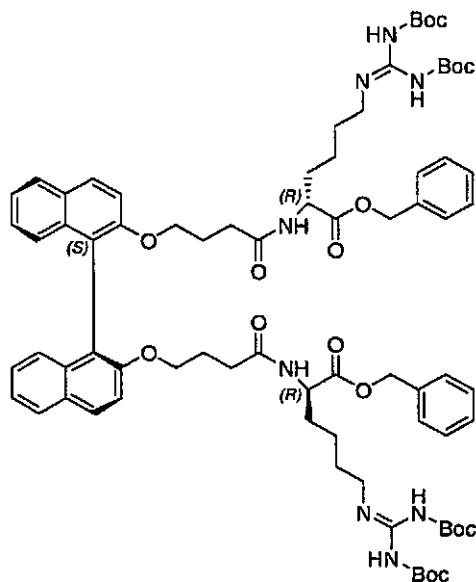
Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, usando 31 (ii) (125 mg, 0,236 mmol) y **38(ii)** (45 mg, 0,098 mmol) para producir **38(iii)** en forma de un sólido de color blanco (123 mg, 86%).

5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,25, s, 12H; 1,34, m, 4H; 1,70, m, 16H; 2,06, s, 6H; 2,51, m, 16H; 3,04, m, 4H; 3,79, m, 2H; 3,96, m, 2H; 4,37, m, 2H; 5,04, s, 4H; 6,05, s a, NH; 6,21, s a, NH; 7,06, d, $J = 8,5$ Hz, 2H; 7,15, dist. t, 2H; 7,25, m, 12H; 7,32, d, $J = 9,1$ Hz, 2H; 7,79, d, $J = 7,9$ Hz, 2H; 7,87, d, $J = 9,1$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 1483,4 (10%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 742,4 (20) $[\text{M}+\text{H}]^{2+}$.

Compuesto 38

10 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **38(iii)** (120 mg, 0,081 mmol) para producir 38 en forma de un sólido de color blanco (71 mg, 86%).

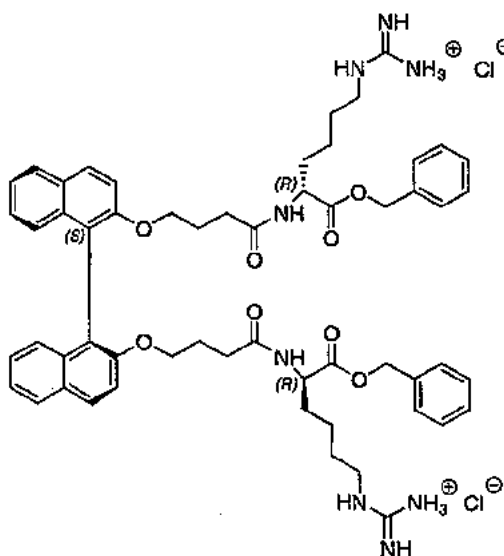
15 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 1,56, m, 4H; 1,67, m, 6H; 1,83, m, 2H; 1,93, m, 4H; 3,12, m, 4H; 3,93, m, 2H; 4,02, m, 2H; 4,34, m, 2H; 5,07, ABc, $J = 12,3$ Hz, 2H; 5,12, ABc, $J = 12,3$ Hz, 2H; 7,00, m, 2H; 7,12, m, 2H; 7,27, m, 12H; 7,46, m, 2H; 7,83, d, $J = 7,9$ Hz, 2H; 7,93, d, $J = 9,1$ Hz, 2H. EM (EN + ve) m/z 476,5 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^{2+}$.

Síntesis del Compuesto 39**39(i)**

5 A **34** (20 mg, 0,021 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió trietilamina (0,09 ml) y N,N'-bis(*tert*-butoxicarbonil)-N"-trifilil guanadina (25 mg, 0,062 mmol) en una atmósfera de N₂. La solución se dejó en agitación durante una noche antes de evaporarse a sequedad. Después, el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (sobre sílice), usando MeOH al 2%/DCM como eluyente para producir el compuesto deseado **39(i)** en forma de un aceite de color amarillo pálido (23 mg, 79%).

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,18, m, 4H; 1,48, m, 40H; 1,59, m, 4H; 1,70, m, 8H; 3,27, m, 4H; 3,82, m, 2H; 4,09, m, 2H; 4,45, m, 2H; 5,15, ABc, *J* = 12,3 Hz, 4H; 5,54, d, *J* = 8,2 Hz, NH; 7,16, d dist., *J* = 8,2 Hz, 2H; 7,24, m, 2H; 7,31, m, 11H; 7,49, m, 1H; 7,62, m, 2H; 7,87, d, *J* = 7,9 Hz, 2H; 7,94, d, *J* = 9,1 Hz, 2H; 8,28, m, NH. EM (EN + ve) *m/z* 1401,7 (40%) [M+Na]⁺; 1379 (100) [M+H]⁺.

15

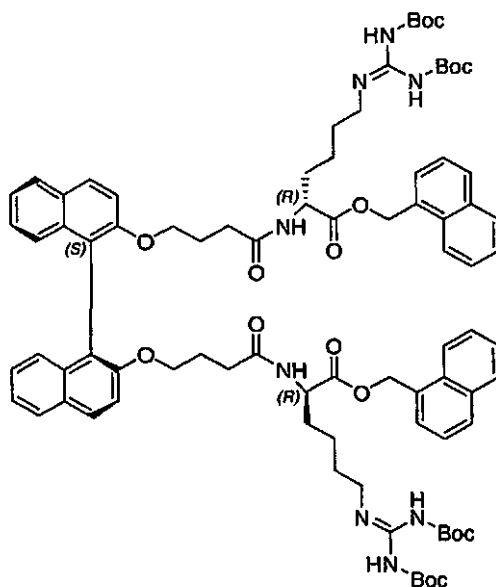
Compuesto 39

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **39(i)** (20 mg, 0,014 mmol) para producir el producto deseado 39 en forma de un sólido de color pardo claro (15 mg, 86%).

20

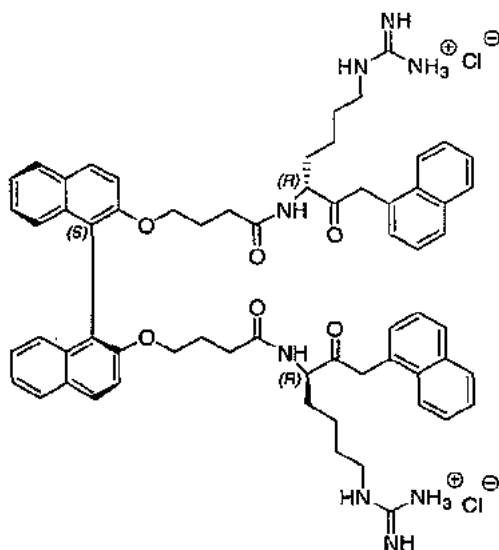
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,18, m, 4H; 1,48, m, 40H; 1,59, m, 4H; 1,70, m, 8H; 3,27, m, 4H; 3,82, m, 2H; 4,09, m, 2H; 4,45, m, 2H; 5,15, ABc, $J = 12,3$ Hz, 4H; 5,54, d, $J = 8,2$ Hz, NH; 7,16, d dist., $J = 8,2$ Hz, 2H; 7,24, m, 2H; 7,31, m, 11H; 7,49, m, 1H; 7,62, m, 2H; 7,87, d, $J = 7,9$ Hz, 2H; 7,94, d, $J = 9,1$ Hz, 2H; 8,28, m, NH. EM (EN + ve) m/z 490,5 (60%) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$; 452,4 (100) $[\text{M}+\text{H}-\text{Ph}]^{2+}$; 414,5 (80) $[\text{M}+2\text{H}-2\text{Ph}]^{2+}$.

5

Síntesis del Compuesto 40**40(i)**

10 A 35 (47 mg, 0,044 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió trietilamina (0,19 ml) y N,N'-bis(*tert*-butoxicarbonil)-N"-trifilguanadina (53 mg, 0,13 mmol) en una atmósfera de N_2 . La solución se dejó en agitación durante una noche antes de evaporarse a sequedad. Después, el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (sobre sílice), eluyendo con MeOH al 2%/DCM para producir el compuesto deseado **40(i)** en forma de un sólido de color blanquecino (40 mg, 61%).

15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,01, m, 2H; 1,32, m, 2H; 1,48, m, 44H; 1,54, m, 4H; 1,70, m, 8H; 3,14, m, 4H; 3,73, m, 2H; 4,00, m, 2H; 4,42, m, 2H; 5,51, d, $J = 7,9$ Hz, NH; 5,61, ABc, $J = 12,3$ Hz, 4H; 7,12, d dist., $J = 7,9$ Hz, 2H; 7,26, m, 6H; 7,53, m, 8H; 7,80, m, 4H; 7,88, m, 4H; 7,97, d dist., $J = 7,9$ Hz, 2H; 8,24, m, NH. EM (EN + ve) m/z 1501,8 (10%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 1479,7 (10) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 740,5 (20) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

Compuesto 40

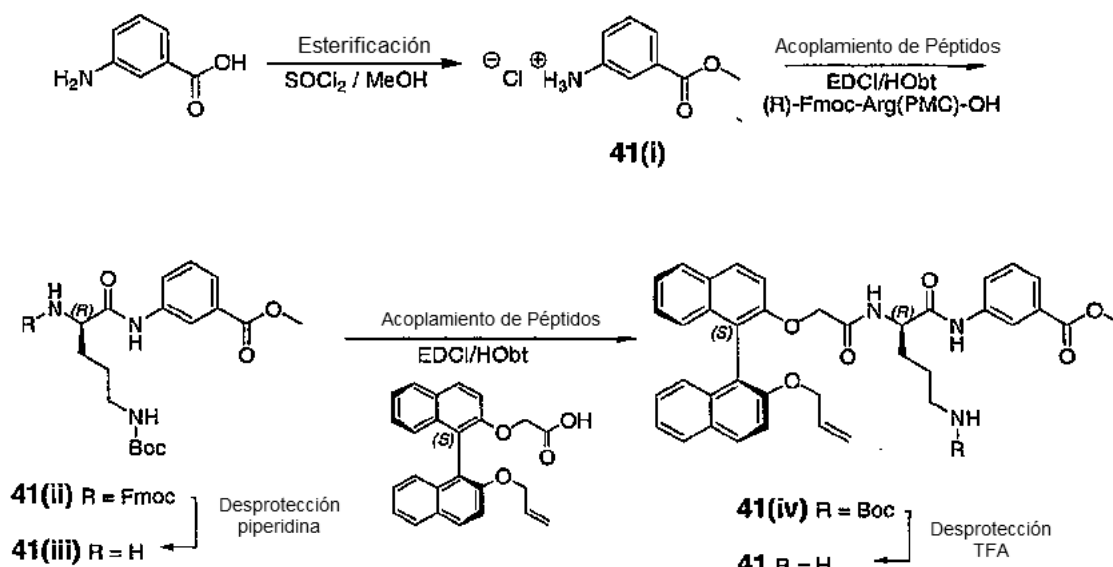
20

Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, usando **40(i)** (38 mg, 0,026 mmol) para producir el producto deseado **40** en forma de un sólido de color pardo claro (18 mg, 61%).

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,32, m, 6H; 1,62, m, 10H; 1,92, m, 4H; 2,95, m, 2H; 3,10, m, 2H; 3,97, m, 4H; 4,30, m, 2H; 5,57, m, 4H; 7,02, m, 2H; 7,17, m, 2H; 7,229, m, 2H; 7,50, m, 10H; 7,88, m, 10H. EM (EN + ve) m/z 540,4 (20%) [M+2H]²⁺; 477,3 (95) [M+H-nap]²⁺; 414,4 (100) [M+H-2naf]²⁺.

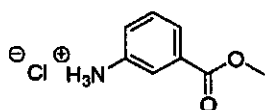
Compuestos de Fórmula III

10 Esquema Sintético General (Ejemplo - Compuesto 41)



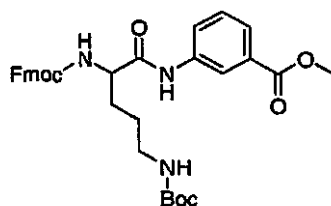
Síntesis del Compuesto 41

41(i)



15 A una suspensión de ácido 3-aminobenzoico (1,03 g mg, 7,52 mmol) en MeOH (80 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (5 ml). La solución resultante se dejó en agitación durante 16 h antes de retirar los disolventes por evaporación y de precipitar el producto con éter dietílico. El éter dietílico se retiró por evaporación para producir el compuesto del título **41(i)** en forma de un sólido de color blanco (1,38 g, 98%). Pf. 176-178 °C. RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 3,66, s, 3H; 7,37, m, 1H; 7,42, m, 1H; 7,71, m, 1H; 7,75, dt, J = 1,8, 3,3, 7,2 Hz, 1H. EM (Cl) m/z 152 (100%) [M]⁺.

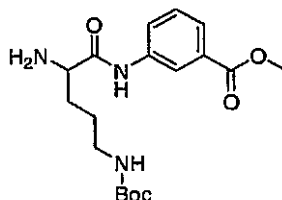
41(ii)



25 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, a partir de **41(i)** (220 mg, 2,27 mmol) y (R)-Fmoc-Lys(Boc)-OH (578 mg, 1,27 mmol) para proporcionar **41(ii)** en forma de un sólido de color blanco (277 mg, 36%). Pf. 96-98 °C.

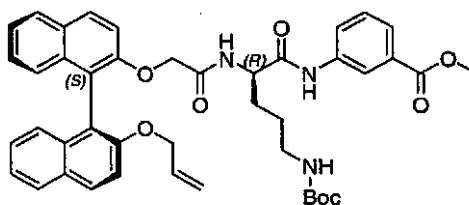
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,42, s, 9H; 1,60, m, 2H; 1,78, m, 2H; 3,08, m, 2H; 3,86, s, 3H; 4,17, t, J = 6,9 Hz, 1H; 4,36, d, J = 6,9 Hz, 2H; 4,63, m, 1H; 6,03, d, J = 8,1 Hz, 2H; 7,26, m, 2H; 7,36, m, 2H; 7,56, d, J = 7,2, Hz, 2H; 7,72,

d, $J = 7,8$ Hz, 2H; 7,77, m, 1H; 7,88, d, $J = 8,1$ Hz, 1H; 8,17, s, 1H; 9,15, s, 1H. EM (EN + ve) m/z 610 (100%) $[M+Na]^+$; 588 (70) $[M+H]^+$.

41(iii)

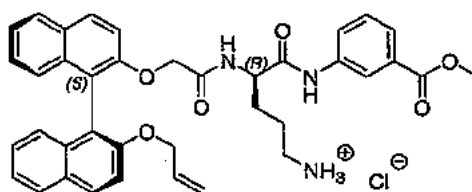
5 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 2, a partir de **41(ii)** (555 mg, 0,95 mmol) para producir **41(iii)** en forma de un aceite viscoso e incoloro (285 mg, 82%).

10 RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,43, s, 9H; 1,65, m, 4H; 2,08, m, 2H; 3,19, m, 2H; 3,69, m, 1H; 3,91, s, 3H; 5,11, m, 1H; 7,36, m, 1H; 7,51, t, $J = 7,8$ Hz, 1H; 7,84, t, $J = 1,8$ Hz, 1H; 8,04, m, 1H. EM (EN + ve) m/z 264 (100%) $[M-Boc+H]^+$.

41(iv)

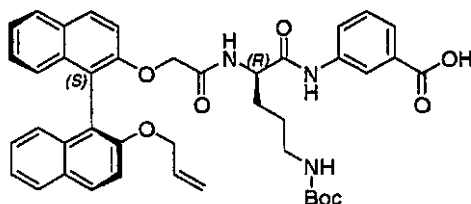
15 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, a partir de **22(ii)** (288 mg, 0,75 mmol) y **41(iii)** (275 mg, 0,75 mmol) para proporcionar **41(iv)** en forma de una espuma de color blanco (434 mg, 79%). Pf. 70 °C.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04, m, 2H; 1,44, s, 9H; 1,62, m, 2H; 2,96, m, 2H; 3,87, s, 3H; 4,55, m, 5H; 4,94, m, 2H; 5,69, m, 1H; 6,45, d, $J = 8,1$ Hz, 1H; 7,85, m, 8H; 7,91, m, 7H; 9,08, s, 1H. EM (EN + ve) m/z 732 (50%) $[M+H]^+$; 351 (100).

Compuesto 41

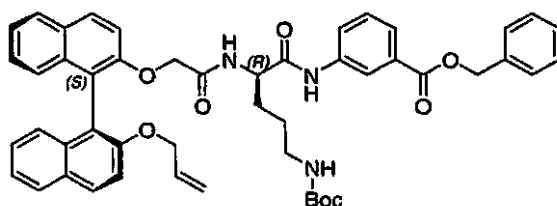
20 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, a partir de **41(iv)** (56 mg, 0,077 mmol) para producir **41** en forma de un sólido de color crema muy hidrosκόptico (38 mg, 74%).

25 RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 1,30, m, 2H; 1,67, m, 2H; 2,76, m, 2H; 3,93, s, 3H; 4,59, m, 5H; 4,90, m, 2H; 5,71, m, 1H; 7,06, m, 2H; 7,34, m, 8H; 7,75, m, 2H; 7,92, m, 2H; 8,02, m, 2H. EM (EN + ve) m/z 632 (100%) $[M]^+$.

Síntesis del Compuesto 42**42(i)**

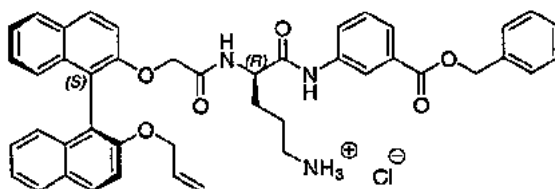
- 5 A una solución de **41(iv)** (370 mg, 0,51 mmol) en THF/agua, 3:1 (8 ml), se le añadió hidróxido de litio monohidrato (43 mg, 0,51 mmol) y la suspensión resultante se dejó en agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y el THF se retiró por evaporación antes de lavar la capa acuosa restante con éter dietílico (40 ml) para retirar el material de partida sin reaccionar. La fase acuosa se acidificó con bisulfato potásico diluido y el precipitado resultante se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Las fracciones de DCM combinadas se secaron y se evaporaron para producir el compuesto del título **42(i)** en forma de un sólido de color blanco (350 mg, 96%). Pf. 86-90 °C.

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,15, m, 2H; 1,49, s, 9H; 1,65, m, 2H; 3,03, m, 2H; 4,59, m, 5H; 5,01, m, 2H; 5,71, m, 1H; 6,63, d, *J* = 9,0 Hz, 1H; 7,34, m, 8H; 7,97, m, 7H; 9,26, s, 1H; 9,70, s a, 1H. EM (EN + ve) *m/z* 740 (100%) [M+Na]⁺; 718 (20) [M+H]⁺.

42(ii)

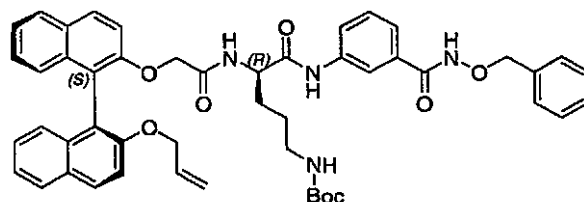
- 20 A una solución de **42(i)** (40 mg, 0,056 mmol) en acetona (2 ml) se añadió K₂CO₃ (17 mg, 0,12 mmol) y bromuro de bencilo (21 mg, 0,12 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación durante 16 h antes de la concentración y la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 5%/DCM) para producir el compuesto del título **42(ii)** en forma de un sólido de color blanco (36 mg, 80%). Pf. 145-152 °C.

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,05, m, 2H; 1,42, s, 9H; 1,52, m, 2H; 3,00, m, 2H; 4,50, m, 5H; 4,87, m, 2H; 5,30, s, 2H; 5,68, m, 1H; 6,27, d, *J* = 8,4 Hz, 1H; 7,30, m, 11H; 7,90, m, 7H; 8,63, s, 1H. EM (EN + ve) *m/z* 808 (30%) [M+H]⁺; 414 (100%).

Compuesto 42

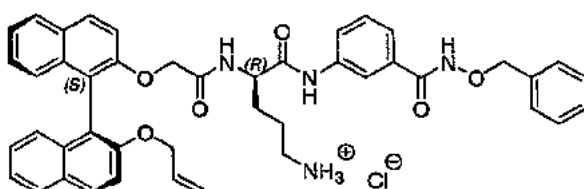
- 30 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, a partir de **42(ii)** (35 mg, 0,043 mmol) para producir 42 en forma de un sólido de color crema muy hidrosκόpico (30 mg, 93%).

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,22, m, 2H; 1,59, m, 2H; 2,68, m, 2H; 4,46, m, 5H; 4,79, m, 2H; 5,27, s, 2H; 5,58, m, 1H; 7,28, m, 11H; 7,80, m, 7H; 8,25, s, 1H. EM (EN + ve) *m/z* 750 (35%) [M+K]⁺; 360 (100%).

Síntesis del Compuesto 43**43(i)**

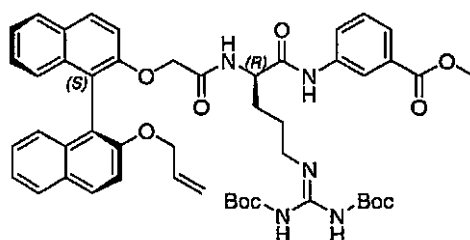
5 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 1, a partir de **42(i)** (91 mg, 0,127 mmol) y O-bencilhidroxilamina (20 mg, 1,27 mmol) para proporcionar **43(i)** en forma de un sólido de color blanco (82 mg, 78%). Pf. 141-144 °C.

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,06, m, 2H; 1,43, s, 9H; 1,54, m, 2H; 2,93, m, 2H; 4,30, m, 1H; 4,54, m, 4H; 4,66, t, J = 5,1 Hz, 1H; 4,95, m, 4H; 5,66, m, 1H; 6,41, d, J = 7,5 Hz, 1H; 7,31, m, 10H; 7,88, m, 2H; 7,97, m, 2H; 9,14, s, 1H. EM (EN + ve) inlz 823 (100%) [M+H]⁺.

Compuesto 43

15 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, a partir de **43(i)** (73 mg, 0,089 mmol) para producir 43 en forma de un sólido hidrosκόpio de color blanco (67 mg, 99%).

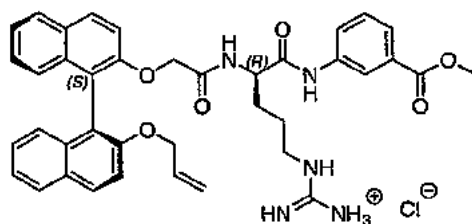
RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,15, m, 2H; 1,62, m, 2H; 3,23, m, 2H; 3,90, m, 1H; 4,46, m, 6H; 4,90, m, 2H; 5,63, m, 1H; 7,50, m, 20H. EM (EN + ve) m/z 723 (20%) [M]⁺; 360 (100%).

Síntesis del Compuesto 44**44(i)**

25 A una solución de 41 (32 mg, 0,048 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió N1-terc-butoxicarboxamido(trifluorometilsulfonilimino)metilpropanamida (28 mg, 0,072 mmol), trietilamina (7,3 mg, 0,072 mmol). La solución resultante se dejó en agitación durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (15:1, DCM/MeOH) para producir el compuesto del título **44(i)** en forma de un sólido de color blanco (41 mg, 98%). Pf. 74-76 °C.

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,14, m, 2H; 1,46, s, 9H; 1,51, s, 9H; 1,65, m, 2H; 3,26, m, 2H; 3,91, s, 3H; 4,34, m, 1H; 4,48, m, 2H; 4,57, d, J = 3,3 Hz, 2H; 4,67, m, 2H; 5,59, m, 1H; 6,34, d, J = 8,4 Hz, 1H; 7,26, m, 8H; 7,77, m, 7H; 8,27, s a, 1H; 8,55, s, 1H. EM (EN + ve) m/z 896 (100%) [M+Na]⁺; 875 (95%) [M+H]⁺.

Compuesto 44

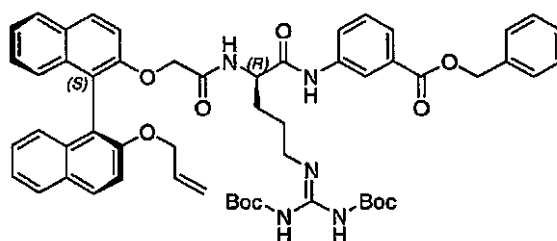


Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, a partir de **44(i)** (49 mg, 0,056 mmol) para producir 44 en forma de un sólido de color crema (32 mg, 0,045 mmol, 80%). Pf. 124-126 °C.

5 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,17, m, 2H; 1,63, m, 2H; 3,01, m, 2H; 3,92, s, 3H; 4,52, m, 5H; 4,97, m, 2H; 5,73, m, 1H; 7,07, m, 2H;; 7,32, m, 9H; 7,90, m, 4H; 8,28, s, 1H. EM (EN + ve) m/z 698 (25%) [M+Na]⁺; 413 (100%).

10 Síntesis del Compuesto 45

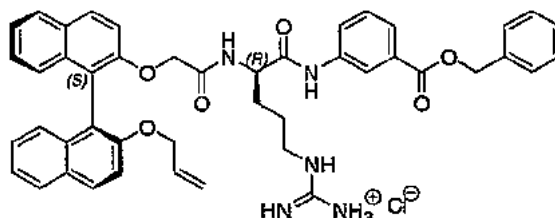
45(i)



A una solución de **42** (20 mg, 0,027 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió *N*1-*tert*-butoxicarboxamido(trifluorometilsulfonilimino)metilpropanamida (16 mg, 0,041 mmol) y trietilamina (4 mg, 0,041 mmol). La solución resultante se dejó en agitación durante 16 h en una atmósfera de N₂. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (15:1, DCM/MeOH) para producir el compuesto del título **45(i)** en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 58%). Pf. 122-126 °C.

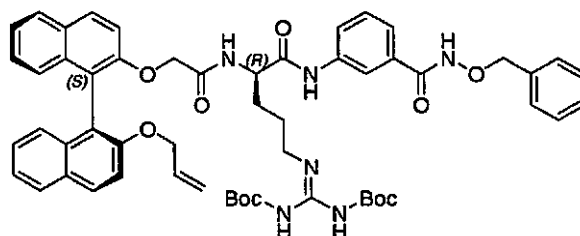
15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,15, m, 2H; 1,46, s, 9H; 1,50, s, 9H; 1,63, m, 2H; 3,25, m, 2H; 4,32, m, 1H; 4,45, m, 2H; 4,56, m, 2H; 4,85, m, 2H; 5,37, s, 2H; 5,56, m, 1H; 6,31, d, J = 8,1 Hz, 1H; 7,32, m, 8H; 7,85, m, 7H; 8,26, s a, 1H; 8,41, s, 1H. EM (EN + ve) m/z 950 (100%) [M+H]⁺.

Compuesto 45



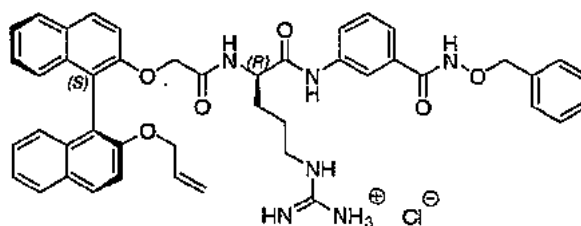
25 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, a partir de **45(i)** (15 mg, 0,016 mmol) para producir 45 en forma de un sólido de color crema muy hidrosfórico (6 mg, 48%).

30 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,08, m, 2H; 1,54, m, 2H; 2,92, m, 2H; 4,28, dd, J = 5,0, 7,0 Hz, 1H; 4,47, m, 4H; 4,80, m, 2H; 5,27, s, 2H; 5,59, m, 1H; 7,25, m, 13H; 7,79, m, 7H; 8,22, s, 1H. EM (EN + ve) m/z 750 (100%) [M]⁺.

Síntesis del Compuesto 46**46(i)**

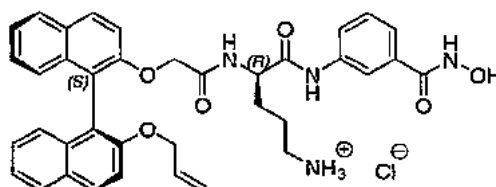
5 A una solución de **43** (51 mg, 0,067 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió *N*1-*tert*-butoxicarboxamido(trifluorometilsulfonilimino)metilpropanamida (39 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (0,1 ml). La solución resultante se dejó en agitación durante 16 h en una atmósfera de N₂. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (15:1, DCM/MeOH) para producir el compuesto del título **46(i)** en forma de un sólido de color blanco (58 mg, 90%). Pf. 112 °C.

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,10, m, 2H; 1,44, s, 9H; 1,50, s, 9H; 1,65, m, 2H; 3,23, m, 2H; 4,25, m, 1H; 4,51, m, 4H; 4,89, m, 2H; 5,00, s, 2H; 5,63, m, 1H; 6,34, d, *J* = 7,5 Hz, 1H; 7,31, m, 16H; 7,90, m, 4H; 8,25, s, 1H; 9,05, s, 1H. EM (EN + ve) *m/z* 987 (100%) [M+Na]⁺; 965 (90%) [M+H]⁺.

Compuesto 46

15 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo 3, a partir de **46(i)** (16 mg, 0,017 mmol) para producir 46 en forma de un sólido de color crema (7 mg, 51%). Pf. 142 °C.

20 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,20, m, 2H; 1,66, m, 2H; 3,04, m, 2H; 3,97, m, 1H; 4,49, m, 6H; 4,96, m, 2H; 5,60, m, 1H; 7,33, m, 16H; 7,95, m, 4H. EM (EN + ve) *m/z* 765 (20%) [M]⁺; 102 (100).

Síntesis del Compuesto 47**Compuesto 47**

25 A una solución de **43(i)** (28 mg, 0,034 mmol) en THF (3 ml) se le añadió paladio sobre carbono activado (15 mg). La mezcla resultante se lavó abundantemente con gas hidrógeno y se dejó en agitación durante 16 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se evaporó a sequedad. Después, este producto intermedio se sometió al Protocolo 3 para producir el compuesto del título **47** en forma de un sólido de color blanco (16 mg, 70%). Pf. 116 °C.

30 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 0,76, m, 3H; 1,35, m, 4H; 1,67, m, 2H; 3,66, m, 2H; 3,88, m, 2H; 4,08, m, 1H; 4,56, m, 2H; 7,30, m, 9H; 7,89, m, 5H. EM (EN + ve) *m/z* 636 (50%) [M]⁺; 623 (100).

Después de la dilución del compuesto, se añaden a cada pocillo 50 ul de una dilución 1/1000 del cultivo bacteriano durante una noche apropiado, *S. aureus* o las diferentes cepas VRE.

Las placas se incuban a 37 °C en una incubadora de placa de rotación lenta.

- 5 • las concentraciones de ensayo son (en ug/ml) 125, 62,5, 31,25, 15,6, 7,8, 3,9, 1,9, 0,98
- la concentración final de DMSO en la primera fila de pocillos del ensayo es del 2,5%
- 10 • se incluye Vancomicina en el ensayo (por triplicado) a una concentración de ensayo de inicio de 5 ug/nml para *S. aureus* y 125 ug/ml para las cepas VRE

Resultados de lectura del ensayo:

15 Después de incubación durante 24 h, las placas se retiran y se leen. La inhibición del crecimiento bacteriano se indica por la ausencia de sedimento bacteriano o un pocillo transparente. En las placas de VRE el crecimiento bacteriano se indica por medio (EB) de color negro así como sedimento bacteriano.

20 Se incluyen pocillos de control no tratados en el ensayo para comprobar que todos contienen sedimentos bacterianos. Se incluyen pocillos de control no tratados no inoculados para comprobar que todos contienen medio transparente.

Las placas se analizar para MIC y se tabulan los resultados.

25 Resultados del ensayo antibacteriano para *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538P) y *Enterococcus faecium*

Se determinó la actividad para los compuestos en los ensayos descritos. Se determinó que la concentración inhibidora mínima (µg/ml) estaba en un intervalo dado si al menos dos de tres valores estaban dentro de ese intervalo.

- 30 - La MIC del compuesto en el intervalo de menos de 0,98 (µg/ ml) se indica en la tabla por ++++
- La MIC del compuesto en el intervalo de más de o igual a 0,99 (µg/ml) y menos de o igual a 15,6 (µg/ml) se indica en la tabla por +++
- La MIC del compuesto en el intervalo de más de o igual a 15,7 (µg/ml) y menos de o igual a 62,5 (µg/ml) se indica en la tabla por ++
- 35 - La MIC del compuesto en el intervalo de más de o igual a 62,6 (µg/ml) se indica en la tabla por +

Compuesto	Sa	243	449	820	987
Van	+++	++++	++	+	++++
1	+++	++	++	+++	++
2	+++	++	++	++	++
3	+++	++	++	++	++
4	+++	++	++	++	++
5	+++	++	++	++	++
6	+++	++	++	++	++
7	+++	++	++	++	++
8	++	+	+	+	+
9	+++	+	++	++	++
10	+++	++	++	++	++
11	+++	++	++	++	++
12	+++	++	+++	++	++
13	+++	++	++	++	++
14	+++	++	++	++	+
15	+++	++	++	++	++
16	+++	+	+	+	+
17	++++	++	++	++	++
18	+++	++	++	++	++
19	+++	++	++	++	++
20	+++	++	++	++	++
21	+++	++	++	++	++
22	+++	++	++	++	++
23	+++	++	++	++	++
24	+++	++	++	++	++
25	+++	++	++	++	++
26	+++	++	++	++	++

Compuesto	Sa	243	449	820	987
27	+++	++	++	++	+
28	+++	++	++	++	++
29	+++	++	+++	+++	++
30	+++	+	+	+	+
31	+++	++	++	++	++
32	+	+	+	+	+
33	+++		+	+	
34	+++	+	++	++	+
35	+++	+	+	++	+
36	+	+	+	+	+
37	+++	+	+	+	+
38	+++	++	++	++	++
39	+++	+	++	++	+
40	+++	+	+	++	+
41	+++	+	+	+	+
42	++	+	+	+	+
43	+++	+	+	++	+
44	+++	+	+	++	+
45	+++	++	++	++	++
46	+++	+	+	+	+
47	+++	+	+	+	+

Métodos de ensayo antibacteriano para *Staphylococcus aureus* Mu50 (ATCC 700699), *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina (ATCC 43300), *Staphylococcus epidermidis* resistente a múltiples fármacos (ATCC 700562)

5

Compuestos

Los compuestos se almacenaron a temperatura ambiente en la oscuridad antes de su uso. Cada compuesto se solubilizó en DMSO hasta una concentración final de 40 mg/ml. El material de reserva se diluyó hasta una concentración equivalente a dos veces la elevada concentración final de ensayo en pocillo (100 µg/ml para todos los compuestos experimentales) en caldo Mueller Hinton II. Se observó precipitación en los pocillos a 100 y 50 µg/ml con los ocho compuestos. Se obtuvieron vancomicina y oxacilina de Sigma Aldrich Chemical Company y se usaron como compuestos de control positivo y/o negativo en los ensayos presentados a elevadas concentraciones de ensayo de 100, 25 y 100 µg/ml respectivamente.

15

Cepas bacterianas

Las cepas bacterianas empleadas en estos ensayos se obtuvieron de la American Type Culture Collection (ATCC). Todas las cepas bacterianas se propagaron como recomienda la ATCC. Cada cepa se almacenó en forma de una solución madre en glicerol congelada a -80 °C y se usó un bucle de 10 µl de las soluciones madre congeladas para inocular cada cultivo para estos ensayos. Las cepas con su clasificación y propiedades se enumeran en la siguiente tabla.

20

Cepa bacteriana	ATCC nº	Clasificación	Propiedades
<i>Staphylococcus aureus</i>	700699	Gram positiva	Mu50, Susceptibilidad reducida a vancomicina
<i>Staphylococcus aureus</i>	43300	Gram positiva	Resistente a meticilina
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	700562	Gram positiva	Resistente a múltiples fármacos

Determinación de la MIC

La susceptibilidad de los anteriores microorganismos a los compuestos de ensayo se evaluó determinando la MIC de cada compuesto usando microanálisis de dilución en caldo de acuerdo con los métodos recomendados por el NCCLS. Todas las cepas microbianas se obtuvieron de la American Type Culture Collection (ATCC) y se cultivaron de acuerdo con las recomendaciones de los proveedores. La evaluación de la susceptibilidad de cada organismo contra los compuestos de ensayo incluía los antibióticos de control positivo vancomicina y oxacilina. Para cada organismo, se preparó un inóculo estandarizado por suspensión directa de colonias recién sembradas en placa en caldo Mueller Hinton II a una densidad óptica a 625 nm (OD₆₂₅) de 0,1 (equivalente a un patrón 0,5 McFarland). El inóculo suspendido se diluyó a una concentración de aproximadamente 1×10^6 unidades formadoras de colonias por mililitro (CFU/ml) y se colocaron 100 µl en pocillos triplicados de una placa de 96 pocillos que contenían 100 µl de compuesto de ensayo diluido en serie de factor 2 en caldo Mueller Hinton II. También se añadieron cien microlitros

35

del inóculo a pocillos triplicados que contenían 100 µl de diluciones en serie de factor de un antibiótico de control positivo y a pocillos que contenían 100 µl de medio solamente. Este esquema de dilución produjo concentraciones finales para cada organismo microbiano estimadas a 5×10^5 CFU/ml (verificado por cuantificación de colonias en placas de agar apropiadas, no se presentan los datos). Las concentraciones del compuesto de ensayo variaron desde una elevada de ensayo de 1:2 (100 µg/ml) a una baja de ensayo de 1:2048 (0,1 µg/ml) usando un esquema de dilución de factor dos. Las placas se incubaron durante 24 horas a 37 °C, y se determinó el crecimiento microbiano a cada concentración de compuesto midiendo la densidad óptica a 625 nm en un lector de placa Molecular Devices SpectraMax Plus-384. La MIC para cada compuesto se determinó como la dilución más baja de compuesto que inhibía completamente el crecimiento microbiano.

Resultados del ensayo antibacteriano para *Staphylococcus aureus* Mu50 (ATCC 700699), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (ATCC 43300), *Staphylococcus epidermidis* resistente a múltiples fármacos (ATCC 700562)

Se usó Microsoft Excel 2003 para analizar y generar gráficas con los datos, y se determinó la MIC (concentración inhibidora mínima) a partir de los datos resultantes. La MIC se define como la concentración más baja de compuesto que inhibía completamente el crecimiento bacteriano.

La actividad para los compuestos se determinó en los ensayos descritos. La concentración inhibidora mínima (µg/ml) se determinó en un intervalo dado si al menos dos de tres valores estaban dentro de ese intervalo.

- La MIC del compuesto en el intervalo de menos de 0,98 (µg/ml) se indica en la tabla por ++++
- La MIC del compuesto en el intervalo de más de o igual a 0,99 (µg/ml) y menos de o igual a 15,6 (µg/ml) se indica en la tabla por +++
- La MIC del compuesto en el intervalo de más de o igual a 15,7 (µg/ml) y menos de o igual a 62,5 (µg/ml) se indica en la tabla por ++

La MIC del compuesto en el intervalo de más de o igual a 62,6 (µg/ml) se indica en la tabla por +

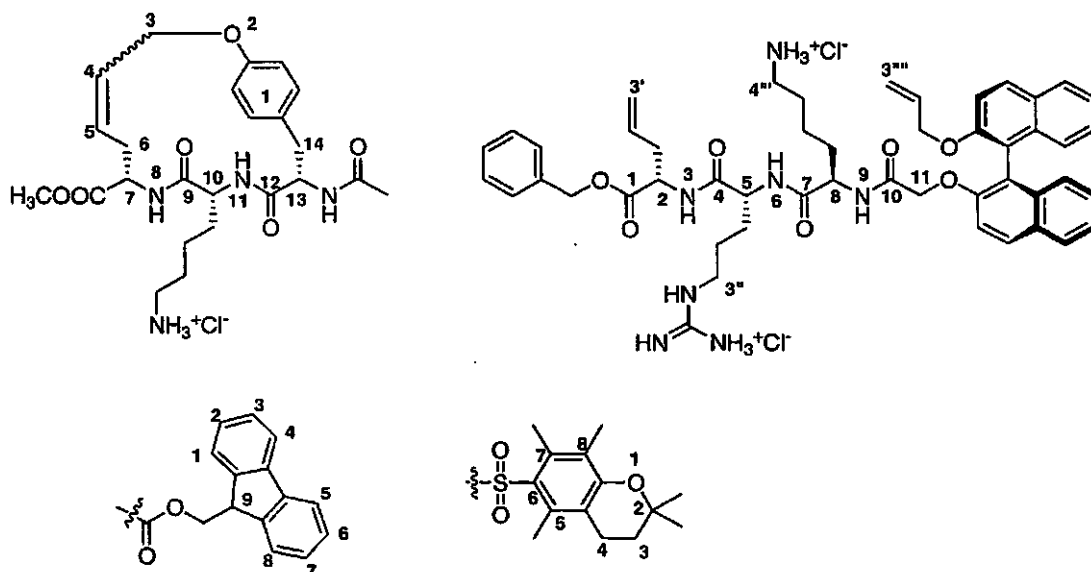
Compuesto	<i>Staphylococcus aureus</i> Mu50 (ATCC 700699)	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (ATCC 43300)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> resistente a múltiples fármacos (ATCC 700562)
1	+++	+++	+++
12	+++	+++	+++
15	+++	+++	+++
16	+++	+++	+++
17	+++	+++	+++
21	+++	+++	+++
30	+++	+++	+++
31	++	+++	+++

Ejemplo 2: Preparación y actividad biológica de compuestos adicionales de acuerdo con las notas generales de la presente invención

Las determinaciones del punto de fusión se realizaron en un aparato de punto de fusión Gallenkamp. Los espectros de masas por ionización química (CI) e impacto de electrones (EI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Shimadzu QP-5000 por una técnica de inserción directa con una energía de haz de electrones de 70 eV. Los espectros de masas de electronebulización (ES) se obtuvieron en un espectrómetro VG Autospec. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se determinaron en un microespectrómetro de masas QToF2 usando polietilenglicol o polipropilenglicol como patrón interno. Los valores m/z se indican con su intensidad de pico como un porcentaje entre paréntesis. Las rotaciones ópticas se midieron usando un polarímetro Jasco con una longitud de paso de 10 mm. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protones y carbono se obtuvieron como se especifica en un espectrómetro Varian Mercury 300 MHz o Varian Inova 500 MHz. Los espectros se registraron en el disolvente deuterado especificado, y se referenciaron a la señal residual de disolvente no deuterado. Los desplazamientos químicos (δ) en ppm se midieron relativos al patrón interno. Cuando las muestras mostraron isómeros (E) y (Z), los desplazamientos químicos se separan por (l). En general, las dos formas no podían separarse por cromatografía ultrarrápida. Las señales de multiplete (m) se presentan desde el centro del pico. Las asignaciones de protones y carbono se determinaron a través de la interpretación de espectros bidimensionales

(COSY, gHSQC y gHMBC). Se realizó cromatografía analítica en capa fina (TLC) en placas de aluminio precubiertas con gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck con un grosor de 0,2 mm. Toda la cromatografía en columna se realizó en condiciones 'ultrarrápidas' en gel de sílice 60 de Merck (malla 230-400). Las mezclas de disolvente de cromatografía se midieron por volumen. Los extractos de disolvente orgánico se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida con un evaporador rotatorio Buchi. Los disolventes se purificaron y se secaron en base a técnicas convencionales.¹²⁰ Se juzgó que todos los compuestos eran de una pureza mayor del 95% en base al análisis ¹H RMN y TLC. Los materiales de partida y los reactivos se adquirieron de Sigma-Aldrich Pty Ltd o Auspep Pty Ltd y se usaron según se recibieron. El catalizador de primera generación de Grubbs usado era específicamente bencilideno bis(triciclohexilfosfeno)dicloro-rutenio.

Los espectros de RMN de protones y carbono para todos los compuestos se asignaron usando los sistemas de numeración ilustrados a continuación. Los peptoides cíclicos se nombraron usando la convención de "superátomo" de la IUPAC, en que el anillo aromático se considera equivalente a, y secuencialmente numerado como todos los demás átomos en el macrociclo.¹²¹



Procedimientos sintéticos generales

Desprotección *N*-Boc y Pmc (Procedimiento A)

La amina *N*-Boc o Pmc protegida se agitó durante 3 h en solución 1:1 de DCM/TFA (10 ml) a TA. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se resuspendió en un volumen mínimo de metanol. La solución después de ser trató con un exceso de solución de HCl 1 M/éter y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó por precipitación en DCM y/o MeOH mediante la adición de éter dietílico.

Acoplamiento peptídico (Procedimiento B)

A una solución del ácido (1 equiv.) en DMF o CH₃CN (10 ml) a temperatura ambiente se añadió HOBt (1,1 equiv.), EDCI (1 equiv.) y la amina (1,2 equiv.). Si la amina era una sal clorhidrato, también se añadió DIPEA (1 equiv.). La mezcla se dejó en agitación durante 16 h antes de dilución con EtOAc (30 ml) y lavar con agua (30 ml) y salmuera (30 ml). La fracción orgánica se secó (MgSO₄) y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna si era necesario.

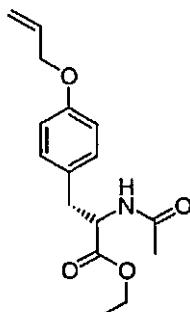
Desprotección *N*-Fmoc (Procedimiento C)

La amina Fmoc protegida se agitó en piperidina al 1%/acetonitrilo (10 ml) durante 3 h a TA. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (15:1, DCM/ MeOH) para producir la amina libre.

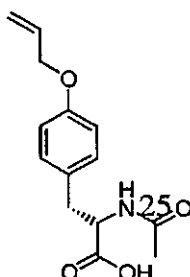
Macrociclación por metátesis de olefina (Procedimiento D)

A una solución del tripéptido precursor (1 equiv.) en DCM (a 0,004 M) se añadió catalizador de primera generación de Grubbs (15 % mol) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 48 h antes de retirar el disolvente por evaporación y aislar el producto por cromatografía en columna ultrarrápida (15:1, DCM/MeOH) para producir el macrociclo correspondiente.

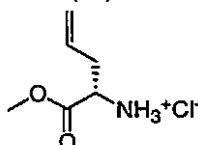
Sección Experimental

(2S)-2-Acetamido-3-(4-aliloxifenil)propanoato de etilo (15)

5 A una solución de (2S)-2-acetamido-3-(4-hidroxifenil)propanoato de etilo monohidrato **13** (2,69 g, 9,98 mmol) y anhidro K_2CO_3 (2,75 g, 20,0 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió bromuro de alilo (2,42 g, 19,96 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno antes de interrumpir la reacción con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 50 ml), se secaron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título (2,91 g, 9,98 mmol, 100%) en forma de un sólido de color blanco, que tenía unos datos espectrales de acuerdo con los indicados.¹²² $[\alpha]_D^{25} + 23,1$ (c. 0,1, EtOH). Pf. 69-70 °C (bibl. 69,5 °C)¹²² RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 6,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 6,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, NH); 6,06 (m, 1H, H2''); 5,31 (m, 2H, H3''); 4,81 (dd, $J = 13,5, 6,0$ Hz, 1H, H2); 4,50 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H, H1''); 4,16 (dd, $J = 13,9, 6,7$ Hz, 2H, OCH_2CH_3); 3,04 (m, 2H, H3); 1,98 (s, 3H, $NCOCH_3$); 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3). Espectro de Masas (Cl, + ve) m/z 292 (100%) $[MH^+]$. HRMS calc. para $C_{16}H_{22}NO_4$ 292,1549, encontrado 292,1559.

Ácido (2S)-2-acetamido-3-(4-aliloxifenil)propanoico (16)

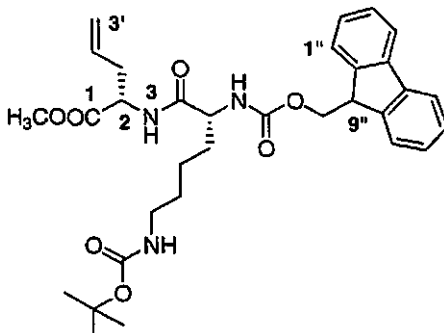
20 A una solución de **15** (2,90 g, 9,98 mmol) en THF/agua, (3:1, 80 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (838 mg, 20,0 mmol) y la suspensión resultante se dejó en agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y el THF se retiró por evaporación. La capa acuosa se extrajo con DCM (40 ml) para retirar el material de partida sin reaccionar. La fase acuosa se acidificó con HCl al 10% y el precipitado resultante se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron para producir el compuesto del título (2,62 g, 9,98 mmol, 100%) en forma de agujas de color blanco, que tenían unos datos espectrales de acuerdo con los indicados.¹²² Pf. 170-172 °C (bibl. 200 °C)¹²² RMN 1H (D_6 acetona, 300 MHz): δ 7,09 (s, 1H, NH); 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 6,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 5,94 (m, 1H, H2''); 5,27 (dd $J = 1,3$ Hz, 17,3 Hz, 1H, H3a''); 5,10 (dd $J = 1,3, 10,5$ Hz, 1H, H3b''); 4,52 (m, 1H, H2); 4,41 (d $J = 5,5$ Hz, 2H, H1''); 2,98 (dd, $J = 5,7, 14,1$ Hz, 2H, H3a); 2,79 (dd, $J = 8,1, 14,1$ Hz, 2H, H3b); 1,75 (s, 3H, $NCOCH_3$). Espectro de Masas (Cl, + ve) m/z 264 (100%) $[MH^+]$. HRMS calc. para $C_{14}H_{18}NO_4$ 264,1236, encontrado 264,1246.

Clorhidrato de (2S)-2-amino-4-pentenoato de metilo (18)

35 A una suspensión de ácido (2S)-2-amino-4-pentenoico **17** (200 mg, 1,74 mmol) en MeOH (6 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1 ml). La solución resultante se dejó en agitación durante 16 h antes de retirar los disolventes por evaporación y el producto se cristalizó con éter. El éter se retiró por evaporación para producir el compuesto del título (287 mg, 1,74 mmol, 100%) en forma de un sólido de color blanco, que tenía unos datos espectrales de acuerdo con los indicados.⁸² Pf. 172-174 °C (bibl. 174-176 °C)⁸² RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,74 (s

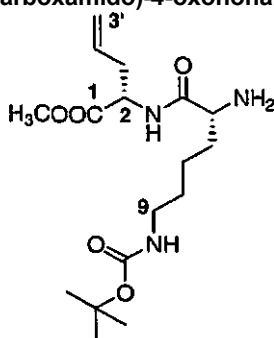
a, 3H, NH₃⁺); 5,88 (m, 1H, H4); 5,32 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H, H5_a); 5,25 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H, H5_b); 4,29 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H, H2); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 2,86 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H, H3). Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 130 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₆H₁₂NO₂ 130,0868, encontrado 130,0876.

5 **(2S,5R)-2-Alil-3-aza-9-(*tert*-butoxicarboxamido)-5-(9H-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)-4-oxononanoato de metilo (19)**



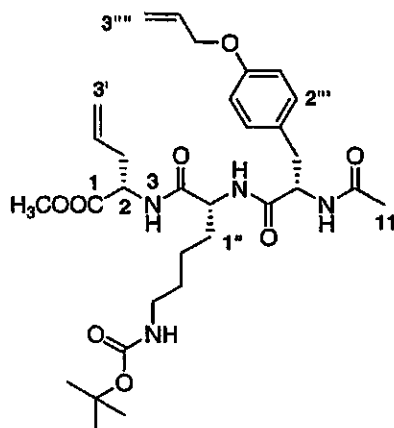
10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento de acoplamiento de péptidos general (Procedimiento B), a partir de **18** (186 mg, 1,62 mmol) y ácido (2R)-6-*tert*-butoxicarboxamido-2-(9H-9-fluorenilmetiloxi carboxamido)hexanoico (633 mg, 1,35 mmol) para proporcionar **19** (733 mg, 1,27 mmol, 94%) en forma de un sólido de color crema. Pf. 117-120 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,76 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, ArH1" y ArH8"); 7,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, ArH4" y ArH5"); 7,39 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, ArH3" y ArH6"); 7,31 (dd, $J = 9,0, 7,2, 1,2$ Hz, 2H, ArH2" y ArH7"); 6,75 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H, NH); 5,65 (m, 1H, H2'); 5,07 (m, 2H, H3'); 4,65 (m, 2H, H2 y NH); 4,38 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H, OCH₂-H9"); 4,21 (m, 2H, H5 y H9"); 3,71 (s, 3H, OCH₃); 3,10 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H, H9); 2,52 (m, 2H, H1'); 1,85 (m, 2H, H8); 1,66 (m, 2H, H7); 1,39 (m 2H, H7); 1,43 (s, 9H, C(CH₃)₃). Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 579,9 (80%) [MH⁺], 479,9 (100%) [MH⁺ (menos Boc)]. HRMS calc. para C₃₂H₄₂N₃O₇ 580,3023, encontrado 580,3041.

15 **(2S,5R)-2-Alil-5-amino-3-aza-9-(*tert*-butoxicarboxamido)-4-oxononanoato de metilo (20)**



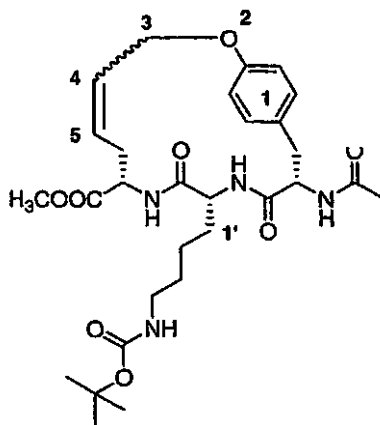
20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento de desprotección de *N*-Fmoc general (Procedimiento C), a partir de **19** (715 mg, 1,23 mmol) para producir **20** (436 mg, 1,22 mmol, 99%) en forma de un aceite de color crema, y está de acuerdo con la bibliografía.⁷⁸ RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, NH); 5,70 (m, 1H, H2'); 5,13 (m, 2H, H3'); 4,80 (s a, 1H, NH); 4,64 (m, 1H, H2); 3,74 (s, 3H, OCH₃); 3,38 (dd, $J = 4,6, 7,6$ Hz, 1H, H5); 3,12 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H, H9); 2,57 (m, 2H, H1'); 1,61 (m, 8H, H6, H7, H8 y NH₂); 1,44 (s, 9H, C(CH₃)₃). Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 358,5 (70%) [MH⁺], 258,4 (100%) [MH⁺ (menos Boc)]. HRMS calc. para C₁₇H₃₂N₃O₅ 358,2342, encontrado 358,2334.

(2S,5R,8S)-2-Alil-8-(4-aliloxibencil)-3,6,9-triaza-5-(4-[*tert*-butoxicarboxamido]butil)-4,7,10-trioxoundecanoato de metilo (21)



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento de acoplamiento de péptidos general (Procedimiento B), a partir de **20** (440 mg, 1,20 mmol) y **16** (270 mg, 1,03 mmol) para proporcionar **21** (424 mg, 0,70 mmol, 69%) en forma de un sólido de color blanco. Pf. 149-150 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, NH); 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH2'' y ArH6''); 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH3'' y ArH5''); 6,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, NH); 6,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, NH); 6,04 (m, 1H, H2'''); 5,67 (m, 1H, H2'); 5,41 (dd, *J* = 1,3, 17,3 Hz, 1H, H3_a'''); 5,28 (dd, *J* = 1,3, 10,5 Hz, 1H, H3_b'''); 5,10 (m, 2H, H3'); 4,75 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, H2); 4,60 (m, 1H, H8); 4,50 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H, H1'''); 4,42 (dd, *J* = 7,6, 13,1 Hz, 1H, H5); 3,71 (s, 3H, OCH₃); 2,97 (m, 4H, H4'' y ArCH₂); 2,52 (m, 2H, H1'); 1,97 (s, 3H, H11); 1,44 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,34 (m, 6H, H1'', H2'' y H3''). Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 603,4 (40%) [MH⁺], 503,4 (100%) [MH⁺ (menos Boc)]. HRMS calc. para C₃₁H₄₇N₄O₈ 603,3394, encontrado 603,3389.

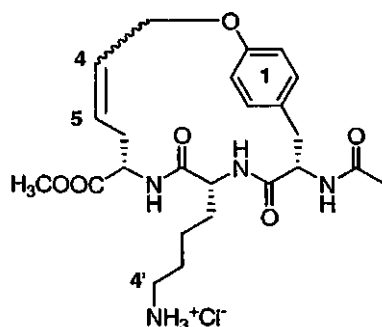
15 **(7S,10R,13S,4E/Z)-13-Acetamido-8,11-diaza-10-(4-[*tert*-butoxicarboxamido]butil)-7-metoxicarbonil-2-oxa-9,12-dioxo-1(1,4)fenilenacilotetradecafano-4-eno(22)**



20 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento general para metátesis de olefina (Procedimiento D), a partir de **21** (277 mg, 0,46 mmol) para producir **22** (199 mg, 0,35 mmol, 75%) en forma de un sólido de color pardo. Pf. 178-180 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,08 (m, 2H, NH); 7,07 (m, 2H, ArH); 6,71 (m, 2H, ArH); 5,63 (m, 2H, H4 y H5); 4,48 (m, 4H, H7, H13 y H3); 4,13 (m, 2H, NH y H10); 3,60 (m, 3H, OCH₃); 2,79 (s a, 4H, H4' y H14); 2,38 (m, 2H, H6); 1,80 (m, 3H, NCOCH₃); 1,10 (m, 6H, H1', H2' y H3'); 1,26 (s, 9H, C(CH₃)₃). Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 575,3 (20%) [MH⁺], 475,3 (100%) [MH⁺ (menos Boc)]. HRMS calc. para C₂₉H₄₃N₄O₈ 575,3081, encontrado 575,3091.

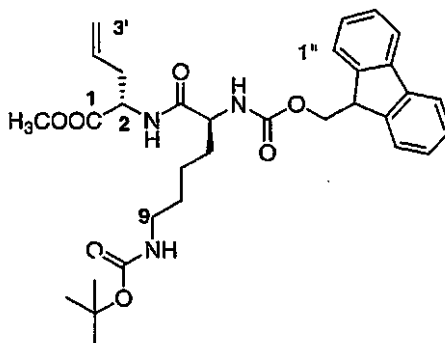
25

Clorhidrato de (7S,10R,13S,4E/Z)-13-acetamido-10-(4-aminobutil)-8,11-diaza-7-metoxicarbonil-2-oxa-9,12-dioxo-1(1,4)fenilenacilclotetradecafano-4-eno (12)

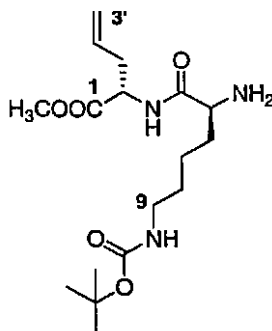


5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **22** (49 mg, 0,084 mmol) para producir **12** (17 mg, 0,033 mmol, 49%) en forma de un sólido de color amarillo altamente hidrofóbico. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,10 (m, 3H, ArH y NH); 6,85 (s a, 1H, NH); 6,71 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, ArH); 5,75 (m, 2H, H4 y H5); 4,39 (m, 5H, H3, H7, H10 y H13); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 2,85 (m, 4H, H6 y H4'); 2,52 (m, 2H, H14); 1,93 (s, 3H, NCOCH₃); 1,50 (m, 6H, H1', H2' y H3'). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 173,5, C9; 173,1, 7-CO; 173,0, 13-NCO; 172,6, C12; 157,7, 1-ArC1; 132,4, 1-ArCH2 y 1-ArCH6; 131,1, C4; 129,6, C5; 129,3, 1-ArC4; 116,8, 1-ArCH3 y 1-ArCH5; 70,0, C3; 57,9, C13; 54,9, C10; 53,5, C4'; 53,0, OCH₃; 40,7, C7; 38,2, C14; 32,1, C1'; 31,7, C6; 28,0, C3'; 23,5, NCOCH₃; 22,6, C2'. Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 475,3 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₂₄H₃₅N₄O₆ 475,2557, encontrado 475,2534.

15 **(2S,5S)-2-Alil-3-aza-9-(*tert*-butoxicarboxamido)-5-(9H-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)-4-oxononanoato de metilo (23)**



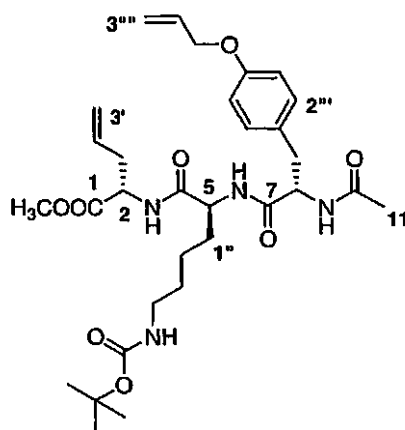
20 A una solución de **18** (430 mg, 2,61 mmol) y ácido (2S)-6-*tert*-butoxicarboxamido-2-(9H-9-fluorenilmetiloxi)carboxamido-hexanoico (1,22 g, 2,61 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió EDCI (500 mg, 2,61 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla resultante se dejó en agitación a TA durante 16 h. La reacción se diluyó con DCM (25 ml), después la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 25 ml) y agua (2 x 25 ml), y se secó, antes de concentrarse. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (25:1 de DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título (1,31 g, 2,27 mmol, 87%) en forma de un sólido de color crema. Pf. 123-126 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, ArH1'' y ArH8''); 7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, ArH4'' y ArH5''); 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, ArH3'' y ArH6''); 7,31 (ddd, *J* = 9,0, 7,2, 1,2 Hz, 2H, ArH2'' y ArH7''); 6,46 (s a, 1H, NH); 5,64 (m, 1H, H2'); 5,44 (s, 1H, NH); 5,10 (m, 2H, H3'); 4,65 (m, 1H, H2); 4,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, OCH₂H9''); 4,22 (m, 1H, H5); 4,17 (s a, 1H, H9''); 3,74 (s, 3H, OCH₃); 3,11 (m, 2H, H9); 2,55 (m, 2H, H1'); 1,85 (m, 2H, H7); 1,65 (m, 2H, H6); 1,50 (m 2H, H8); 1,44 (s, 9H, C(CH₃)₃). Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 580,5 (10%) [MH⁺], 130,5 (100%) [MH⁺ (menos alilgly)]. HRMS calc. para C₃₂H₄₂N₃O₇ 580,3023, encontrado 580,3025.

(2S,5S)-2-Alil-5-amino-3-aza-9-(*tert*-butoxicarboxamido)-4-oxononanoato de metilo (24)

5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento de desprotección de *N*-Fmoc general (Procedimiento C), a partir de **23** (1,27 g, 2,19 mmol) para producir **24** (778 mg, 2,18 mmol, 100%) en forma de un sólido de color crema. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, NH); 5,69 (m, 1H, H2'); 5,11 (m, 2H, H3'); 4,76 (s a, 1H, NH); 4,67 (m, 1H, H2); 3,75 (s, 3H, OCH₃); 3,39 (dd, *J* = 4,6,7,6 Hz, 1H, H5); 3,12 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H, H9); 2,54 (m, 2H, H1'); 1,52 (m, 8H, H6, H7, H8 y NH₂); 1,44 (s, 9H, C(CH₃)₃). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 174,8, C4; 172,1, C1; 156,0, NCO₂; 132,2, C2'; 118,9, C3'; 78,9, C(CH₃)₃; 54,8, C5; 52,2, C2; 51,1, OCH₃; 40,0, C9; 36,4, C1'; 34,4, C6; 29,7, C8; 28,3, C(CH₃)₃; 22,6, C7. Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 358,5 (85%) [MH⁺], 258,4 (100%) [MH⁺ (menos Boc)]. HRMS calc. para C₁₇H₃₂N₃O₅ 358,2342, encontrado 358,2339.

(2S,5S,8S)-2-alil-8-(4-aliloxibencil)-3,6,9-triaza-5-(4-[*tert*-butoxicarboxamido]butil)-4,7,10-trioxoundecanoato de metilo (25)

15

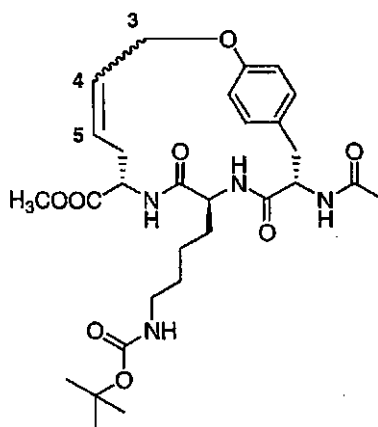


20

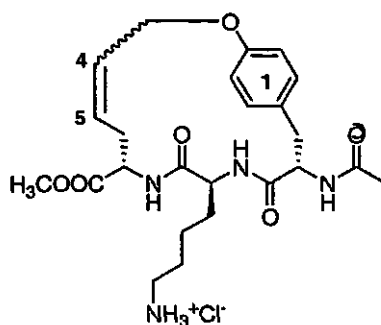
25

A una solución de **24** (782 mg, 2,19 mmol) y **16** (576 mg, 2,19 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron EDCI (420 mg, 2,19 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla resultante se dejó en agitación a TA durante 16 h. La reacción se diluyó con DCM (25 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 25 ml) y agua (2 x 25 ml) y se secó, antes de concentrarse por evaporación. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (25:1 de DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título (664 mg, 1,10 mmol, 50%) en forma de una mezcla 1:1 de 2 epímeros, en forma de un sólido de color blanco. Pf. 112-114 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,09 (m, 2H, ArH2'' y ArH6''); 6,91 (d, *J* = 8 Hz, 1H, NH); 6,82 (m, 2H, ArH3'' y ArH5''); 6,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, NH); 6,55 (s a, 1H, NH); 6,03 (m, 1Hz, H1'''); 5,68 (m, 1H, H2'); 5,25 (m, 4H, H3' y H3'''); 4,96 (s a, 1H, H2); 4,86 (s a, 1H, H8); 4,67 (m, 2H, H2'''); 4,48 (dd, *J* = 3,0, 8,4 Hz, 1H, H5); 3,74/3,71 (s, 3H, OCH₃); 3,04 (m, 4H, H4'' y ArCH₂); 2,51 (m, 2H, H1'); 1,98/1,96 (s, 3H, H11); 1,79 (s, 2H, H2''); 1,60 (s, 2H, H1''); 1,43 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,28 (s, 2H, H3''). Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 603,4 (35%) [MH⁺], 503,4 (100%) [MH⁺ (menos Boc)]. HRMS calc. para C₃₁H₄₇N₄O₈ 603,3394, encontrado 603,3397.

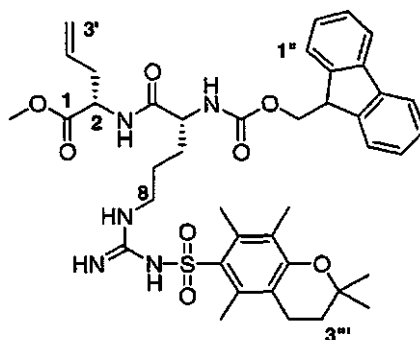
30

(7S,10S,13S,4E/Z)-13-Acetamido-8,11-diaza-10-(4-[*tert*-butoxicarboxamido]butil)-7-metoxicarbonil-2-oxa-9,12-dioxo-1(1,4)fenilenaciclodecaheptano-4-eno (26)

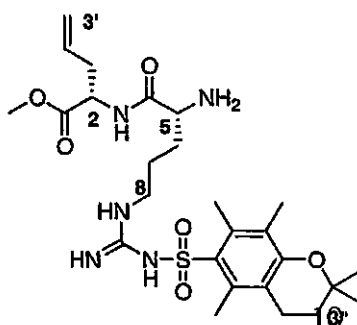
- 5 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento general para metátesis de olefina (Procedimiento D) usando **25** (311 mg, 0,52 mmol) para producir **26** en forma de una mezcla de epímeros e isómeros *E/Z* (228 mg, 0,40 mmol, 76%) en forma de un sólido de color pardo. Pf. 196-201 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,54 (m, 2H, NH); 7,34 (s a, 1H, NH); 7,06 (m, 2H, ArH); 6,81/6,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, ArH); 5,66 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H, H4-trans); 5,55 (m, 1H, H5); 4,90 (m, 2H, H7 y H13); 4,64 (m, 3H, H2 y H10); 3,80/3,77 (s, 3H, OCH₃); 3,10 (m, 4H, H6 y H4'); 2,70 (m, 2H, H14); 2,10 (s, 3H, NCOCH₃); 1,51 (m, 6H, H1', H2' y H3'); 1,44/1,40 (s, 9H, C(CH₃)₃). Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 575,3 (25%) [MH⁺], 475,3 (40%) [MH⁺ (menos Bloc)]. HRMS calc. para C₂₉H₄₃N₄O₈ 575,3081, encontrado 575,3092.

Clorhidrato de (7S,10S,13S,4E/Z)-13-acetamido-10-(4-aminobutil)-8,11-diaza-7-metoxicarbonil-2-oxa-9,12-dioxo-1(1,4)fenilenaciclodecaheptano-4-eno (27)

- 20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A) usando **26** (220 mg, 0,380 mmol) para producir **27** en forma de una mezcla de epímeros e isómeros *E/Z* (152 mg, 0,300 mmol, 79%) en forma de un sólido de color amarillo altamente hidroscolpico. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, NH); 6,98/6,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, ArH); 6,74/6,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, ArH); 5,57 (d, *J* = 16,0 Hz, 2H, H4-trans); 5,39 (m, 1H, H5); 4,53 (m, 4H, H7, H13 y H2); 4,21 (m, 1H, H10); 3,93 (s a, 1H, NH); 3,63/3,60 (s, 3H, OCH₃); 2,76 (m, 6H, H6, H4' y H14); 1,99/1,89 (s, 3H, NCOCH₃); 1,64 (m, 2H, H2'); 1,51 (s a, 2H, H3'); 1,22 (m, 2H, H1'). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 174,5, C9; 173,3, 7-CO; 173,1, 13- NCO; 172,5, C12; 157,7, 1-ArC1; 131,4, 1-ArCH2 y 1-ArCH6; 131,1, C4; 129,5, C5; 129,1, 1-ArC4; 116,4, 1-ArCH3 y 1-ArCH5; 66,9, C3; 57,7, C13; 53,9, C10; 53,1, C4'; 53,0, OCH₃; 40,5, C7; 38,1, C14; 32,0, C1'; 31,8, C6; 28,0, C3'; 23,5, NCOCH₃; 22,5, C2'. Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 475,4 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₂₄H₃₅N₄O₆ 475,2557, encontrado 475,2581.

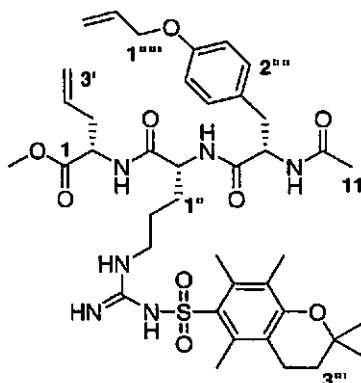
(2S,5R)-2-Alil-3-aza-5-(9H-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)-8-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonil)guanidino]-4-oxooctanoato de metilo (28)

5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento de acoplamiento de péptidos general (Procedimiento B), a partir de **18** (287 mg, 1,74 mmol) y ácido (2R)-2-(9H-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)-8-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenil-sulfonil)guanidino]pentanoico (961 mg, 1,45 mmol) para proporcionar **28** (1,01 g, 1,31 mmol, 90%) en forma de un sólido de color pardo. Pf. 96-100 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,70 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, ArH1'' y ArH8''); 7,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, ArH4'' y ArH5''); 7,35 (s a, 1H, NH); 7,33 (dd, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 2H, ArH3'' y ArH6''); 7,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, ArH2'' y ArH7''); 6,35 (s, 2H, NH); 6,26 (s a, 2H, NH); 5,62 (m, 1H, H2'); 5,03 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H, H3_a'); 4,98 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H3_b'); 4,53 (dd, *J* = 7,2, 12,9 Hz, 1H, H2); 4,27 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H, OCH₂H9''); 4,10 (m, 2H, H5 y H9''); 3,63 (s, 3H, OCH₃); 3,23 (m, 2H, H8); 2,57 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,54 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,49 (m, 4H, H1' y H4'''); 2,06 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,88 (m, 2H, H7); 1,71 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, H3'''); 1,61 (m, 2H, H6); 1,24 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃). Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 774 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₄₁H₅₂N₅O₈S 774,3537, encontrado 774,3559.

(2S,5R)-2-Alil-5-amino-3-aza-8-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonil)guanidino]-4-oxooctanoato de metilo (29)

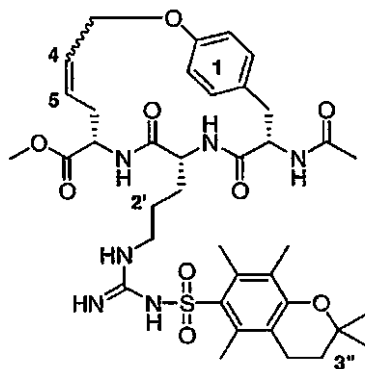
20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento de desprotección de *N*-Fmoc general (Procedimiento C), a partir de **28** (717 mg, 0,93 mmol) para producir **29** (407 mg, 0,74 mmol, 80%) en forma de un aceite de color crema, y está de acuerdo con la bibliografía.⁸⁰ RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,87 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, NH); 6,36 (s a, 3H, NH); 5,68 (m, 1H, H2'); 5,10 (m, 2H, H3'); 4,52 (dd, *J* = 6,9, 12,9 Hz, 1H, H2); 3,71 (s, 3H, OCH₃); 3,42 (m, 1H, H5); 3,19 (dd, *J* = 6,9, 11,1 Hz, 2H, H8); 2,62 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, H4''); 2,56 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,54 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,49 (m, 2H, H1'); 2,10 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,80 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, H2''); 1,74 (m, 2H, H7); 1,58 (m, 2H, H6); 1,30 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃). Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 552 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₂₆H₄₂N₅O₆S 552,2856, encontrado 552,2839.

30

(2S,5R,8S)-2-Alil-8-(4-aliloxibencil)-3,6,9-triaza-5-([{2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonil}guanidino]propil)-4,7,10-trioxoundecanoato de metilo (30)

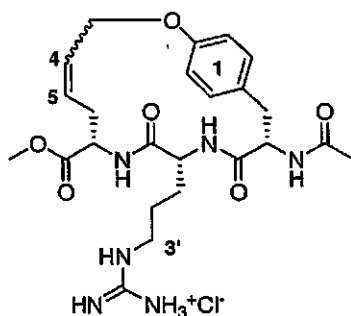
5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento de acoplamiento de péptidos general (Procedimiento B) usando **29** (387 mg, 0,70 mmol) y **16** (153 mg, 0,58 mmol) para proporcionar **30** (336 mg, 0,42 mmol, 73%) en forma de un sólido de color pardo claro. Pf. 172-176 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,75 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, NH); 7,11 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH2''' y ArH6'''); 6,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH3''' y ArH5'''); 6,36 (s a, 2H, NH); 6,18 (s a, 1H, NH); 5,98 (m, 1H, H2); 5,69 (m, 1H, H2'); 5,36 (dd, *J* = 1,5, 17,4 Hz, 1H, H3_a); 5,24 (dd, *J* = 1,5, 10,5 Hz, 1H, H3_b); 5,08 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, H3_a'); 5,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H3_b'); 4,48 (m, 2H, H2 y H5); 4,42 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H, H1); 4,29 (m, 1H, H8); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 3,05 (m, 2H, H3''); 2,99 (m, 2H, ArCH₂); 2,63 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, H4'''); 2,59 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,57 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,54 (m, 2H, H1'); 2,09 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,93 (s, 3H, H11); 1,80 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, H3'''); 1,51 (m, 4H, H1'' y H2''); 1,30 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃). Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 797 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₄₀H₅₇N₆O₉S 797,3908, encontrado 797,3913.

15

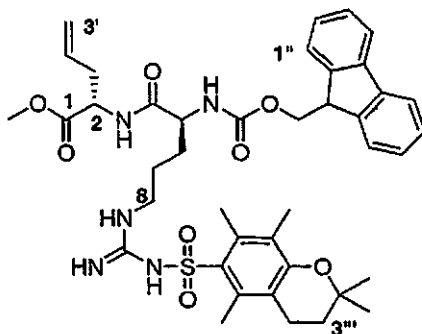
(7S,10R,13S,4E/Z)-13-Acetamido-8,11-diaza-10-(3[{2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonil}guanidino]propil)-7-metoxicarbonil-2-oxa-9,12-dioxo-1(1,4)fenilenacicotetradecafano-4-eno (31)

20 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento general para metátesis de olefina (Procedimiento D), a partir de **30** (104 mg, 0,13 mmol) para producir **31** (103 mg, 0,13 mmol, 100%) en forma de un sólido de color gris. Pf. 172-175 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,04 (m, 2H, ArH); 6,72 (m, 2H, ArH); 6,31 (s a, 1H, NH); 5,45 (m, H4 y H5); 4,79 (m, 2H, H3); 4,57 (m, 3H, H7, H10 y H13); 3,63 (s, 3H, OCH₃); 2,97 (m, 4H, H3' y H6); 2,54 (m, 10H, H14, 7'''-CH₃, 5'''-CH₃ y H4''); 2,06 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,90 (s, 3H, NCOCH₃); 1,76 (m, 2H, H1'); 1,48 (m, 2H, H3''); 1,27 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃). Espectro de Masas (ES, -ve) *m/z* 767 (100%) [MH⁺] HRMS calc. para C₃₈H₅₃N₆O₉S 769,3595, encontrado 769,3558.

25

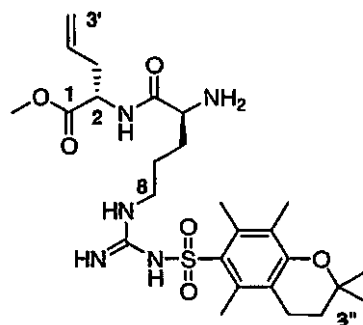
(7S,10R,13S,4E/Z)-13-Acetamido-8,11-diaza-10-(3-[guanidino]propil)-7-metoxicarbonil-2-oxa-9,12-dioxo-1(1,4)fenilenaciotetradecafano-4-eno (32)

5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de 31 (60 mg, 0,078 mmol) para producir 32 (38 mg, 0,071 mmol, 91%) en forma de un sólido de color blanco. Pf. 218-224 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,10 (m, 2H, ArH); 6,79 (m, 2H, ArH); 5,70 (m, 1H, H5); 5,51 (m, 1H, H4); 4,44 (m, 5H, H3, H7, H10 y H13); 3,69 (m, 3H, OCH₃); 3,10 (m, 2H, H3'); 2,94 (m, 2H, H14); 2,49 (m, 2H, H6); 1,94 (s, 3H, NCOCH₃); 1,71 (m, 2H, H1'); 1,33 (m, 2H, H2'). RMN ¹³C (CD₃OD 75 MHz): δ 173,6, COOCH₃; 173,5, C11; 173,1, C9; 172,4, NCOCH₃; 158,4, CN₃; 157,4, 1-ArC4; 131,5, C4; 129,5, C5; 129,1, 1-ArCH₂ y 1-ArCH₆; 129,0, 1-ArC1; 116,5, 1-ArCH₃ y 1-ArCH₅; 66,9, C3; 57,5, C7; 56,2, C10; 54,3, C10; 53,6, C3'; 52,5, OCH₃; 42,1, C6; 38,7, C14; 35,3, NCOCH₃; 26,6, C1'; 22,7, C2'. Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 503 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₂₄H₃₅N₆O₆ 503,2618, encontrado 503,2626.

15 (2S,5S)-2-Alil-3-aza-5-(9H-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)-8-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonyl)guanidino]-4-oxooctanoato de metilo (33)

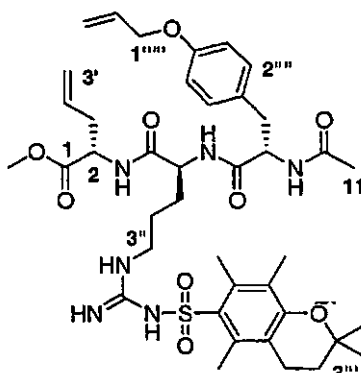
20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento de acoplamiento de péptidos general (Procedimiento B), a partir de 18 (287 mg, 1,74 mmol) y ácido (2S)-2-(9H-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)-8-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonyl)guanidino]pentanoico (961 mg, 1,45 mmol) para proporcionar 33 (936 mg, 1,21 mmol, 83%) en forma de un sólido de color pardo. Pf. 90-94 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,71 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, ArH1'' y ArH8''); 7,54 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H, ArH4'' y ArH5''); 7,39 (s a, 1H, NH) 7,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, ArH3'' y ArH6''); 7,22 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, ArH2'' y ArH7''); 6,34 (s a, 1H, NH); 6,12 (d, *J* = 7,5 Hz 1H, NH); 5,65 (m, 1H, H2'); 5,03 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H, H3_a'); 4,98 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H, H3_b'); 4,54 (m, 1H, H2); 4,36 (m, 1H, H5); 4,29 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, OCH₂-H9''); 4,11 (m, 1H, H9''); 3,65 (s, 3H, OCH₃); 3,25 (m, 2H, H8); 2,58 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,55 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,48 (m, 4H, H1' y H4'''); 2,07 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,93 (m, 2H, H6); 1,73 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, H3'''); 1,60 (m, 2H, H7); 1,26 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃). Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 774 (20%) [MH⁺], 130 (100%) [alilGly]. HRMS calc. para C₄₁H₅₂N₅O₈S 774,3537, encontrado 774,3517.

30

(2S,5S)-2-Alil-5-amino-3-aza-8-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonil)guanidino]-4-oxooctanoato de metilo (34)

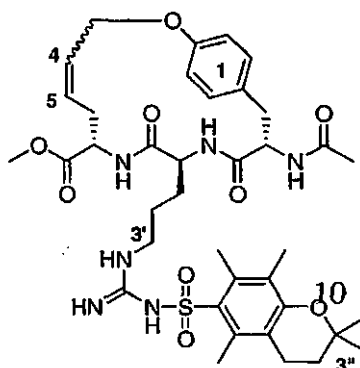
5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento de desprotección de *N*-Fmoc general (Procedimiento C), a partir de **33** (749 mg, 0,97 mmol) para producir **34** (259 mg, 0,47 mmol, 48%) en forma de un aceite de color crema, que tenía unos datos espectrales de acuerdo con los indicados.⁸⁰ RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, NH); 6,33 (s a, 3H, NH); 5,66 (m, 1H, H2'); 5,09 (m, 2H, H3'); 4,54 (m, 1H, H2); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 3,43 (m, 1H, H5); 3,20 (m, 2H, H8); 2,63 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, H4''); 2,57 (s, 3H, 7''-CH₃); 2,55 (s, 3H, 5''-CH₃); 2,50 (m, 2H, H1'); 2,10 (s, 3H, 8''-CH₃); 1,80 (m, 4H, H7 y H3''); 1,60 (m, 2H, H6); 1,30 (s, 6H, 2 x 2''-CH₃). Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 552 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₂₆H₄₂N₅O₆S 552,2856, encontrado 552,2856.

15

(2S,5S,8S)-2-Alil-8-(4-alilobencil)-3,6,9-triaza-5-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonil)guanidino]propil)-4,7,10-trioxoundecanoato de metilo (35)

20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento de acoplamiento de péptidos general (Procedimiento B), a partir de **34** (236 mg, 0,43 mmol) y **16** (95 mg, 0,36 mmol) para proporcionar **35** (207 mg, 0,25 mmol, 72%) en forma de un sólido de color pardo claro. Pf. 99-104 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, NH); 7,69 (s a, 1H, NH); 7,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, NH); 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH2'''' y ArH6'''''); 6,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH3'''' y ArH5'''''); 6,41 (s a, 2H, NH); 6,01 (m, 1H, H2); 5,70 (m, 1H, H2'); 5,37 (dd, *J* = 1,5, 17,4 Hz, 1H, H3_a); 5,25 (dd, *J* = 1,5, 10,5 Hz, 1H, H3_b); 5,07 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H, H3_a'); 5,03 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H, H3_b'); 4,74 (m, 1H, H2); 4,64 (s a, 1H, H5); 4,56 (dd, *J* = 6,9, 13,5 Hz, 2H, H8); 4,44 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H, H1); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 3,17 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H, H3''); 2,95 (m, 2H, ArCH₂); 2,59 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, H4'''); 2,55 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,53 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,50 (m, 2H, H1'); 2,08 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,88 (s, 3H, H11); 1,78 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, H3'''); 1,72 (m, 2H, H7); 1,55 (m, 2H, H6); 1,29 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃). Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 797 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₄₀H₅₇N₆O₉S 797,3908, encontrado 797,3890.

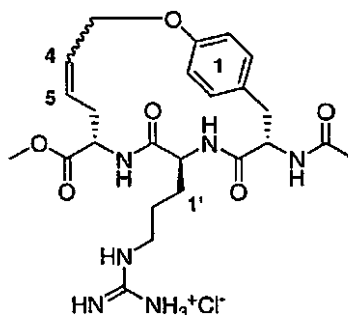
25

(7S,10S,13S,4E/Z)-13-Acetamido-8,11-diaza-10-(3-[[2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonil]guanidino]propil)-7-metoxicarbonil-2-oxa-9,12-dioxo-1(1,4)fenilenaciclodecario-4-eno (36)

5 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento general para metátesis de olefina (Procedimiento D), a partir de **35** (127 mg, 0,16 mmol) para producir **36** (117 mg, 0,15 mmol, 95%) en forma de un sólido de color gris. Pf. 224-228 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,97 (m, 2H, ArH); 6,71 (m, 2H, ArH); 6,41 (s a, 1H, NH); 5,50 (m, H4 y H5); 4,57 (s a, 5H, H3, H7, H10 y H13); 3,67 (s, 3H, OCH₃); 3,16 (m, 2H, H3'); 2,56 (m, 10H, H14, 7''-CH₃, 5''-CH₃ y H4''); 2,08 (s, 3H, 8''-CH₃); 1,78 (s, 3H, NCOCH₃); 1,52 (m, 2H, H1'); 1,35 (m, 2H, H3''); 1,30 (s, 6H, 2 x 2''-CH₃). Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 769 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₃₈H₅₃N₆O₉S 769,3595, encontrado 769,3574.

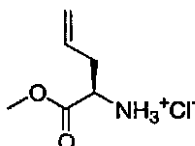
Clorhidrato de (7S,10S,13S,4E/Z)-13-acetamido-8,11-diaza-10-(3-[guanidino]propil)-7-metoxicarbonil-2-oxa-9,12-dioxo-1(1,4)fenilenaciclodecario-4-eno (37)

15



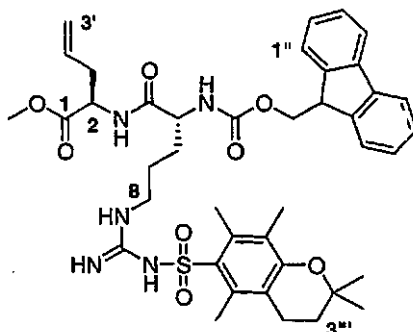
20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **36** (91 mg, 0,12 mmol) para producir **37** en forma de un sólido de color blanco (38 mg, 0,071, 59%). Pf. 218-220 °C. ¹RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,05 (m, 2H, ArH); 6,74 (m, 2H, ArH); 5,80 (m, 1H, H5); 5,55 (m, 1H, H4); 4,51 (m, 5H, H3, H7, H10 y H13); 3,68 (m, 3H, OCH₃); 3,18 (m, 2H, H3'); 2,84 (m, 2H, H14); 2,49 (m, 2H, H6); 1,99 (s, 3H, NCOCH₃); 1,76 (m, 2H, H1'); 1,64 (m, 2H, H2'). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 173,5, COOCH₃; 173,3, C11; 173,2, C9; 172,2, NCOCH₃; 158,9, CN₃; 157,8, 1-ArC4; 131,5, C4; 129,9, C5; 129,1, 1-ArCH2 y 1-ArCH6; 129,0, 1-ArC1; 116,2, 1-ArCH3 y 1-ArCH5; 66,8, C3; 57,6, C7; 56,0, C10; 54,1, C10; 53,6, C3'; 52,9, OCH₃; 42,0, C6; 38,0, C14; 35,3, NCOCH₃; 26,2, C1'; 22,6, C2'. Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 503 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₂₄H₃₅N₆O₆ 503,2618, encontrado 503,2603.

25

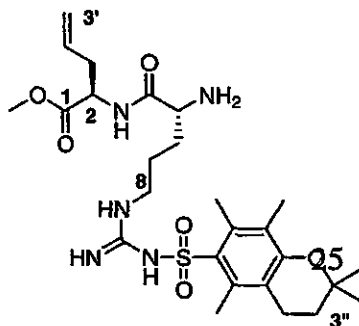
Clorhidrato de (2R)-2-amino-4-pentenoato de metilo (38)

30 A una suspensión de ácido (2R)-2-amino-4-pentenoico (200 mg, 1,74 mmol) en metanol (6 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (1 ml). La solución resultante se dejó en agitación durante 16 h antes de retirar los disolventes por evaporación y el producto se cristalizó con éter dietílico. El éter dietílico se retiró por evaporación para producir el compuesto del título (287 mg, 1,74 mmol, 100%) en forma de un sólido de color blanco que tenía unos datos espectrales de acuerdo con los indicados.¹²³ Pf. 135-140 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,70 (s a, 3H, NH₃⁺); 5,89 (m, 1H, H4); 5,32 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H, H5_a); 5,24 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H, H5_b); 4,31 (m, 1H, H2); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 2,87 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, H3). Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 130 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₆H₁₂NO₂ 130,0868, encontrado 130,0870.

35

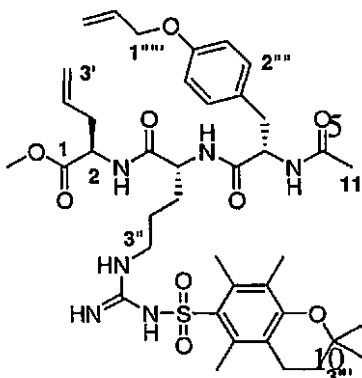
(2R,5R)-2-Alil-3-aza-5-(9H-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)-8-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonyl)guanidino]-4-oxooctanoato de metilo(39)

5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento de acoplamiento de péptidos general (Procedimiento B), a partir de **38** (287 mg, 1,74 mmol) y ácido (2R)-2-(9H-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)-8-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonyl)guanidino]pentanoico (961 mg, 1,45 mmol) para proporcionar **39** (1,01 g, 1,31 mmol, 90%) en forma de un sólido de color pardo. Pf. 96-98 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,70 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, ArH1'' y ArH8''); 7,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H, ArH4'' y ArH5''); 7,40 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, NH); 7,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, ArH3'' y ArH6''); 7,22 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, ArH2'' y ArH7''); 6,34 (s, 2H, NH); 6,12 (s a, 2H, NH); 5,64 (m, 1H, H2'); 5,03 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H, H3_a'); 4,98 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H, H3_b'); 4,53 (m, 1H, H2); 4,36 (dd, *J* = 8,5, 12,5 Hz, 1H, H5); 4,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H, 9''-CH₂); 4,10 (m, 1H, H9''); 3,65 (s, 3H, OCH₃); 3,28 (m, 2H, H8); 3,22 (s a, 1H, NH); 2,58 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,55 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,47 (m, 4H, H1' y H4'''); 2,07 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,91 (m, 2H, H7); 1,73 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, H3'''); 1,60 (m, 2H, H6); 1,25 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃). Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 774 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₄₁H₅₂N₅O₆S 774,3537, encontrado 774,3524.

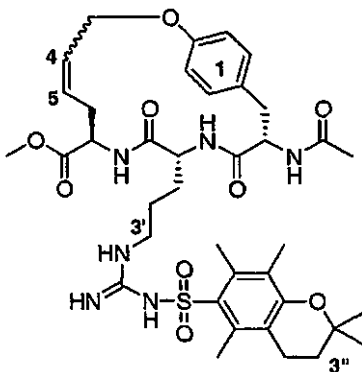
(2R,5R)-2-Alil-5-amino-3-aza-8-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonyl)guanidino]-4-oxooctanoato de metilo (40)

25 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento de desprotección de *N*-Fmoc general (Procedimiento C), a partir de **39** (693 mg, 0,900 mmol) para producir **40** (387 mg, 0,0700 mmol, 78%) en forma de un sólido de color crema. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,87 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, NH); 6,35 (s a, 3H, NH); 5,67 (m, 1H, H2'); 5,09 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H, H3_a'); 5,09 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H, H3_b'); 4,54 (m, 1H, H2); 3,72 (s, 3H, OCH₃); 3,42 (m 1H, H5); 3,19 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H, H8); 2,56 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,54 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,51 (m, 2H, H1'); 2,10 (s, 3H, 8'''-CH₃); 2,05 (s a, 2H, H7); 1,80 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, H2''); 1,57 (m, 2H, H6); 1,30 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃). Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 552,1 (40%) [MH⁺], 243,0 (100%) [MH⁺ menos alilGly]. HRMS calc. para C₂₆H₄₂N₅O₆S 552,2856, encontrado 552,2829.

30

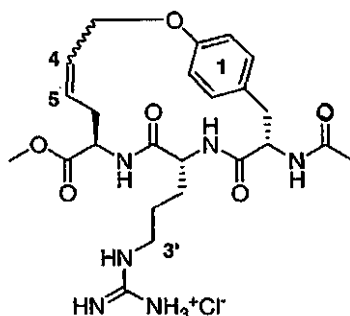
(2R,5R,8S)-2-Alil-8-(4-aliloxibencil)-3,6,9-triaza-5-([{2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonil}guanidino]propil)-4,7,10-trioxoundecanoato de metilo(41)

- 5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento de acoplamiento de péptidos general (Procedimiento B) usando **40** (387 mg, 0,700 mmol) y **16** (153 mg, 0,580 mmol) para proporcionar **41** (297 mg, 0,37 mmol, 64%) en forma de un sólido de color pardo claro. Pf. 217-220 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,22 (s a, 1H, NH); 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H, ArH2''' y ArH6'''); 6,88 (s a, 1H, NH); 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H, ArH3''' y ArH5'''); 6,31 (d, J = 7,0 Hz, 1H, NH); 6,17 (s a, 1H, NH); 6,01 (m, 1H, H2); 5,69 (m, 1H, H2'); 5,38 (d, J = 17,0 Hz, 1H, H3_a); 5,26 (d, J = 10 Hz, 1H, H3_b); 5,11 (d, J = 17,0 Hz, 1H, H3_a'); 5,08 (d, J = 10,5 Hz, 1H, H3_b'); 4,56 (m, 1H, H2); 4,99 (m, 3H, H5 y H1); 4,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H8); 3,71 (s, 3H, OCH₃); 3,15 (s a, 2H, H3''); 3,00 (m, 2H, ArCH₂); 2,63 (t, J = 6,5 Hz, 2H, H4'''); 2,59 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,57 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,51 (m, 2H, H1'); 2,11 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,97 (s, 3H, H11); 1,80 (t, J 6,5 Hz, 2H, H3'''); 1,58 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃); 1,30 (s, 4H, H1'' y H2''). Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 797,4 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₄₀H₅₇N₆O₉S 797,3908, encontrado 797,3915.

(7R,10R,13S,4E/Z)-13-Acetamido-8,11-diaza-10-(3-imino[2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenil-sulfonil]guanidino]propil)-7-metoxicarbonil-2-oxa-9,12-dioxo-1(1,4)fenilenacictotetradecafano-4-eno (42)

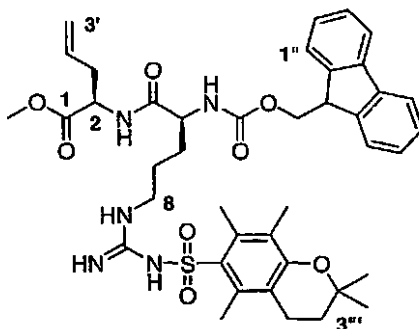
- 20 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento general para metátesis de olefina (Procedimiento D), a partir de **41** (170 mg, 0,210 mmol) para producir **42** (160 mg, 0,210 mmol, 99%) en forma de un sólido de color gris. Pf. 205-207 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,05 (m, 2H, NH); 7,02 (m, 2H, ArH); 6,72 (m, 2H, ArH); 6,48 (s a, 1H, NH); 5,75 (m, 2H, NH); 5,42 (m, H4 y H5); 4,62 (s a, 2H, H3); 4,30 (m, 3H, H7, H10 y H13); 3,66 (s, 3H, OCH₃); 2,90 (m, 4H, H3' y H14); 2,60 (m, 6H, 5'''-CH₃ y 7'''-CH₃); 2,55 (m, 2H, H4''); 2,00 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,75 (s, 3H, NCOCH₃); 1,55 (m, 2H, H1'); 1,34 (s a, 2H, H3''); 1,27 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃). Espectro de Masas (ES, -ve) m/z 769,5 (85%) [M⁺]. HRMS calc. para C₃₈H₅₃N₆O₉S 769,3595, encontrado 769,3631.

Clorhidrato de (7R,10R,13S,4E/Z)-13-acetamido-8,11-diaza-10-(3-[guanidino]propil)-7-metoxicarbonil-2-oxa-9,12-dioxo-1 (1,4)fenilenacicotetradecafano-4-eno (43)



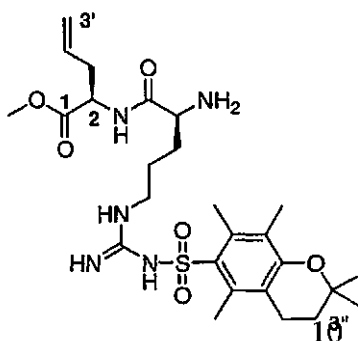
- 5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **42** (108 mg, 0,140 mmol) para producir **43** (25 mg, 0,049 mmol, 35%) en forma de un sólido de color blanco. Pf. 170-176 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,08 (m, 2H, ArH); 6,76 (m, 2H, ArH); 5,90 (m, 1H, H₅); 5,54 (m, 1H, H₄); 4,45 (m, 5H, H₃, H₇, H₁₀ y H₁₃); 3,69 (m, 3H, OCH₃); 3,07 (m, 2H, H_{3'}); 2,92 (m, 2H, H₁₄); 2,49 (m, 2H, H₆); 1,94 (s, 3H, NCOCH₃); 1,65 (m, 2H, H_{1'}); 1,33 (m, 2H, H_{2'}). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 173,8, COOCH₃; 173,5, C₁₁; 173,2, C₉; 172,6, NCOCH₃; 158,4, CN₃; 157,2, 1- ArC₄; 131,4, C₄; 130,6, C₅; 129,7, 1-ArCH₂ y 1-ArCH₆; 129,3, 1-ArC₁; 115,9, 1-ArCH₃ y 1-ArCH₅; 67,3, C₃; 57,2, C₇; 54,0, C₁₀; 53,7, C₁₃; 53,2, C_{3'}; 52,9, OCH₃; 42,0, C₆; 37,9, C₁₄; 35,2, NCOCH₃; 26,1, C_{1'}; 22,6, C_{2'}. Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 503 (35%) [M⁺]. HRMS calc. para C₂₄H₃₅N₆O₆ 503,2618, encontrado 503,2644.

- 15 **(2R,5S)-2-Alil-3-aza-5-(9H-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)-8-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonyl)guanidino]-4-oxooctanoato de metilo (44)**

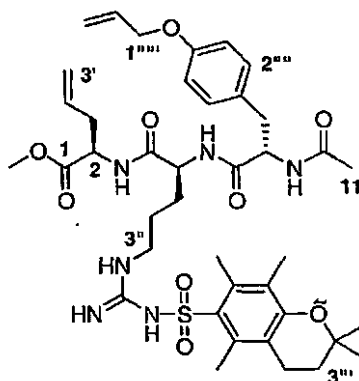


- 20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento de acoplamiento de péptidos general (Procedimiento B), a partir de **38** (287 mg, 1,74 mmol) y ácido (2S)-2-(9H-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)-8-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonyl)guanidino]pentanoico (961 mg, 1,45 mmol) para proporcionar **44** (1,00 g, 1,29 mmol, 89%) en forma de una espuma de color pardo. Pf. 90-92 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,70 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, ArH^{1''} y ArH^{8''}); 7,51 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, ArH^{4''} y ArH^{5''}); 7,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, ArH^{3''} y ArH^{6''}); 7,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, ArH^{2''} y ArH^{7''}); 6,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, NH); 6,34 (s, 1H, NH); 6,20 (s a, 1H, NH); 5,61 (m, 1H, H_{2'}); 5,02 (d, *J* = 18,1 Hz, 1H, H_{3a'}); 4,97 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H, H_{3b'}); 4,53 (dd, *J* = 7,6, 13,1 Hz, 1H, H₂); 4,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H, H₅ y 9''-CH₂); 4,06 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, H_{9''}); 3,63 (s, 3H, OCH₃); 3,23 (s a, 2H, H₈); 2,57 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,54 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,47 (m, 4H, H_{1'} y H_{4'''}); 2,07 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,88 (m, 2H, H₆); 1,70 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H, H_{3'''}); 1,60 (m, 2H, H₇); 1,23 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃). Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 774 (12%) [MH⁺], 130 (100%) [alilGly]. HRMS calc. para C₄₁H₅₂N₅O₈S 774,3537, encontrado 774,3536.

30

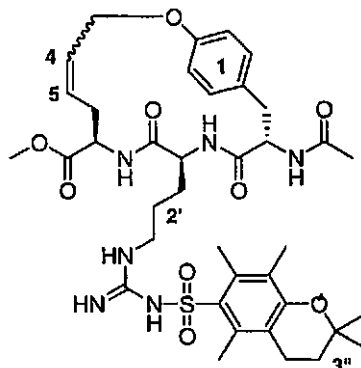
(2R,5S)-2-Alil-5-amino-3-aza-8-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonyl)guanidino]-4-oxooctanoato de metilo (45)

5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento de desprotección de *N*-Fmoc general (Procedimiento C), a partir de **44** (788 mg, 1,01 mmol) para producir **45** (552 mg, 1,00 mmol, 99%) en forma de un sólido de color crema. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, NH); 6,33 (s a, 3H, NH); 5,69 (m, 1H, H2'); 5,12 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H, H3_a'); 5,11 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H, H3_b'); 4,53 (dd, *J* = 7,2, 12,9 Hz, 1H, H2); 3,71 (s, 3H, OCH₃); 3,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, H5); 3,19 (m, 2H, H8); 2,57 (m, 2H, H1'); 2,57 (s, 3H, 7''-CH₃); 2,55 (s, 3H, 5''-CH₃); 2,10 (s, 3H, 8''-CH₃); 1,80 (m, 4H, H7 y H3''); 1,58 (m, 2H, H6); 1,30 (s, 6H, 2 x 2''-CH₃). Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 552,1 (50%) [MH⁺], 162,7 (100%). HRMS calc. para C₂₆H₄₂N₅O₆S 552,2856, encontrado 552,2834.

(2R,5S,8S)-2-Alil-8-(4-aliloxibencil)-3,6,9-triaza-5-([(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonyl)guanidino]propil)-4,7,10-trioxoundecanoato de metilo (46)

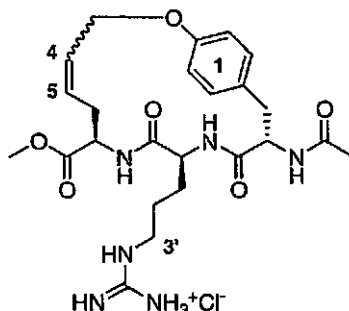
15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento de acoplamiento de péptidos general (Procedimiento B), a partir de **45** (513 mg, 0,930 mmol) y **16** (204 mg, 0,78 mmol) para proporcionar **46** (496 mg, 0,622 mmol, 80%) en forma de un sólido de color pardo claro. Pf. 98-102 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, NH); 7,40 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, NH); 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, ArH2''' y ArH6'''); 6,99 (s a, 1H, NH); 6,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, ArH3''' y ArH5'''); 6,38 (s a, 2H, NH); 6,20 (s a, 1H, NH); 6,02 (m, 1H, H2); 5,69 (m, 1H, H2'); 5,38 (dd, *J* = 1,5, 17,0 Hz, 1H, H3_a); 5,25 (dd, *J* = 1,0, 11,0 Hz, 1H, H3_b); 5,09 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H, H3_a'); 5,06 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H, H3_b'); 4,66 (m, 1H, H2); 4,55 (m, 2H, H5 y H8); 4,45 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H, H1); 3,67 (s, 3H, OCH₃); 3,20 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H, H3''); 2,97 (m, 2H, ArCH₂); 2,61 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, H4'''); 2,57 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,55 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,53 (m, 2H, H1'); 2,09 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,88 (s, 3H, H11); 1,79 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, H3'''); 1,74 (m, 2H, H7); 1,57 (m, 2H, H6); 1,30 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃). Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 819 (100%) [MNa⁺]. HRMS calc. para C₄₀H₅₇N₆O₉S 797,3908, encontrado 797,3873.

(7R,10S,13S,4E/Z)-13-Acetamido-8,11-diaza-10-(3-imino[2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenil-sulfonil]guanidino]propil)-7-metoxicarbonil-2-oxa-9,12-dioxo-1(1,4)fenilenaciclodecaheptano-4-eno (47)



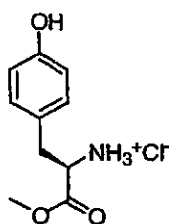
5 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento general para metátesis de olefina (Procedimiento D), a partir de **46** (262 mg, 0,330 mmol) para producir **47** (217 mg, 0,280 mmol, 86%) en forma de un sólido de color gris. Pf. 174-176 °C. RMN ¹H (DMSO, 500 MHz): δ 8,10 (m, 2H, NH); 7,06 (m, 2H, ArH); 6,73 (m, 2H, ArH); 6,44 (s a, 1H, NH); 5,70 (m, 2H, NH); 5,40 (m, H4 y H5); 4,62 (s a, 2H, H3); 4,28 (m, 3H, H7, H10 y H13); 3,55 (s, 3H, OCH₃); 3,00 (m, 2H, H3'); 2,80 (m, 2H, H14); 2,44 (m, 6H, 5''-CH₃ y 7'''-CH₃); 2,55 (m, 2H, H4''); 2,00 (s, 3H, 8''-CH₃); 1,73 (s, 3H, NCOCH₃); 1,51 (m, 2H, H1'); 1,35 (s a, 2H, H3''); 1,23 (s, 6H, 2 x 2''-CH₃). Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 767 (65%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₃₈H₅₃N₆O₉S 769,3595, encontrado 769,3630.

15 **Clorhidrato de (7R,10S,13S,4E/Z)-13-acetamido-8,11-diaza-10-(3-[guanidino]propil)-7-metoxicarbonil-2-oxa-9,12-dioxo-1(1,4)fenilenaciclodecaheptano-4-eno (48)**



20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **47** (129 mg, 0,16 mmol) para producir **48** en forma de un sólido de color blanco (71 mg, 0,14 mmol, 86%). Pf. 134-138 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,10 (m, 2H, ArH); 6,78 (m, 2H, ArH); 5,85 (m, 1H, H5); 5,46 (m, 1H, H4); 4,43 (m, 5H, H3, H7, H10 y H13); 3,69 (m, 3H, OCH₃); 3,30 (m, 2H, H3'); 2,95 (m, 2H, H14); 2,53 (m, 2H, H6); 1,94 (s, 3H, NCOCH₃); 1,80 (m, 2H, H1'); 1,62 (m, 2H, H2'). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 174,0, COOCH₃; 173,6, C11; 173,3, C9; 173,0, NCOCH₃; 158,4, CN₃; 157,2, 1-ArC4; 131,3, C4; 130,6, C5; 129,7, 1-ArCH2 y 1-ArCH6; 129,5, 1-ArC1; 115,8, 1-ArCH3 y 1-ArCH5; 67,7, C3; 57,8, C7; 54,9, C10; 54,0, C10; 53,2, C3'; 52,9, OCH₃; 42,0, C6; 37,7, C14; 33,2, NCOCH₃; 26,5, C1'; 22,3, C2'. Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 503,4 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₂₄H₃₅N₆O₆ 503,2618, encontrado 503,2666.

25 **Clorhidrato de (2R)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo (50)**

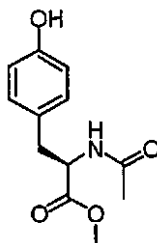


30 A una solución de ácido (2R)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoico **49** (1,07 g, 5,9 mmol) en anhídrido MeOH (10 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (2 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 16 h antes de retirar los disolventes por evaporación para producir el compuesto del título (1,36 g, 5,9 mmol, 100%) en forma de un sólido de color blanco, que tenía unos datos espectrales de acuerdo con los indicados.¹²⁴ [α]_D²³ -27,7 (c. 0,1,

EtOH). (bibl. $[\alpha]_D^{24}$ -27,1 (c. 2,0, MeOH)¹²⁴ Pf. 176 °C (bibl. 134-136 °C)¹²⁴ RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 4,13 (t, J = 6,9 Hz, 1H, H2), 3,83 (s, 3H, OCH₃); 3,22 (dd, J = 6,0, 14,4 Hz, 1H, 3H_a); 3,12 (dd, J = 6,9,14,7 Hz, 1H, 3H_b). Espectro de Masas (CI, + ve) m/z 196 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₁₀H₁₄NO₃ 196,0974, encontrado 196,0985.

5

(2R)-2-Acetamido-3-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo (51)

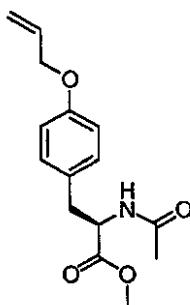


Una solución de la sal de HCl **50** (1,09 g, 6,02 mmol) en agua (3 ml) se enfrió a 0 °C antes de la adición de una solución de acetato sódico 5 M (35 ml) y una pequeña cantidad de hielo. Se añadió anhídrido acético (10 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y se secó para producir el compuesto del título (1,09 g, 4,58 mmol, 76%) en forma de un sólido de color blanco, que tenía unos datos espectrales de acuerdo con los indicados.¹²⁴ $[\alpha]_D^{25}$ -27,2 (c. 0,1, EtOH) (bibl. $[\alpha]_D^{25}$ -26,6 (c. 0,1, MeOH)¹²⁴ Pf. 132-133 °C (bibl. 134-135,50 °C)¹²⁴ RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 4,77 (m, 1H, H2); 3,71 (s, 3H, OCH₃); 3,04 (dd, J = 5,7, 14,1 Hz, 1H, 3H_J); 2,95 (dd, J = 6,6, 14,1 Hz, 1H, 3H_b); 1,96 (s, 3H, NCOCH₃). Espectro de Masas (CI, + ve) m/z 238 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₁₂H₁₆N₁O₄ 238,107933, encontrado 238,108226.

15

20

(2R)-2-Acetamido-3-(4-aliloxifenil)propanoato de metilo (52)

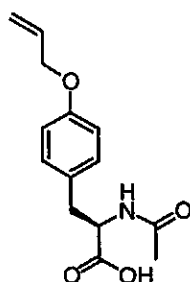


A una solución de **51** (989 mg, 4,17 mmol) y K₂CO₃ anhídrido (1,15 g, 8,34 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió bromuro de alilo (1,01 g, 8,34 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se interrumpió con agua (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5 x 20 ml) antes del secado. El disolvente se evaporó para producir el compuesto del título (985 mg, 3,56 mmol, 85%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. $[\alpha]_D^{25}$ -24,2 (c. 0,1, EtOH). Pf. 90 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 6,80 (d, J = 8,7 Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 6,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H, NH); 6,01 (m, 1H, H2''); 5,37 (dd, J = 1,8, 17,4 Hz, 1H, H3_a''); 5,25 (dd, J = 1,8, 10,5 Hz, 1H, H3_b''); 4,80 (m, 1H, H2); 4,47 (d, J = 5,5 Hz, 2H, H1''); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 3,04 (m, 2H, H3); 1,99 (s, 3H, NCOCH₃). Espectro de Masas (CI, + ve) m/z 278 (100%) [MH⁺]. HRMS (EI) calc. para C₁₅H₁₉NO₄ 277,131408, encontrado 277,130309.

25

30

Ácido (2R)-2-acetamido-3-(4-aliloxifenil)propanoico (53)

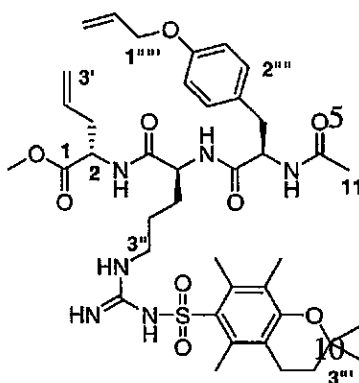


35

A una solución de **52** (900 mg, 3,25 mmol) en THF/agua, 3:1 (10 ml), se le añadió hidróxido de litio monohidrato (273 mg, 6,5 mmol) y la suspensión resultante se dejó en agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con

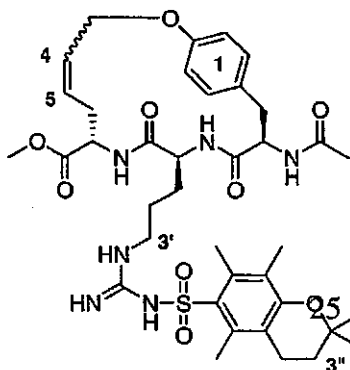
agua (30 ml) y el THF se retiró al vacío. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (40 ml) para retirar el material de partida sin reaccionar. La fase acuosa se acidificó con HCl al 10% y el precipitado resultante se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Las fracciones de DCM combinadas se secaron y se evaporaron para producir el compuesto del título (750 mg, 2,85 mmol, 88%) en forma de un sólido de color blanco. $[a]_D^{23}$ -23,2 (c. 0,1, EtOH). Pf. 75 °C. RMN ^1H (D_6 acetona, 300 MHz): δ 7,27 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, NH); 7,17 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 6,86 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 6,06 (m, 1H, H2"); 5,40 (dd $J = 1,5$ Hz, 17,5 Hz, 1H, H3_a"); 5,23 (dd, $J = 1,5$, 10,5 Hz, 1H, H3_b"); 4,67 (dd, $J = 5,1$, 8,1, 10,5 Hz 1H, H2); 4,53 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H, H1"); 3,11 (dd, $J = 5,4$, 14,1 Hz, 1H, 3HJ); 2,93 (dd, $J = 8,1$, 14,1, 1H, 3H_b); 1,89 (s, 3H, NCOCH₃). Espectro de Masas (Cl, + ve) m/z 264 (100%) $[\text{MH}^+]$. HRMS calc. para C₁₄H₁₈NO₄ 264,123583, encontrado 264,123770.

(2S,5S,8R)-2-Alil-8-(4-aliloxibencil)-3,6,9-triaza-5-([{2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonyl}guanidino]propil)-4,7,10-trioxoundecanoato de metilo (54)

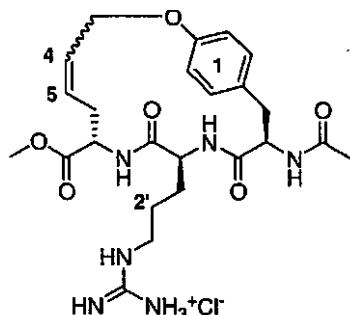


El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento de acoplamiento de péptidos general (Procedimiento B), a partir de **34** (654 mg, 1,19 mmol) y **53** (260 mg, 0,99 mmol) para proporcionar **54** (683 mg, 0,86 mmol, 87%) en forma de un sólido de color pardo claro. Pf. 200-204 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, ArH2'''' y ArH6'''''); 6,90 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H, NH); 6,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, ArH3'''' y ArH5'''''); 6,34 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, NH); 6,19 (s a, 2H, NH); 6,00 (m, 1H, H2); 5,70 (m, 1H, H2'); 5,37 (dd, $J = 1,8$, 17,1 Hz, 1H, H3_a); 5,26 (dd, $J = 1,8$, 10,5 Hz, 1H, H3_b); 5,11 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H, H3_a'); 5,03 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H, H3_b'); 4,49 (m, 5H, H2, H5, H8 y H1); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 3,16 (m, 2H, H3''); 2,99 (m, 2H, ArCH₂); 2,63 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, H4'''); 2,59 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,57 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,54 (m, 2H, H1'); 2,11 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,96 (s, 3H, H11); 1,80 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, H3'''); 1,72 (m, 2H, H7); 1,58 (m, 2H, H6); 1,30 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃). Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 797 (40%) $[\text{MH}^+]$, 106 (100%). HRMS calc. para C₄₀H₅₇N₆O₉S 797,3908, encontrado 797,3926.

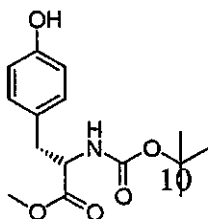
(7S,10S,13R,4E/Z)-13-Acetamido-8,11-diaza-10-(3-([{2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonyl}guanidino]propil)-7-metoxicarbonil-2-oxa-9,12-dioxo-1(1,4)fenilenaciotetradecafano-4-eno (55)



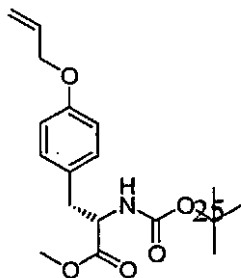
El compuesto del título se preparó usando el procedimiento general para metátesis de olefina (Procedimiento D), a partir de **54** (366 mg, 0,46 mmol) para producir **55** (307 mg, 0,40 mmol, 87%) en forma de un sólido de color gris. Pf. 186-190 °C. RMN ^1H (DMSO 500 MHz): δ 8,17 (m, 3H, NH); 7,02 (m, 2H, ArH); 6,75 (m, 2H, ArH); 6,41 (s a, 1H, NH); 5,75 (m, 1H H5); 5,45 (m, 1H, H4); 4,42 (m, 5H, H3, H7, H10 y H13); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 3,06 (m, 2H, H3'); 2,62 (m, 2H, H4''); 2,56 (m, 8H, H14, 7'''-CH₃, y 5'''-CH₃); 2,08 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,85 (s, 3H, NCOCH₃); 1,60 (m, 2H, H1'); 1,40 (m, 2H, H3'''); 1,26 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃). Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 769 (40%) $[\text{MH}^+]$, 106 (100%). HRMS calc. para C₃₈H₅₃N₆O₉S 769,3595, encontrado 769,3600.

(7S,10S,13R,4E/Z)-13-Acetamido-8,11-diaza-10-(3-[amino{imino}metilamino]propil)-7-metoxicarbonil-2-oxa-9,12-dioxo-1(1,4)fenilenciclotetradecafano-4-eno (56)

5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **55** (128 mg, 0,17 mmol) para producir **56** as en forma de un sólido altamente hidrosκόpico (29 mg, 0,058 mmol, 34%). RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,19 (m, 3H, NH); 7,63 (s a, 1H, NH); 7,05 (m, 2H, ArH); 6,67 (m, 2H, ArH); 5,78 (m, 1H, H5); 5,25 (m, 1H, H4); 4,43 (m, 5H, H3, H7, H10 y H13); 3,58 (m, 3H, OCH₃); 3,06 (m, 2H, H3'); 2,85 (m, 2H, H14); 2,51 (m, 2H, H6); 1,77 (s, 3H, NCOCH₃); 1,65 (m, 2H, H1'); 1,37 (m, 2H, H2'). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 171,3, COOCH₃; 171,6, C11; 171,3, C9; 169,4, NCOCH₃; 156,8, CN₃; 155,8, 1-ArC4; 130,2, C4; 128,8, C5; 128,2, 1-ArCH₂ y 1-ArCH₆; 127,9, 1-ArC1; 114,9, 1-ArCH₃ y 1-ArCH₅; 67,1, C3; 55,2, C7; 54,7, C10; 52,9, C10; 51,8, C3'; 51,6, OCH₃; 42,0, C6; 36,9, C14; 33,9, NCOCH₃; 29,0, C1'; 22,4, C2'. Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 503 (30%) [M⁺], 102 (100%). HRMS calc. para C₂₄H₃₅N₆O₆ 503,2618, encontrado 503,2638.

15 (2S)-(4-Hidroxifenil)-2-terc-butoxicarboxamido propanoato de metilo (58)

20 A una solución de ácido (2S)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoico **57** (5,23 g, 28,9 mmol) en MeOH anhidro (20 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (2 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 40 h antes de retirar los disolventes por evaporación y la sal clorhidrato resultante se disolvió en DMF (15 ml). A esta solución se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (9,44 g, 43,3 mmol) y la mezcla de reacción se dejó alcanzar TA mientras se agitaba. Después de 16 h, la reacción se interrumpió con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 20 ml), se secaron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (25:1, DCM/MeOH) para producir el compuesto del título (1,32 g, 4,48 mmol, 16%) en forma de un aceite de color amarillo, que tenía unos datos espectrales de acuerdo con los indicados.¹²⁵ RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 6,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 6,51 (s a, OH); 5,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, NH); 4,53 (m, 1H, H2), 3,71 (s, 3H, OCH₃); 2,99 (m, 2H, H3); 1,42 (s, 9H, C(CH₃)₃). Espectro de Masas (CI, + ve) m/z 196 (100%) [MH⁺ (menos Boc)]. HRMS calc. para C₁₆H₂₂NO₅ 296,1498, encontrado 296,1503.

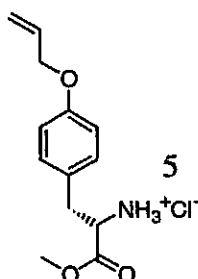
30 (2S)-3-(4-Aliloxifenil)-2-terc-butoxicarboxamidopropanoato de metilo (59)

35 A una solución de **58** (1,30 g, 4,39 mmol) en DMF (15 ml) en una atmósfera de N₂, se le añadió añadió K₂CO₃ (1,21 g, 8,79 mmol) y la suspensión resultante se dejó en agitación durante 20 min antes de la adición de bromuro de alilo (0,76 ml, 8,79 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 16 h antes de inactivar con agua (40 ml) y extraer con EtOAc (3 x 40 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 x 40 ml), se secaron y se evaporaron para producir el compuesto del título (1,21 g, 3,35 mmol, 76%) en forma de un sólido transparente, que tenía unos datos espectrales de acuerdo con los indicados.¹²⁶ Pf. 142-144 °C (bibl. 145 °C)¹²⁶ RMN ¹H (CDCl₃,

300 MHz): δ 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 6,04 (m, 1H, H2''); 5,34 (m, 2H, H3''); 4,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, NH); 4,50 (m, 3H, H1'' y H2); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 3,02 (m, 2H, H3); 1,42 (s, 9H, C(CH₃)₃). Espectro de Masas (Cl, + ve) m/z 320 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₁₇H₂₄N₂O₄ 320,1736, encontrado 320,1714.

5

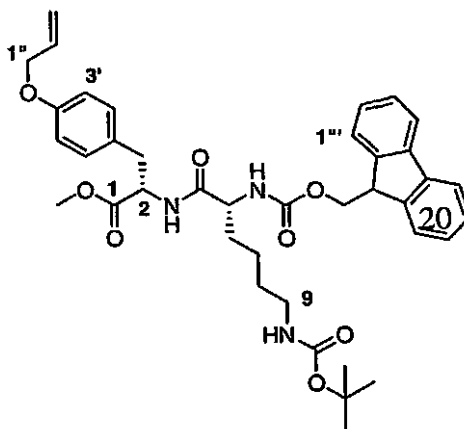
Clorhidrato de (2S)-2-(4-aliloxifenil)-2-aminopropanoato de metilo (60)



A una solución de **59** (1,10 g, 3,28 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió gota a gota TFA (5 ml). Después de agitar durante 16 h el disolvente se retiró por evaporación y la sal trifluoroacetato resultante se suspendió de nuevo en metanol (2 ml) y se trató con HCl 1 M/éter dietílico (2 ml). La solución se agitó durante 5 min antes de evaporar el disolvente para producir la sal clorhidrato en bruto. El producto en bruto se purificó por precipitación (DCM/éter dietílico) para dar el compuesto del título (889 mg, 3,28 mmol, 100%) en forma de un sólido de color blanco. Pf. 216-220 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 6,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 6,05 (m, 1H, H2''); 5,38 (dd, $J = 17,3, 1,7$ Hz, 1H, H3a''); 5,24 (dd, $J = 11,8, 1,3$ Hz, 1H, H3b''); 4,54 (m, 2H, H1''); 4,26 (m, 1H, H2); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 3,14 (m, 2H, H3). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 170,3, C1; 159,6, ArC4'; 139,6, C2''; 131,4, ArCH2' y ArCH6'; 127,0, ArC1; 117,4, C3''; 116,2, ArCH3' y ArCH5'; 69,7, C1''; 55,3, C2; 53,6, OCH₃; 36,6, C3. Espectro de Masas (Cl, + ve) m/z 236 (90%) [M⁺]. HRMS calc. para C₁₃H₁₈NO₃ 236,1287, encontrado 236,1276.

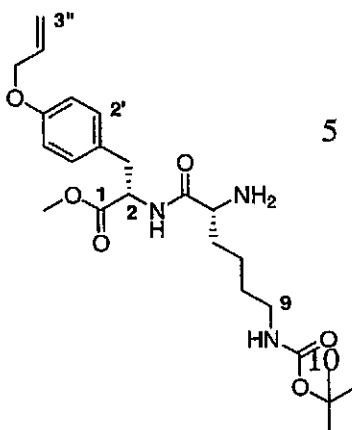
20

(2S,5R)-2-(4-Aliloxibencil)-3-aza-9-(terc-butoxicarboxamido)-5-(9H-9-fluorenilmetilcarboxamido)-4-oxononanoato de metilo (61)

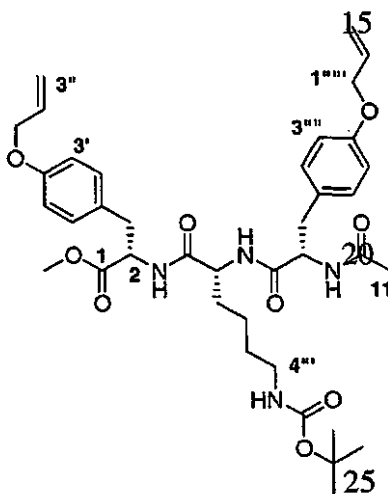


El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento de acoplamiento de péptidos general (Procedimiento B), a partir de **60** (200 mg, 0,74 mmol) y ácido (2R)-6-terc-butoxicarboxamido-2-[(9H-9-fluorenilmetiloxi)carboxamido]hexanoico (291 mg, 0,62 mmol) para proporcionar **61** (317 mg, 0,47 mmol, 75%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Pf. 114-116 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, ArH1''' y ArH8'''); 7,57 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H, ArH4''' y ArH5'''); 7,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, ArH3''' y ArH6'''); 7,28 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, ArH2''' y ArH7'''); 6,99 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 6,82 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H, NH); 6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 5,97 (m, 1H, H2''); 5,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H, NH); 5,34 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H, H3a''); 5,23 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H, H3b''); 4,81 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H, H2); 4,70 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H, H5); 4,36 (m, 3H, OCH₂ y OCH₂-H9''); 4,19 (m, 2H, H1''); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 3,05 (m, 4H, H9 y ArCH₂); 1,73 (m, 2H, H6); 1,56 (m, 2H, H7); 1,42 (s, 9H C(CH₃)₃); 1,24 (m, 2H, H8). Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 708,4 (100%) [MNa⁺]. HRMS calc. para C₃₉H₄₈N₃O₈ 686,3439, encontrado 686,3441.

35

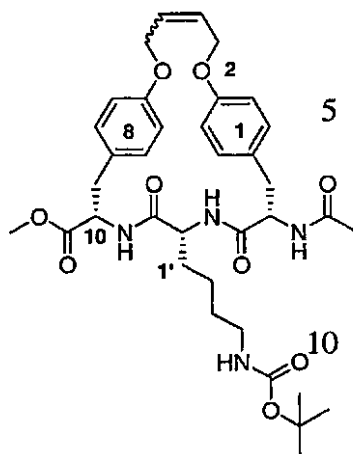
(2S,5R)-2-(4-Aliloxibencil)-5-amino-3-aza-9-(*tert*-butoxicarboxamido)-4-oxononanoato de metilo (62)

5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento de desprotección de *N*-Fmoc general (Procedimiento C), a partir de **61** (198 mg, 0,290 mmol) para producir **62** (131 mg, 0,280 mmol, 97%) en forma de un sólido de color crema. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, NH); 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 6,05 (m, 1H, H2''); 5,40 (dd, *J* = 1,7, 17,3 Hz, 1H, H3_a''); 5,28 (dd, *J* = 1,7, 11,8 Hz, 1H, H3_b''); 4,78 (m, 1H, H2); 4,66 (s a, 1H, NH); 4,50 (m, 2H, H1''); 3,71 (s, 3H, OCH₃); 3,32 (dd, *J* = 4,2,7,6 Hz, 1H, H5); 2,61 (m, 4H, ArCH₂ y H8); 1,52 (m, 6H, H6, H7 y H8); 1,43 (s, 9H, C(CH₃)₃). Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 464,3 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₂₄H₃₈N₃O₆ 464,2761, encontrado 464,2749.

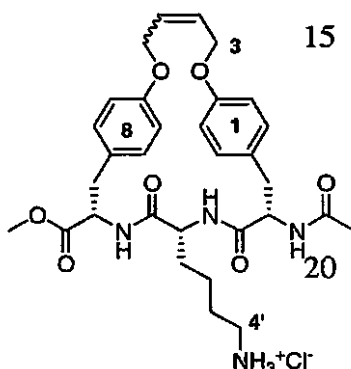
(2S,5R,8S)-2,8-di(4-Aliloxibencil)-3,6,9-triaza-5-(4-[*tert*-butoxicarboxamido]butil)-4,7,10-trioxoundecanoato de metilo (63)

15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento de acoplamiento de péptidos general (Procedimiento B), a partir de **62** (220 mg, 0,600 mmol) y **16** (132 mg, 0,500 mmol) para producir **63** (130 mg, 0,180 mmol, 37%) en forma de un sólido de color blanco. Pf. 185-186 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, NH); 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH2''' y ArH6'''); 6,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H, ArH3', ArH5', ArH3''' y ArH5'''); 6,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, NH); 6,02 (m, 2H, H2'' y H2'''); 5,34 (m, 4H, H3'' y H3'''); 4,78 (m, 2H, H2 y H8); 4,60 (m, 1H, H5); 4,47 (m, 4H, H1'' y H1'''); 3,67 (s, 3H, OCH₃); 2,97 (m, 6H, Ar-CH₂, Ar'''-CH₂ y H4'''); 1,93 (s, 3H, H11); 1,43 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,19 (m, 6H, H1'', H2'' y H3'''). Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 709,3 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₃₈H₅₂N₄O₉ 709,3813, encontrado 709,3793.

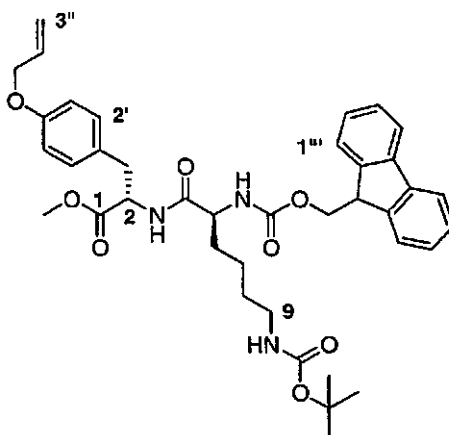
25

(10S,13R,16S,4E/Z)-16-Acetamido-11,14-diaza-13-([*tert*-butoxicarboxamido]butil)-10-metoxicarbonil-2,7-dioxa-12,15-dioxo-1(1,4),8(4,1)-difenilencicloheptadecafano-4-eno (64)

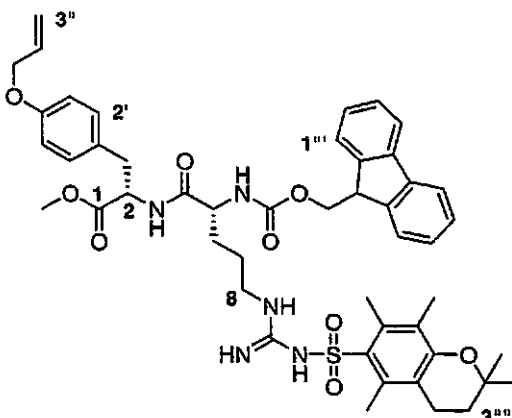
5 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento general para metátesis de olefina (Procedimiento D), a partir de **63** (56 mg, 0,079 mmol) para producir **64** (22 mg, 0,032 mmol, 41%) en forma de un sólido de color pardo. Pf. 190-194 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,96 (m, 8H, ArH); 5,93 (m, 2H, H4 y H5); 4,18 (m, 1H, H10); 4,83 (m, 1H, H16); 4,56 (m, 4H, H3 y H6); 4,13 (m, 1H, H13); 3,74 (s, 3H, OCH₃); 3,28 (m, 2H, H4'); 2,84 (m, 4H, H9 y H17); 1,97 (s, 3H, NCOCH₃); 1,25 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,40 (m, 6H, H1', H2' y H3'). Espectro de Masas (ES, -ve) m/z 725,4 (100%) [MH⁺+ formiato], 681 (85%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₃₆H₄₉N₄O₉ 681,3500, encontrado 681,3521.

(10S,13R,16S,4E/Z)-16-Acetamido-13-(4-aminobutil)-11,14-diaza-10-metoxicarbonil-2,7-dioxa-12,15-dioxo-1(1,4),8(4,1)-difenilencicloheptadecafano-4-eno (65)

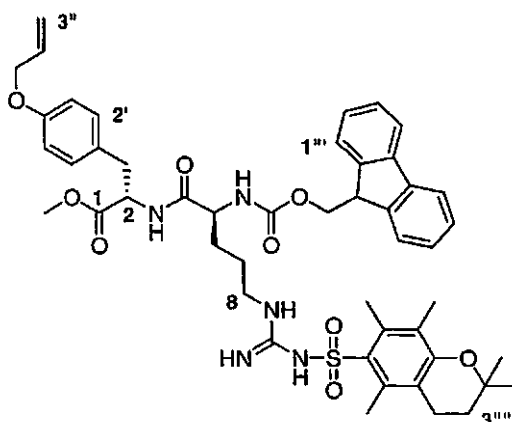
15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **64** (22 mg, 0,038 mmol) para producir **65** (20 mg, 0,034 mg, 89%) en forma de un sólido de color amarillo. Pf. > 260 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,06 (m, 3H, NH); 7,07 (m, 4H, ArH); 6,78 (m, 4H, ArH); 5,95 (m, 2H, H4 y H5); 4,66 (s a, 4H, H3 y H6); 4,56 (m, 1H, H10); 4,40 (m, 1H, H16); 4,11 (m, 1H, H13); 3,75 (m, 3H, OCH₃); 2,90 (m, 6H, H9, H17 y H4'); 1,92 (s, 3H, NCOCH₃); 1,45 (m, 4H, H1' y H2'); 0,90 (m, 2H, H3'). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 171,1, C12; 170,3, NCOCH₃; 169,9, 10-CO; 169,4, C15; 157,3, 1-ArC1; 157,13, 8-ArC1 130,9, 8-ArC4; 130,5, 8-ArCH2 y 8-ArCH6; 130,1, 1-ArCH2 y 1-ArCH6; 128,8, C4; 128,4, C5; 126,3, 1-ArCH4; 115,5, 8-ArCH3 y 8-ArCH5; 114,4, 1-ArCH3 y 1-ArCH5; 68,6, C3; 67,9, C6; 54,8, C16; 52,6, C13; 52,4, OCH₃; 52,2, C10; 39,5, C4'; 38,0, C9'; 35,8, C17; 34,9, C1'; 32,0, C3'; 26,5, 16-NCOCH₃; 23,3, C2'. Espectro de Masas (ES, -ve) m/z 581,6 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₃₁H₄₁N₃O₇ 581,2975, encontrado 581,2980.

(2S,5S)-2-(4-Aliloxibencil)-3-aza-9-(*tert*-butoxicarboxamido)-5-(9H-9-fluorenilmetilcarboxamido)-4-oxononanoato de metilo (66)

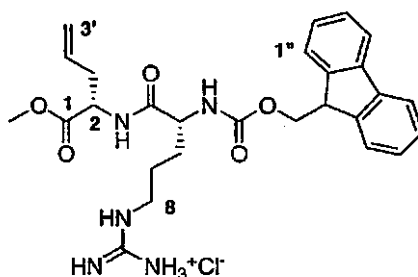
- 5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento de acoplamiento de péptidos general (Procedimiento B), a partir de **60** (200 mg, 0,74 mmol) y ácido (2S)-6-*tert*-butoxicarboxamido-2-[(9H-9-fluorenilmetiloxi)carboxamido]hexanoico (291 mg, 0,62 mmol) para proporcionar **66** (328 mg, 0,48 mmol, 77%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Pf. 52-54 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,75 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, ArH1'' y ArH8'''); 7,59 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H, ArH4'' y ArH5'''); 7,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, ArH3'' y ArH6'''); 7,30 (dd, *J* = 1,2, 7,5 Hz, 2H, ArH2'' y ArH7'''); 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 6,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 6,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, NH); 5,98 (m, 1H, H2''); 5,56 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H, NH); 5,35 (dd, *J* = 1,5, 17,1 Hz, 1H, H3_a''); 5,24 (dd, *J* = 1,5, 10,8 Hz, 1H, H3_b''); 4,81 (dd, *J* = 6,0, 13,8 Hz, 1H, H2); 4,70 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H, H5); 4,40 (m, 4H, H1'' y OCH₂-H9'''); 4,20 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, H1''); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 3,04 (m, 4H, H9 y ArCH₂); 1,80 (m, 2H, H6); 1,64 (m, 2H, H7); 1,43 (s, 9H C(CH₃)₃); 1,35 (m, 2H, H8). Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 686,4 (10%), 708,4 (100%) [MNa⁺]. HRMS calc. para C₃₉H₄₈N₃O₈ 686,3441, encontrado 686,3454.

(2S,5R)-2-(4-Aliloxibencil)-3-aza-5-(9H-9-fluorenilmetilcarboxamido)-4-oxo-8-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonil)guanidino]nonanoato de metilo (67)

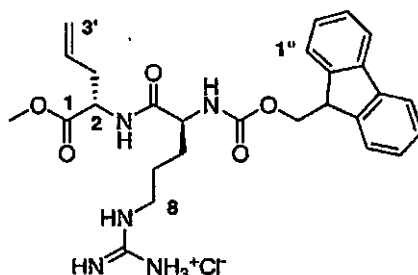
- 20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento de acoplamiento de péptidos general (Procedimiento B), a partir de **60** (200 mg, 0,74 mmol) y ácido (2R)-2-(9H-9-fluorenilmetiloxycarboxamido)-8-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonil)guanidino]pentanoico (411 mg, 0,62 mmol) para proporcionar **67** (386 mg, 0,44 mmol, 71%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Pf. 86 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,7 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, ArH1'' y ArH8'''); 7,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH4'' y ArH5'''); 7,33 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 2H, ArH3'' y ArH6'''); 7,19 (m, 2H, ArH2'' y ArH7'''); 6,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 6,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 6,32 (s a, 2H, NH); 6,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, NH); 5,91 (m, 1H, H2''); 5,29 (d, *J* = 17,4, 1H, H3_a''); 5,18 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H, H3_b''); 4,71 (dd, *J* = 7,8, 13,5 Hz, 1H, H2); 4,26 (m, 5H, H1'' y OCH₂-H9'''); 4,06 (m, 1H, H9'''); 3,62 (s, 3H, OCH₃); 3,17 (m, 2H, H8); 2,98 (m, 2H, ArCH₂); 2,58 (s, 3H, 7''-CH₃); 2,56 (m, 2H, H4'''); 2,55 (s, 3H, 5''-CH₃); 2,06 (s, 3H, 8''-CH₃); 1,71 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, H3'''); 1,60 (m, 2H, H6); 1,48 (m, 2H, H7); 1,24 (s, 6H, 2 x 2''-CH₃). Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 880 (100%), [MH⁺]. HRMS calc. para C₄₈H₅₈N₅O₉S 880,3955, encontrado 880,3944.

(2S,5S)-2-(4-aliloxibencil)-3-aza-5-(9H-9-fluorenilmetilcarboxamido)-4-oxo-8-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonil)guanidino]nonanoato de metilo (67)

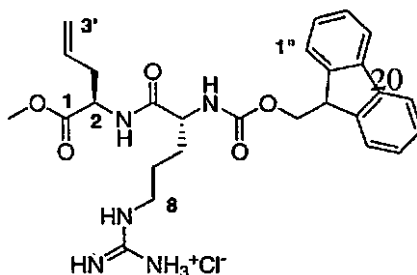
- 5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento de acoplamiento de péptidos general (Procedimiento B), a partir de **60** (200 mg, 0,74 mmol) y ácido (2S)-2-(9H-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)-8-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonil)guanidino]pentanoico (411 mg, 0,62 mmol) para proporcionar **67** (460 mg, 0,52 mmol, 84%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Pf. 88-90 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,70 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, ArH1''' y ArH8'''); 7,53 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H, ArH4''' y ArH5'''); 7,33 (m, 2H, ArH3''' y ArH6'''); 7,18 (m, 2H, ArH2''' y ArH7'''); 6,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 6,70 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 6,34 (s a, 2H, NH); 6,13 (s a, 1H, NH); 5,93 (m, 1H, H2''); 5,30 (dd, *J* = 1,5, 17,1, 1H, H3_a''); 5,19 (d, *J* = 1,5, 10,5 Hz, 1H, H3_b''); 4,68 (m, 1H, H2); 4,30 (m, 5H, H1'', OCH₂-H9''' y H5); 4,08 (m, 1H, H9'''); 3,60 (s, 3H, OCH₃); 3,21 (m, 2H, H8); 2,97 (m, 2H, ArCH₂); 2,58 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,56 (m, 2H, H4'''); 2,54 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,07 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,84 (m, 2H, H6); 1,72 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, H3'''); 1,55 (m, 2H, H7); 1,25 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃). Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 880 (30%), 902 (100%) [MNa⁺]. HRMS calc. para C₄₈H₅₈N₅O₉S 880,3955, encontrado 880,3943.

Clorhidrato de (2S,5R)-2-alil-3-aza-5-(9H-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)-8-(guanidino)-4-oxooctanoato de metilo (69)

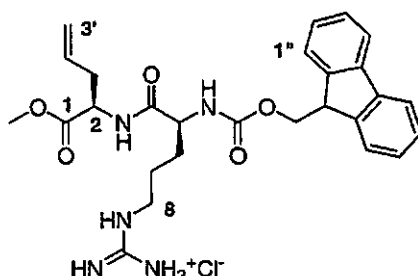
- 20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **28** (81 mg, 0,105 mmol), dando **69** en forma de un sólido altamente hidróscopico (43 mg, 0,079 mmol, 75%). Pf. 203-208 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,88 (m, 2H, ArH1'' y ArH8''); 7,62 (m, 2H, ArH4'' y ArH5''); 7,36 (m, 4H, ArH3'' y ArH6'' y ArH2'' y ArH7''); 5,72 (m, 1H, H2''); 5,06 (m, 2H, H3); 4,46 (dd, *J* = 5,4, 8,4 Hz, 1H, H2); 4,39 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H, OCH₂-H9''); 4,31 (m, 1H, H5); 4,19 (m, 1H, H9''); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 3,17 (s a, 2H, H8); 2,51 (m, Hz, 2H, H1''); 1,79 (m, 2H, H7); 1,64 (m, 2H, H6). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 174,1, C4; 172,9, C1; 158,4, 5-NCO₂; 146,3, ArC8a'' y ArC9a''; 142,4, ArC4a y ArC4b; 134,1, C2'; 129,1, ArCH3'' y ArCH6''; 128,0, ArCH2'' y ArCH7''; 126,6, ArCH4'' y ArCH5''; 120,8, ArCH1'' y ArCH8''; 118,9, C3'; 67,9, CH₂-C9''; 55,8, C9''; 53,4, C2; 52,8, OCH₃; 51,1, C5; 42,0, C8; 36,8, C1'; 30,5, H7; 26,3, H6. Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 508 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₂₇H₃₄N₅O₅ 508,2526, encontrado 508,2570.

Clorhidrato de (2S,5S)-2-alil-3-aza-5-(9H-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)-8-(guanidino)-4-oxooctanoato de metilo (70)

5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A) usando **33** (81 mg, 0,105 mmol), dando **70** (27 mg, 0,05 mmol, 47%) en forma de un sólido altamente hidrosκόpico. Pf. 176-182 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ 7,79 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, ArH1" y ArH8"); 7,62 (m, 2H, ArH4" y ArH5"); 7,34 (m, 4H, ArH3" y ArH6" y ArH2" y ArH7"); 5,77 (m, 1H, H2'); 5,10 (m, 2H, H3'); 4,46 (dd, *J* = 6,0, 8,1 Hz, 1H, H2); 4,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, OCH₂-H9"); 4,32 (m, 1H, H5); 4,19 (m, 1H, H9"); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 3,20 (m, 2H, H8); 2,52
10 (m, 2H, H1'); 1,83 (m, 2H, H7); 1,68 (m, 2H, H6). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 174,4, C4; 173,2, C1; 158,4, CN₃; 158,3, 5-NCO₂; 144,2, ArC8a" y ArC9a"; 142,4, ArC4a" y ArC4b"; 134,1, C2'; 129,1, ArCH3" y ArCH6"; 128,7, ArCH2" y ArCH7"; 126,7, ArCH4" y ArCH5"; 120,9, ArCH1" y ArCH8"; 119,0, C3'; 67,9, CH₂-C9"; 55,6, C9"; 53,5, C2; 52,8, OCH₃; 48,1, C5; 42,0, C8; 36,6, C1'; 30,3, H7; 26,2, H6. Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 508 (100%) [M+]. HRMS calc. para C₃₇H₃₄N₅O₅ 508,2560, encontrado 508,2574.

Clorhidrato de (2R,5R)-2-alil-3-aza-5-(9H-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)-8-(guanidino)-4-oxooctanoato de metilo (71)

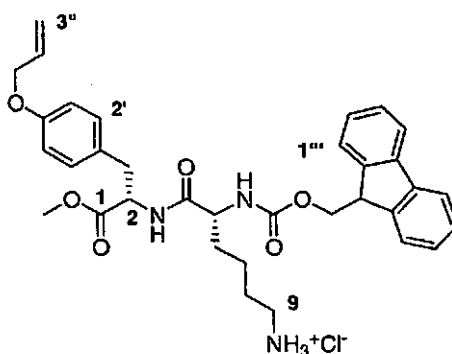
20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **39** (80 mg, 0,10 mmol) para producir **71** en forma de un sólido de color blanco altamente hidrosκόpico (45 mg, 0,083 mmol, 80%). RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ 7,61 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, ArH1" y ArH8"); 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, ArH4" y ArH5"); 7,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, ArH3" y ArH6"); 7,12 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, ArH2" y ArH7"); 5,58 (m, 1H, H2'); 4,93 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H, H3_a'); 4,87 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H, H3_b'); 4,28 (dd, *J* = 6,0, 8,0 Hz, 1H, H2); 4,20 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H, OCH₂-H9"); 4,03 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H, H5); 3,99 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H, H9"); 3,51 (s, 3H, OCH₃); 3,01 (s a, 2H, H8); 2,34
25 (m, 2H, H1' 171,64 (s a, 2H, H7); 1,47 (s a, 2H, H6). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 174,1, C4; 173,1, C1; 158,4, CN₃; 158,2, 5-NCO₂; 145,1, ArC8a" y ArC9a"; 142,4, ArC4a" y ArC4b"; 133,9, C2'; 128,6, ArCH3" y ArCH6"; 128,0, ArCH2" y ArCH7"; 126,0, ArCH4" y ArCH5"; 120,8, ArCH1" y ArCH8"; 118,8, C3'; 67,9, CH₂-C9"; 55,6, C9"; 53,6, C2; 52,7, OCH₃; 49,3, C5; 42,1, C8; 36,7, C1'; 30,4, C7; 26,2, C6. Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 508 (45%) [M+]. HRMS calc. para C₂₇H₃₄N₅O₅ 508,2560, encontrado 508,2592.

Clorhidrato de (2R,5S)-2-alil-3-aza-5-(9H-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)-8-(guanidino)-4-oxooctanoato de metilo (72)

35 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A) usando **44** (94 mg, 0,12 mmol) para producir **72** en forma de un sólido de color blanco altamente hidrosκόpico (33

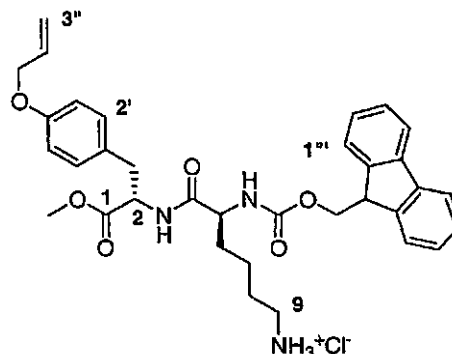
mg, 0,061 mmol, 51%). RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,79 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, ArH1" y ArH8"); 7,65 (m, 2H, ArH4" y ArH5"); 7,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, ArH3" y ArH6"); 7,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, ArH2" y ArH7"); 5,72 (m, 1H, H2'); 5,09 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H, H3_a'); 5,04 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H, H3_b'); 4,46 (dd, $J = 5,7, 8,4$ Hz, 1H, H2); 4,40 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H, OCH₂-H9"); 4,22 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H, H5); 4,16 (m, 1H, H9"); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 3,17 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, H8); 2,51 (m, 2H, H1); 1,80 (m, 2H, H7); 1,62 (m, 2H, H6). RMN ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz): δ 174,0, C4; 172,9, C1; 158,4, CN₃; 158,2, 5-NCO₂; 145,1, ArC8a" y ArC9a"; 142,4, ArC4a" y ArC4b"; 134,1, C2'; 128,7, ArCH3" y ArCH6"; 128,0, ArCH2" y ArCH7"; 126,0, ArCH4" y ArCH5"; 120,8, ArCH1" y ArCH8"; 118,9, C3'; 67,9, CH₂-C9"; 55,8, C9"; 53,4, C2; 52,8, OCH₃; 49,3, C5; 42,0, C8; 36,8, C1'; 30,5, C7; 26,3, C6. Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 508 (25%) [M^+], 179 (100%) [Alilglicinamida sódica]. HRMS calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_5$ 508,2560, encontrado 508,2555.

Clorhidrato de (2S,5R)-2-(4-aliloxibencil)-9-amino-3-aza-5-(9H-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)-4-oxononanoato de metilo (73)



El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de 61 (132 mg, 0,19 mmol) para producir 73 (92 mg, 0,15 mmol, 79%) en forma de un sólido de color blanco. Pf. 162-170 °C. RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz): δ 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, NH); 7,79 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, ArH1" y ArH8"); 7,64 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H, ArH4" y ArH5"); 7,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, ArH3" y ArH6"); 7,29 (m, 2H, ArH2" y ArH7"); 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 6,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 5,94 (m, 1H, H2"); 5,28 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H, H3_a"); 5,16 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H, H3_b"); 4,62 (dt, $J = 5,0, 8,8$ Hz, 1H, H5); 4,33 (m, 4H, H1' y OCH₂-H9"); 4,19 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H, H9"); 4,07 (dd, $J = 5,1, 8,0$ Hz, 1H, H2); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 3,11 (m, 2H, H9); 2,90 (m, 2H, ArCH₂); 1,60 (m, 4H, H6 y H7); 1,33 (m, 2H, H8). RMN ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz): δ 174,2, C4; 173,2, C1; 158,1, NCO₂; 145,1, ArC4'; 145,0, ArC8a" y ArC9a"; 142,4, ArC4a" y ArC4b"; 134,7, C2"; 131,1, ArCH2' y ArCH6'; 129,8, ArCH3" y ArCH6"; 128,7, ArCH2" y ArCH7"; 128,7, ArCH1" y ArCH8"; 128,1, ArCH4" y ArCH5"; 120,8, ArC1'; 117,3, C3'; 115,6, ArCH3' y ArCH5'; 69,6, CH₂-C9"; 68,0, C1"; 56,1, C5; 55,2, C2; 55,1, OCH₃; 52,8, C9"; 40,5, C9; 37,3, ArCH₂; 32,6, C6; 28,1, C8; 23,6, C7. Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 586,3 (100%) [M^+]. HRMS calc. para $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_6$ 586,2917, encontrado 586,2935.

Clorhidrato de (2S,5S)-2-(4-aliloxibencil)-9-amino-3-aza-5-(9H-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)-4-oxononanoato de metilo (74)

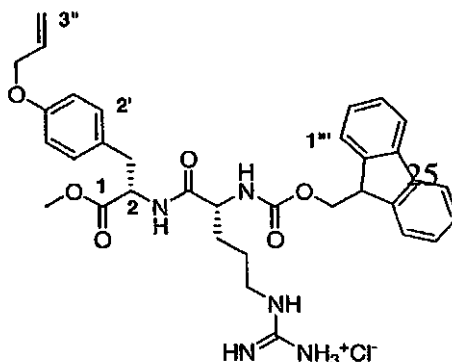


El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de 66 (73 mg, 0,106 mmol) para producir 74 (48 mg, 0,07 mmol, 68%) en forma de un sólido de color blanco. Pf. 160-168 °C. RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,79 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, ArH1" y ArH8"); 7,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, ArH4" y ArH5"); 7,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, ArH3" y ArH6"); 7,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, ArH2" y ArH7"); 7,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 6,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 5,96 (m, 1H, H2"); 5,29 (dd, $J = 1,2, 18,3$ Hz, 1H, H3_a"); 5,16 (dd, $J = 1,2, 10,5$ Hz, 1H, H3_b"); 4,63 (m, 1H, H5); 4,37 (m, 4H, H1' y OCH₂-H9"); 4,20 (m, 1H, H9"); 4,09 (m, 1H, H2); 3,67 (s, 3H, OCH₃); 3,00 (m, 2H, H9); 2,90 (m, 2H, ArCH₂); 1,65 (m, 4H, H6 y H7); 1,39 (m, 2H, H8). RMN ^{13}C (CD_3OD , 125 MHz): δ 174,4, C4; 173,3, C1; 158,1, NCO₂; 145,2, ArC4'; 145,0, ArC8a" y ArC9a"; 142,4, ArC4a"

y ArC4b^{'''}; 134,7, C2^{''}; 131,2, ArCH2['] y ArCH6[']; 129,8, ArCH3^{'''} y ArCH6^{'''}; 128,8, ArCH2^{''} y ArCH7^{'''}; 128,1, ArCH1^{'''} y ArCH8^{'''}; 126,2, ArCH4^{'''} y ArCH5^{'''}; 120,9, ArC1[']; 117,4, C3^{''}; 115,6, ArCH3['] y ArCH5[']; 69,6, CH₂-C9^{'''}; 68,0, C1^{''}; 55,9, C5; 55,2, C2; 55,1, OCH₃; 52,8, C9^{'''}; 40,4, C9; 37,3, ArCH₂; 32,4, C6; 27,9, C8; 23,6, C7. Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 586,7 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₃₄H₄₀N₃O₆ 586,2917, encontrado 586,2925.

5

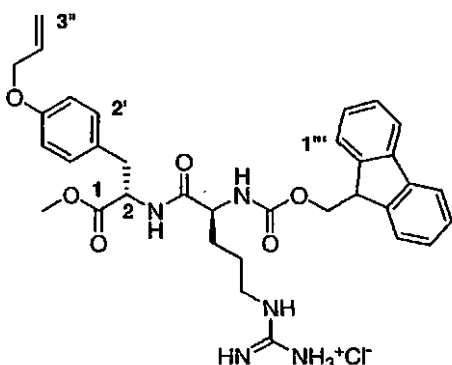
Clorhidrato de (2S,5R)-2-(4-aliloxibencil)-3-aza-5-(9H-9-fluorenilmetilcarboxamido)-8-guanidino-4-oxononanoato de metilo (75)



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **67** (62 mg, 0,068 mmol) para producir **75** (35 mg, 0,054 mmol, 79%) en forma de un sólido de color blanco. Pf. 158-162 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,78 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, ArH1^{'''} y ArH8^{'''}); 7,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, ArH4^{'''} y ArH5^{'''}); 7,38 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, ArH3^{'''} y ArH6^{'''}); 7,37 (m, 2H, ArH2^{''} y ArH7^{'''}); 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH2['] y ArH6[']); 6,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH3['] y ArH5[']); 5,92 (m, 1H, H2^{''}); 5,28 (d, *J* = 17,1, 1H, H3^{a''}); 5,16 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H, H3^{b''}); 4,61 (dd, *J* = 5,1, 9,0 Hz, 1H, H2); 4,32 (m, 4H, H1^{''} y OCH₂-H9^{'''}); 4,18 (m, 1H, H5); 4,09 (m, 1H, H9^{'''}); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 3,09 (m, 2H, H8); 2,91 (m, 2H, ArCH₂); 1,62 (m, 2H, H6); 1,51 (m, 2H, H7). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 172,0, C4; 171,8, C1 156,8, CN₃; 156,6, ArC4[']; 155,9, NCO₂; 143,8, ArC8a^{'''} y ArC9a^{'''}; 140,8, ArC4a^{'''} y ArC4b^{'''}; 135,5, C2^{''}; 130,1, ArC1[']; 129,6, ArCH4^{'''} y ArCH5^{'''}; 127,7, ArCH2^{''} y ArCH7^{'''}; 127,2, ArCH1^{'''} y ArCH8^{'''}; 125,4, ArCH3^{'''} y ArCH6^{'''}; 120,2, ArCH2['] y ArCH6[']; 117,3, C3^{''}; 114,3, ArCH3['] y ArCH5[']; 68,0, C1^{''}; 65,8, CH₂-C9^{'''}; 59,3, C9^{'''}; 54,0, C5; 52,0, OCH₃; 46,7, C2; 40,3, C8; 36,1, ArCH₂; 29,1, C6; 24,9, C7. Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 614,6 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₃₄H₄₀N₅O₆ 614,2979, encontrado 614,3007.

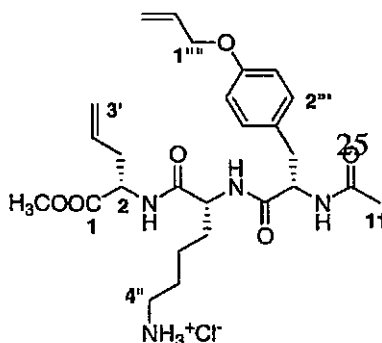
25 **Clorhidrato de (2S,5S)-2-(4-aliloxibencil)-3-aza-5-(9H-9-fluorenilmetilcarboxamido)-8-guanidino-4-oxononanoato de metilo (76)**

25

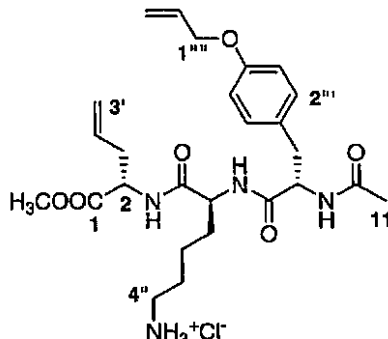


30 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **68** (93 mg, 0,10 mmol) para producir **76** (54 mg, 0,083 mmol, 83%) en forma de un sólido de color blanco. Pf. 170-175 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,90 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, ArH1^{'''} y ArH8^{'''}); 7,75 (m, 2H, ArH4^{'''} y ArH5^{'''}); 7,38 (m, 4H, ArH3^{'''}, ArH6^{'''}, ArH2^{''} y ArH7^{'''}); 7,14 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, ArH2['] y ArH6[']); 6,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, ArH3['] y ArH5[']); 5,98 (m, 1H, H2^{''}); 5,34 (d, *J* = 17,1, 1H, H3^{a''}); 5,21 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H, H3^{b''}); 4,46 (m, 2H, H2 y H5); 4,26 (m, 4H, H1^{''} y OCH₂-H9^{'''}); 4,08 (m, 1H, H9^{'''}); 3,59 (s, 3H, OCH₃); 3,12 (m, 2H, H8); 2,94 (m, 2H, ArCH₂); 1,69 (m, 2H, H6); 1,52 (m, 2H, H7). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 171,9, C4; 171,8, C1 157,0, CN₃; 156,6, ArC4[']; 155,9, NCO₂; 143,9, ArC8a^{'''} y ArC9a^{'''}; 140,7, ArC4a^{'''} y ArC4b^{'''}; 133,8, C2^{''}; 130,1, ArC1[']; 129,0, ArCH4^{'''} y ArCH5^{'''}; 127,7, ArCH2^{''} y ArCH7^{'''}; 127,1, ArCH1^{'''} y ArCH8^{'''}; 125,4, ArCH3^{'''} y ArCH6^{'''}; 120,1, ArCH2['] y ArCH6[']; 117,3, C3^{''}; 114,4, ArCH3['] y ArCH5[']; 68,1, C1^{''}; 65,7, CH₂-C9^{'''}; 59,3, C9^{'''}; 53,9, C5; 51,8, OCH₃; 46,7, C2; 40,3, C8; 35,7, ArCH₂; 29,0, C6; 25,1, C7. Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 614,8 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₃₄H₄₀N₅O₆ 614,2979, encontrado 614,2972.

40

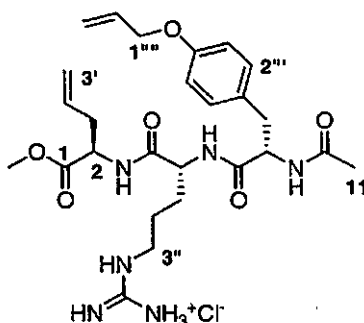
Clorhidrato de (2S,5R,8S)-2-alil-8-(4-aliloxifenil)-5-(4-aminobutil)-3,6,9-triaza-4,7,10-trioxoundecanoato de metilo (77)

5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **21** (64 mg, 0,11 mmol) para producir **77** (22 mg, 0,041 mmol, 37%) en forma de un sólido altamente hidrosκόpico de color crema. RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, ArH2'' y ArH6'''); 6,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, ArH3'' y ArH5'''); 6,05 (m, 1H, H2'''); 5,73 (m, 1H, H2'); 5,39 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H, H3'''); 5,24 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H, H3'''); 5,08 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H, H3'); 5,04 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H, H3'); 4,52 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H, H1'''); 4,44 (m, 2H, H2 y H5); 4,15 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H, H8); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 2,92 (m, 2H, H1'); 2,83 (s a, 2H, H4''); 2,54 (m, 2H, ArCH₂); 1,93 (s, 3H, H11); 1,74 (s a, 2H, H1''); 1,50 (s a, 2H, H2''); 1,00 (s a, 2H, H3''). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 174,3, C7; 173,7, C1; 173,2, C4; 173,1, C10; 158,8, ArC4''; 134,8, C2'; 134,5, C2''; 131,3, ArCH2'' y ArCH6''; 129,9, ArC1''; 118,4, C3'; 117,5, C3''; 115,8, ArCH3'' y ArCH5''; 69,8, C1''; 57,6, C5; 54,2, OCH₃; 53,8, C8; 52,7, C2; 40,3, C4'; 37,4, ArCH₂; 36,4, C1'; 31,7, C1''; 28,0, C3''; 23,5, C11; 22,4, C2''. Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 503,7 (100%) [M+]. HRMS calc. para C₂₆H₃₉N₄O₆ 503,2870, encontrado 503,2881.

Clorhidrato de (2S,5S,8S)-8-acetamido-2-alil-9-(4-aliloxifenil)-5-(4-aminobutil)-3,6-diaza-4,7-dioxononanoato de metilo (78)

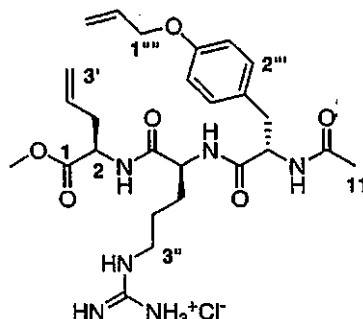
20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general (Procedimiento A), mediante desprotección de **25** (104 mg, 0,170 mmol) para producir **78** en forma de una mezcla 1:1 de epímeros (55 mg, 0,10 mmol, 60%) en forma de un sólido de color amarillo altamente hidrosκόpico. Pf. 150-154 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, ArH2'' y ArH6'''); 6,84 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H, ArH3'' y ArH5'''); 6,03 (m, 1H, H2'''); 5,76 (m, 1H, H2'); 5,37 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H, H3a'''); 5,22 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H, H3b'''); 5,10 (m, 2H, H3'); 4,53 (m, 5H, H2, H5, H8 y H1'''); 3,69/3,67 (s, 3H, OCH₃); 2,87 (m, 4H, H1' y H4''); 2,54 (m, 2H, ArCH₂); 1,93/1,91 (s, 3H, H11); 1,50 (s, 6H, H1'', H2'' y H3''). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 173,7/173,6, C7; 173,4, C1; 173,1, C4; 173,0/172,9, C10; 158,7, ArCH4''; 134,8, C2'; 134,3/134,0, C2''; 131,2/131,1, ArCH2'' y ArCH6''; 130,2/130,1, ArC1''; 118,8/118,5, C3'; 117,4/117,3, C3''; 115,7/115,6, ArCH3'' y ArCH5''; 69,8/69,7, C1''; 57,2, C5; 54,0, OCH₃; 53,8/53,7, C8; 52,8/52,7, C2; 40,6/40,5, C4'; 37,8/37,7, ArCH₂; 36,6/36,5, C1'; 31,9, C1''; 28,0, C3''; 23,4, C11; 22,5, C2''. Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 503,3 (100%) [M+]. HRMS calc. para C₂₆H₃₉N₄O₆ 503,2870, encontrado 503,2894.

Clorhidrato de (2R,5R,8S)-2-alil-8-(4-aliloxibencil)-3,6,9-triaza-5-(3-[guanidino]-4,7,10-oxoundecanoato de metilo) (79)



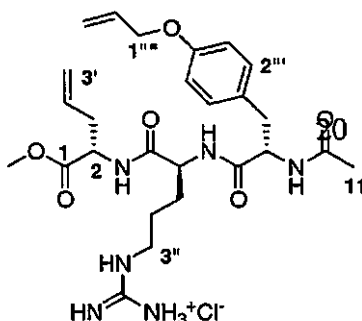
5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **41** (48 mg, 0,60 mmol) para producir **79** en forma de un sólido altamente hidroscolpico (32 mg, 0,060 mmol, 100%). RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH2''' y ArH6'''); 6,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH3''' y ArC5'''); 6,04 (m, 1H, H2'''); 5,77 (m, 1H, H2'); 5,38 (dd, *J* = 1,5, 17,4 Hz, 1H, H3_a'''); 5,23 (dd, *J* = 1,2, 10,5 Hz, 1H, H3_b'''); 5,09 (dd, *J* = 1,2, 16,8 Hz, 1H, H3_a'); 5,06 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H, H3_b'); 4,50 (m, 4H, H2''' y H2); 4,39 (dd, *J* = 5,7, 8,1 Hz, 1H, H5); 4,26 (dd, *J* = 4,5, 8,7 Hz, 1H, H8); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 3,07 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, H3''); 2,94 (m, 2H, ArCH₂); 2,54 (m, 2H, H1'); 1,95 (s, 3H, H11); 1,62 (m, 2H, H1''); 1,32 (m, 2H, H2''). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 173,7, C4; 173,6, C11; 173,4, C1; 172,9, C7; 158,8, ArC4'''; 158,4, CN₃; 134,8, C2'''; 134,3, C2'; 131,2, ArC1'''; 130,0, ArCH2''' y ArCH6'''; 118,6, C3'; 117,4, C3'''; 115,7, ArCH3''' y ArCH5'''; 69,8, C1'''; 57,2, C2; 53,8, C5; 53,8, C8; 52,8, OCH₃; 50,1, C3''; 37,7, ArCH₂; 36,5, C1'; 29,7, C2''; 22,9, C11; 22,3, C1''. Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 531,5 (80%) [M⁺]. HRMS calc. para C₂₆H₃₉N₆O₆ 531,2931, encontrado 531,2936.

Clorhidrato de (2R,5S,8S)-2-alil-8-(4-aliloxibencil)-3,6,9-triaza-5-(3-[guanidino]-4,7,10-oxoundecanoato de metilo) (80)



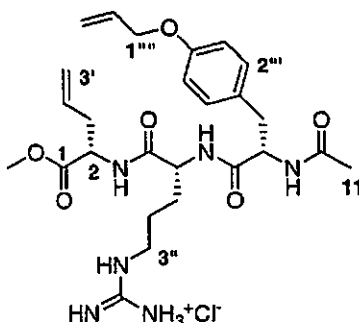
25 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **46** (87 mg, 0,11 mmol) para producir **80** en forma de un sólido altamente hidroscolpico (35 mg, 0,062 mmol, 56%). RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, ArH2''' y ArH6'''); 6,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, ArH3''' y ArH5'''); 6,04 (m, 1H, H2'''); 5,74 (m, 1H, H2'); 5,38 (dd, *J* = 1,5, 17,5 Hz, 1H, H3_a'''); 5,23 (dd, *J* = 1,0, 10,5 Hz, 1H, H3_b'''); 5,12 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H, H3_a'); 5,08 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H, H3_b'); 4,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H, H1'''); 4,43 (m, H2, H5 y H8); 3,71 (s, 3H, OCH₃); 2,97 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H3''); 2,94 (m, 2H, ArCH₂); 2,52 (m, 2H, H1'); 1,93 (s, 3H, CH₃, H11); 1,78 (m, 2H, H1''); 1,61 (m, 2H, H2''). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 173,9, C4; 173,4, C11; 173,1, C1; 172,9, C7; 158,8, ArC4'''; 158,4, CN₃; 134,8, C2'''; 134,1, C2'; 131,1, ArC1'''; 130,2, ArCH2''' y ArCH6'''; 118,9, C3'; 117,2, C3'''; 115,6, ArCH3''' y ArCH5'''; 69,7, C1'''; 56,9, C2; 53,8, C5; 53,6, C8; 52,8, OCH₃; 50,1, C3''; 37,7, ArCH₂; 36,9, C1'; 26,1, C2''; 22,5, C11; 20,7, C1''. Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 531,1 (85%) [M⁺]. HRMS calc. para C₂₆H₃₉N₆O₆ 531,2931, encontrado 531,2952.

Clorhidrato de (2S,5S,8S)-2-alil-8-(4-aliloxibencil)-3,6,9-triaza-5-(3-[guanidino]propil)-4,7,10-oxoundecanoato de metilo (81)

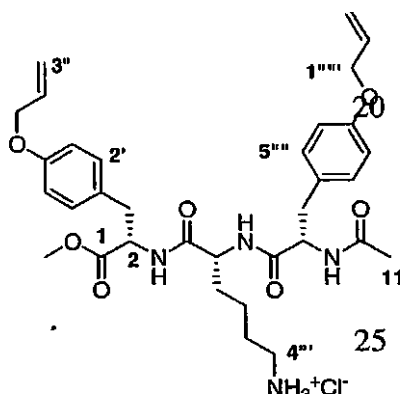


- 5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **36** (63 mg, 0,079 mmol) para producir **81** en forma de un sólido altamente hidrosκόpico (38 mg, 0,036 mmol, 85%). RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,13 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH2'' y ArH6'''); 6,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH3'' y ArH5'''); 6,03 (m, 1H, H2'''); 5,77 (m, 1H, H2''); 5,36 (dd, *J* = 1,5, 17,4 Hz, 1H, H3_a'''); 5,22 (dd, *J* = 1,5, 10,5 Hz, 1H, H3_b'''); 5,13 (d, *J* = 18,3 Hz, 1H, H3_a''); 5,08 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H, H3_b''); 4,49 (m, 3H, H1'''' y H5); 4,40 (m, 2H, H2 y H8); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 3,18 (m, 2H, H3''); 3,02 (dd, *J* = 5,7, 13,8 Hz, 1H, ArCHH); 2,82 (dd, *J* = 9,0, 14,1 Hz, 1H, ArCHH); 2,51 (m, 2H, H1'); 1,92 (s, 3H, H11); 1,83 (m, 2H, H1''); 1,64 (m, 2H, H2''). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 173,9, C4; 173,5, C11; 173,4, C1; 173,2, C7; 158,8, ArC4'''; 158,4, CN₃; 134,9, C2'''; 134,2, C2'; 131,2, ArC1'''; 130,3, ArCH2'' y ArCH6'''; 117,4, C3'; 116,2, C3'''; 115,6, ArCH3'' y ArCH5'''; 69,7, C1'''; 56,6, C2; 53,8, C5; 53,6, C8; 52,8, OCH₃; 50,1, C3''; 36,6, ArCH₂; 36,5, C1'; 30,3, C2''; 23,0, C11; 22,5, C1'. Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 531,1 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₂₆H₃₉N₆O₆ 531,2931, encontrado 531,2916.

Clorhidrato de (2S,5R,8S)-2-alil-8-(4-aliloxibencil)-3,6,9-triaza-5-(3-[guanidino]propil)-4,7,10-oxoundecanoato de metilo (82)

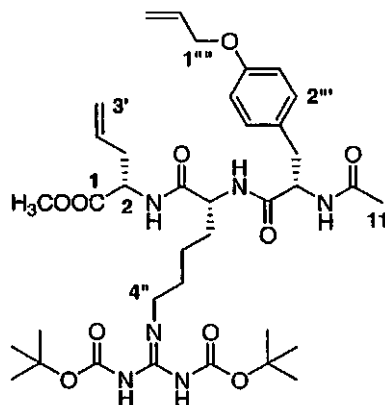


- 20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **30** (70 mg, 0,088 mmol) para producir **82** en forma de un sólido altamente hidrosκόpico (37 mg, 0,065 mmol, 74%). RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,12 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, ArH2'' y ArH6'''); 6,83 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, ArH3'' y ArC5'''); 6,01 (m, 1H, H2'''); 5,69 (m, 1H, H2''); 5,35 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, H3_a'''); 5,19 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H, H3_b'''); 5,09 (m, 2H, H3'); 4,47 (m, 2H, H2'''); 4,40 (m, 2H, H2 y H5); 4,16 (m, 1H, H8); 3,65 (s, 3H, OCH₃); 3,31 (m, 2H, H3''); 2,95 (m, 2H, ArCH₂); 2,50 (m, 2H, H1'); 1,92 (s, 3H, H11); 1,74 (m, 2H, H1''); 1,23 (m, 2H, H2''). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 174,0, C4; 173,4, C11; 172,9, C1; 169,0, C7; 158,8, ArC4'''; 158,2, CN₃; 134,7, C2'''; 134,3, C2'; 131,2, ArC1'''; 129,8, ArCH2'' y ArCH6'''; 118,4, C3'; 117,4, C3'''; 115,7, ArCH3'' y ArCH5'''; 69,8, C1'''; 57,7, C2; 54,0, C5; 53,7, C8; 52,8, OCH₃; 50,1, C3''; 37,5, ArCH₂; 36,4, C1'; 29,5, C2''; 24,0, C11; 22,3, C1'. Espectro de Masas (ES, + ve) *m/z* 531 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₂₆H₃₉N₆O₆ 531,2931, encontrado 531,2939.

Clorhidrato de (2S,5R,8S)-2,8-di(4-aliloxibencil)-5-(4-aminobutil)-3,6,9-triaza-4,7,10-trioxoundecanoato de metilo (83)

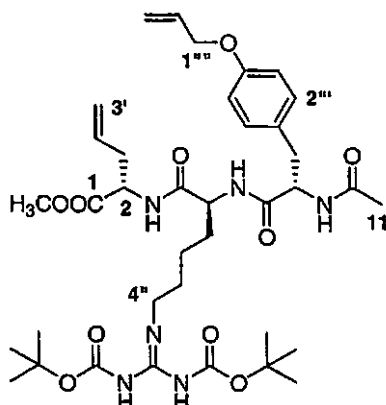
5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **63** (33 mg, 0,051 mmol) para producir **83** (18 mg, 0,028 mmol, 55%) en forma de un sólido de color amarillo. Pf. 186-190 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ 7,50 (s a, 1H, NH); 7,41 (m, 4H, ArH); 7,17 (m, 4H, ArH); 6,38 (m, 2H, H2" y H2'); 5,64 (m, 4H, H3" y H3'); 4,83 (m, 6H, H2, H8, H1" y H1'); 4,51 (m, 1H, H5); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 3,28 (m, 6H, H4"', Ar'-CH₂ y Ar''-CH₂); 2,27 (s, 3H, H11); 1,87 (m, 4H, H1" y H3"); 1,33 (m, 2H, H2"). RMN ¹³C (CD₃OD, 125 MHz): δ 173,9, C7; 173,7, C4; 173,1, C1; 172,0, C10; 158,5, ArC4'" y ArC4'; 134,7, C2" y C2'; 131,3, ArCH2' y ArCH6'; 131,1, ArCH2'" y ArCH6''; 130,0, ArC1''; 129,8, ArC1'; 117,8, C3"; 117,5, C3'; 115,8, ArCH3' y ArCH5'; 115,6, ArCH3'" y ArCH5''; 70,0, C1"; 69,8, C1'; 57,2, C2; 55,2, C5; 53,8, OCH₃; 52,4, C8; 40,7, C4''; 37,4, Ar'-CH₂; 37,1, Ar''-CH₂; 31,7, C1''; 27,9, C3''; 23,2, C11; 22,2, C2''.. Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 609,7 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₃₃H₄₅N₄O₇ 609,3288, encontrado 609,3301.

15

Clorhidrato de (2S,5R,8S)-2-alil-8-(4-aliloxibencil)-3,6,9-triaza-5-(4[*N,N*-di-*tert*-butoxicarbonil]guanidino]butil)-4,7,10-trioxoundecanoato de metilo (84)

20 A una solución de **21** (56 mg, 0,093 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (2 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 3 h. El disolvente se concentró y la sal trifluoroacetato intermedia se precipitó mediante la adición de éter dietílico y se recogió en forma de un sólido por filtración al vacío. A este sólido se le añadió *N-tert*-butoxicarboxamido(trifluorometilsulfonylimino)metilo (65 mg, 0,17 mmol), trietilamina (0,2 ml) y DCM (2 ml). La solución resultante se dejó en agitación durante 16 h en una atmósfera de N₂. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (15:1, DCM/MeOH) para producir el compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de epímeros (70 mg, 0,093 mmol, 100%) en forma de un sólido de color naranja/amarillo. Pf. 112-114 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,31 (s a, 1H, NH); 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, NH); 7,08 (m, 2H, ArH2" y ArH6''); 6,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, NH); 6,84 (m, 2H, ArH3" y ArH5''); 6,72 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, NH); 6,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, NH); 6,02 (m, 1H, H2''); 5,65 (m, 1H, H2'); 5,38 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H, H3_a''); 5,26 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H, H3_b''); 5,11 (m, 2H, H3'); 4,52 (m, 5H, H2, H5, H8 y H2''); 3,74/3,70 (s, 3H, OCH₃); 3,32 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H, H4''); 2,95 (m, 2H, ArCH₂); 2,50 (m, 2H, H1'); 1,97./1,96 (s, 3H, H11); 1,37 (m, 6H, H1", H2" y H3"); 1,49 (s, 18H, 2 x C(CH₃)₃). Espectro de Masas (ES, + ve) m/z 745,4 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₃₇H₅₇N₆O₁₀ 745,4136, encontrado 745,4138.

35

(2S,5S,8S)-2-Alil-8-(4-aliloxibencil)-3,6,9-triaza-5-(4-[[N,N-di-*tert*-butoxicarbonil]guanidino]butil)-4,7,10-trioxoundecanoato de metilo (85)

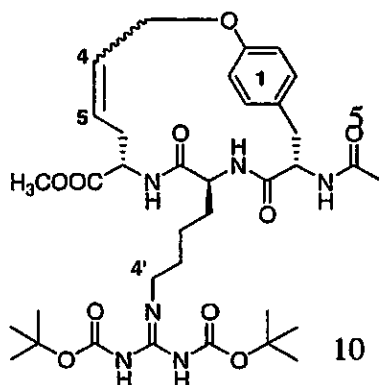
5

A una solución de **25** (41 mg, 0,081 mmol) en DCM (2 ml) se le añadieron *N-tert*-butoxicarboxamido (trifluorometilsulfonylimino)metilpropanamida (35 mg, 0,089 mmol) y trietilamina (0,1 ml). La solución resultante se dejó en agitación durante 16 h en una atmósfera de N₂. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (15:1, DCM/MeOH) para producir el compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de epímeros (45 mg, 0,060 mmol, 74%) en forma de un sólido de color naranja/amarillo. P.f. 114-118 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,26 (s a, 1H, NH); 7,08 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH^{2'''} y ArH^{6'''}); 6,97 (m, 1H, NH); 6,83 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH^{3'''} y ArH^{5'''}); 6,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, NH); 6,57 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H, NH); 6,03 (m, 1H, H^{2'''}); 5,66 (m, 1H, H^{2'}); 5,39 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H, H^{3_a'''}); 5,26 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H, H^{3_b'''}); 5,10 (m, 2H, H^{3'}); 4,51 (m, 5H, H², H⁵, H⁸ y H^{10'''}); 3,74/3,71 (s, 3H, OCH₃); 3,33 (s a, 2H, H^{4''}); 2,96 (m, 2H, H^{1'}); 2,52 (m, 2H, ArCH₂); 1,97 (s, 3H, H¹¹); 1,47 (m, 6H, H^{1''}, H^{2''} y H^{3''}); 1,49 (s, 18H, C(CH₃)₃). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 745,2 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₃₇H₅₇N₆O₁₀ 745,4136, encontrado 745,4105.

15

(7S,10S,13S,4E/Z)-13-Acetamido-8,11-diaza-10-(4-[[N,N-di-*tert*-butoxicarbonil]guanidino]butil)-7-metoxi-carbonil-2-oxa-9,12-dioxo-1(1,4)fenilenacilclotetradecafano-4-eno (86)

20

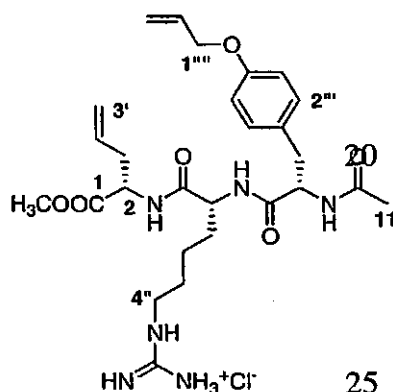


25

30

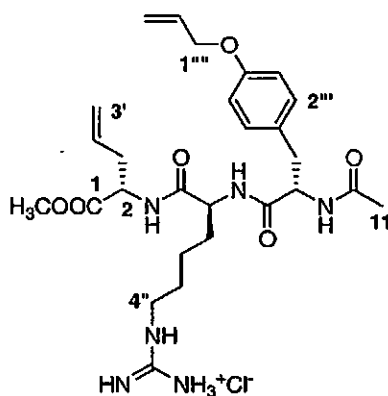
A una solución de **26** (75 mg, 0,15 mmol) en DCM (2 ml) se le añadieron *N-tert*-butoxicarboxamido(trifluorometilsulfonylimino)metilpropanamida (115 mg, 0,29 mmol), trietilamina (0,1 ml) y DCM (2 ml). La solución resultante se dejó en agitación durante 16 h en una atmósfera de N₂. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (15:1, DCM/MeOH) para producir **86** en forma de una mezcla 1:1 de epímeros (96 mg, 0,13 mmol, 87%) en forma de un sólido de color naranja/amarillo. P.f. 104-102 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,26 (m, 1H, NH); 6,89 (m, 4H, ArH); 5,63 (m, 2H, H⁴ y H⁵); 4,65 (m, 5H, H², H⁷, H¹⁰ y H¹³); 3,79/3,78 (s, 3H, OCH₃); 3,30 (m, 2H, H^{4'}); 2,92 (m, 2H, H⁶); 2,67 (m, 2H, H¹⁴); 2,09/2,07 (s, 3H, NCOCH₃); 1,55 (m, 6H, H^{1'}, H^{2'} y H^{3'}); 1,49/1,48 (s, 18H, C(CH₃)₃). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 717,4 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₃₅H₅₃N₆O₁₀ 717,3823, encontrado 717,3806.

Clorhidrato de (2S,5R,8S)-2-alil-9-(4-aliloxibencil)-5-(4-[guanidino]butil)-3,6,9-triaza-4,7,10-trioxoundecanoato de metilo (87)



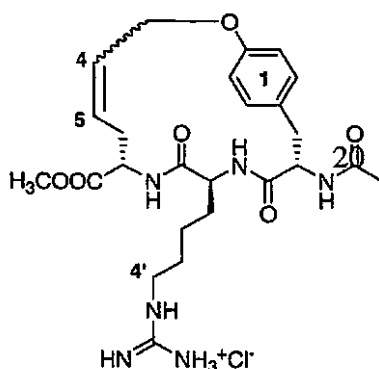
5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **84** (71 mg, 0,095 mmol) para producir **87** (43 mg, 0,074 mmol, 78%) en forma de un sólido hidrosκόpico de color amarillo. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,20 (m, 2H, NH x 2); 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH2''' y ArH6'''); 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH3''' y ArH5'''); 6,03 (m, 1H, H2'''); 5,73 (m, 1H, H2'); 5,39 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H, H3a'''); 5,24 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H, H3b'''); 5,12 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, H3a'); 5,05 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H, H3b'); 4,45 (m, 4H, H2, H5 y H1'''); 4,17 (dd, *J* = 4,0, 8,7 Hz, 1H, H8); 3,72 (s, 3H, OCH₃); 2,99 (m, 4H, H1' y H4''); 2,53 (m, 2H, ArCH₂); 1,94 (s, 3H, H11); 1,59 (m, 4H, H2'' y H3''); 1,00 (m, 2H, H1''). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 174,3, C4; 174,0, C11; 173,3, C1; 173,2, C7; 159,0, ArC4'''; 158,5, CN₃; 134,9, C2'''; 134,5, C2'; 131,4, ArC1'''; 130,4, ArCH2'''' y ArCH6''''; 118,6, C3'; 117,5, C3'''; 115,9, ArCH3''' y ArCH5'''; 69,8, C1'''; 57,5, C2; 54,3, C5; 53,8, C8; 52,7, OCH₃; 42,1, C4''; 37,5, ArCH₂; 36,4, C1'; 31,9, C2''; 29,2, C3''; 23,6, C11; 22,4, C1''. Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 545,4 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₂₇H₄₁N₆O₆ 545,3088, encontrado 545,3073.

Clorhidrato de (2S,5S,8S)-2-alil-9-(4-aliloxifenil)-5-(4-[guanidino]butil)-3,6,9-triaza-4,7,10-trioxoundecanoato de metilo (88)



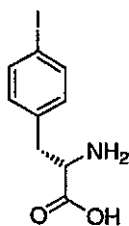
25 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **85** (40 mg, 0,054 mmol) para producir **88** (11 mg, 0,019 mmol, 35%) en forma de un sólido muy hidrosκόpico de color amarillo. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,10 (s a, 2H, ArH2''' y ArH6'''); 6,79 (s a, 2H, ArH3''' y ArH5'''); 6,00 (m, 1H, H2'''); 5,72 (m, 1H, H2'); 5,16 (m, 4H, H3''' y H3'); 4,40 (m, 5H, H2, H5, H8 y H1'''); 3,65 (s, 3H, OCH₃); 3,00 (m, 4H, H1' y H4''); 2,49 (s a, 2H, ArCH₂); 1,87 (s, 3H, H11); 1,36 (m, 6H, H1'', H2'' y H3''). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 174,2, C4; 174,1, C11; 173,6, C1; 173,2, C7; 159,4, ArC4'''; 158,4, CN₃; 134,6, C2'''; 134,2, C2'; 131,2, ArC1'''; 130,3, ArCH2'''' y ArCH6''''; 119,6, C3'; 118,2, C3'''; 116,3, ArCH3''' y ArCH5'''; 70,0, C1'''; 57,4, C2; 54,4, C5; 53,9, C8; 52,4, OCH₃; 42,2, C4''; 37,6, ArCH₂; 36,6, C1'; 32,5, C2''; 29,5, C3''; 23,6, C11; 22,8, C1''. Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 545,3 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₂₇H₄₁N₆O₆ 545,3088, encontrado 545,3066.

Clorhidrato de (7S,10S,13S,4E/Z)-13-acetamido-10-(4-[guanidino]butil)-8,11-diaza-7-metoxicarbonil-2-oxa-9,12-dioxo-1(1,4)fenilenaciclodecario-4-eno (89)



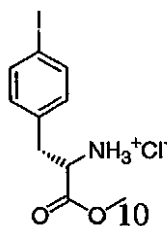
5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **86** (86 mg, 0,12 mmol) para producir **89** (50 mg, 0,097 mmol, 81%) en forma de un sólido muy hidróscopico de color amarillo. RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ 10,3 (s a, 1H, NH); .42 (m, 2H, ArH); 7,08 (m, 2H, ArH); 5,97 (m, 2H, H4 y H5); 4,80 (m, 5H, H2, H7, H10 y H13); 3,65 (s, 3H, OCH₃); 3,32 (m, 2H, H4'); 3,09 (m, 2H, H6); 2,42 (m, 2H, H14); 2,10 (s, 3H, NCOCH₃); 2,04 (m, 2H, H3'); 1,86 (m, 2H, H1'); 1,50 (m, 2H, H2'). RMN ¹³C (CD₃OD, 125 MHz): δ 173,3/173,2, C9; 172,7/173,6, 7-CO; 172,5, 13-NCO; 169,4, C12; 158,5/158,4, 1-ArC1; 131,4/131,3, 1-ArCH2 y 1-ArCH6; 131,0, C4; 129,3, C5; 129,0, 1-ArC4; 116,5, 1-ArCH3 y 1-ArCH5; 67,0, C3; 58,2, C7; 57,5, C13; 57,4, C10; 53,9, OCH₃; 42,1, C4'; 33,9, C14; 29,0, C6; 23,5, C3'; 22,7, C1'; 22,5, NCOCH₃; 22,5, C2'. Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 517,4 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₂₅H₃₇N₆O₆ 517,2775, encontrado 517,2765.

Ácido (S)-2-amino-3-(4-yodofenil)propanoico (92)



20 A una solución del ácido (S)-2-amino-3-fenilpropanoico **91** (4,01 g, 24,3 mmol) en ácido acético (22 ml) se le añadieron ácido sulfúrico (2,9 ml, 5,14 mmol), yodo (2,47 g, 4,7 mmol) y yodato sódico (1,02 g, 5,14 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C y se dejó en agitación a esta temperatura durante 16 h antes de que se añadiera una porción adicional de yodato sódico (1,02 g, 5,14 mmol). La reacción se dejó durante 2 h más antes de que se concentrara, se disolviera en metanol (20 ml) y se tratara con NaOH (60 ml). La mezcla se dejó para precipitar de la solución básica durante una noche y el sólido resultante se filtró por filtración al vacío para producir el compuesto del título (7,07 g, 24,3 mmol, 100%) en forma de un sólido de color rosa, que tenía unos datos espectrales de acuerdo con los indicados." [α]_D²¹ -10,6 (c. 0,3, HCl). P.f. 258-260 °C (bibl. 261-262 °C)⁹³ RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 4,26 (dd, J = 6,3, 7,2 Hz, H2); 3,26 (dd, J = 5,4, 14,1 Hz, 1H, H3_a); 3,04 (dd, J = 7,2, 14,4 Hz, 1H, H3_b). Espectro de Masas (CI, +ve) m/z 279 (100%), 292 (70%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₉H₁₁INO₂ 291,9834 encontrado 291,9568.

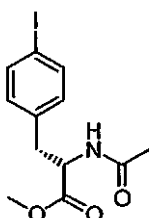
Clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(4-yodofenil)propanoato de metilo (93)



35 A una solución de **92** (2,00 g, 6,87 mmol) en MeOH (10 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de tionilo (2 ml) y la solución resultante se dejó en agitación durante 16 h mientras se equilibraba a TA. La reacción se evaporó a sequedad al

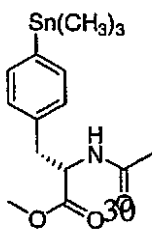
vacío para producir el compuesto del título (2,25 g, 6,80 mmol, 99%) en forma de un sólido de color blanco, que tenía unos datos espectrales de acuerdo con los indicados. $^{93}\text{[}\alpha\text{]}_{\text{D}}^{21} -9,3$ (c. 0,15, HCl). P.f. 195-198 °C (bibl. 199,5-200,5 °C) $^{93}\text{RMN } ^1\text{H}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 4,33 (dd, $J = 6,3, 6,9$ Hz, 1H, H2); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 3,23 (dd, $J = 6,6, 14,4$ Hz, 1H, H3_a); 3,15 (dd, $J = 7,2, 14,4$ Hz, 1H, H3_b). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 306 (100%) [M^+]. HRMS calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{INO}_2$ 305,9986 encontrado 305,9980.

(2S)-2-Acetamido-3-(4-yodofenil)propanoato de metilo (94)



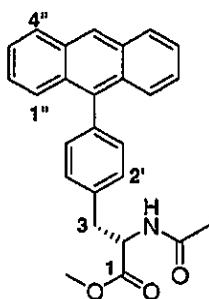
A una solución de **93** (2,25 g, 6,80 mmol) en HCl al 10% (10 ml) a 0 °C se le añadió acetato sódico 4 M (115 ml) y la reacción resultante se dejó en agitación mientras se equilibraba a 0 °C. Se añadió anhídrido acético (50 ml) y se dejó que la reacción se desarrollara con agitación vigorosa. Después de 1 h, el producto se recogió por filtración al vacío, se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y se lavó con bicarbonato sódico 2 M (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó y se evaporó para producir el compuesto del título (1,31 g, 3,79 mmol, 56%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 118-120 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +93,8$ (c. 0,1, CHCl_3). $\text{RMN } ^1\text{H}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 6,84 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 5,92 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H, NH); 4,87 (m, 1H, H2); 3,73 (s, 3H, OCH_3); 3,11 (dd, $J = 6,0, 13,8$ Hz, 1H, H3_a); 3,03 (dd, $J = 5,4, 13,8$ Hz, 1H, H3_b); 1,99 (s, 3H, NCOCH_3). Espectro de Masas (CI, +ve) m/z 348 (100%) [MH^+]. HRMS calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{I}$ 348,0097, encontrado 348,0104.

(2S)-2-Acetamido-3-(4-trimetilestanilfenil)propanoato de metilo (95)



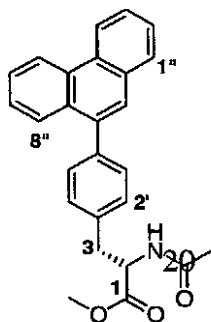
Una solución de **94** (590 mg, 1,7 mmol), hexametildiestannano (781 mg, 2,38 mmol), acetato de paladio (20 mg, 0,085 mmol) y trifetilfosfina (45 mg, 0,17 mmol) en tolueno (7 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno durante 15 minutos y después se calentó a 100 °C durante 30 min en una atmósfera de N_2 . La mezcla de color pardo se filtró a través de un lecho corto de sílice, se diluyó con éter dietílico (40 ml) y se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se secó y se evaporó para producir el compuesto del título (497 mg, 1,29 mmol, 76%) en forma de un aceite transparente. $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +13,7$ (c. 0,3, CHCl_3). $\text{RMN } ^1\text{H}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,41 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 7,07 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 6,25 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, NH); 4,87 (m, 1H, H2); 3,72 (s, 3H, OCH_3); 3,12 (dd, $J = 5,7, 14,1$ Hz, 1H, H3_a); 3,04 (dd, $J = 6,0, 13,9$ Hz, 1H, H3_b); 1,98 (s, 3H, NCOCH_3); 0,27 (t, $J = 27,6$ Hz, 9H, $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$). Espectro de Masas (CI, +ve) m/z 386 (50%) [MH^+], 382 (10%) [MH^+] (Sn 112), 85 (100%). HRMS calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{Sn}$ (Sn 112) 382,075357 encontrado 382,075603.

(2S)-2-Acetamido-3-(4-[9-antraceni]fenil)-propanoato de metilo (96)



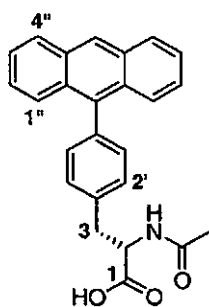
Una solución de **95** (192 mg, 0,50 mmol), 9-bromoantraceno (141 mg, 0,55 mmol), acetato de paladio (6 mg, 0,025 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (15 mg, 0,05 mmol) en DMF (2 ml) se lavó abundantemente con N₂ durante 15 min y después se calentó a 70 °C y se dejó en agitación durante 16 h. La reacción se diluyó con éter dietílico (20 ml) y se lavó con agua (5 x 20 ml), se secó y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 15%/hexano y después MeOH al 5%/DCM) para producir el compuesto del título (133 mg, 0,33 mmol, 67%) en forma de un aceite de color naranja. [α]_D²⁷ + 66,9 (c. 0,1, CHCl₃). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,48 (s, 1H, ArH10"); 8,03 (dd, *J* = 0,9, 8,7 Hz, 2H, ArH3" y ArH6"); 7,63 (dd, *J* = 0,6, 9,0 Hz, 2H, ArH8" y ArH11"); 7,45 (m, 2H, ArH4" y ArH5"); 7,36 (m, 6H, ArH2" y ArH7", 4 x ArH'); 5,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, NH); 5,04 (m, 1H, H2); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 3,32 (dd, *J* = 5,7, 13,8 Hz, 1H, H3_a); 3,25 (dd, *J* = 6,3, 13,8 Hz, 1H, H3_b); 2,08 (s, 3H, COCH₃). Espectro de Masas (CI, +ve) m/z 398 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₂₆H₂₃NO₃ 397,1678, encontrado 397,1675.

(2S)-2-Acetamido-3-(4-[9-fenantrenil]fenil)propanoato de metilo (98)

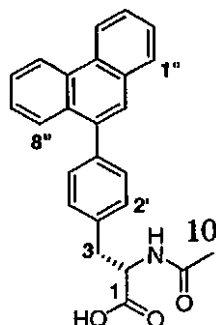


Una solución de **95** (259 mg, 0,67 mmol), 9-bromofenantreno (190 mg, 0,74 mmol), acetato de paladio (8 mg, 0,034 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (20 mg, 0,067 mmol) en DMF (2 ml) se lavó abundantemente con N₂ durante 15 min y después se calentó a 70 °C y se dejó en agitación durante 16 h. La reacción se diluyó con éter dietílico (20 ml) y se lavó con agua (5 x 20 ml), se secó y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 15%/hexano y después MeOH al 5%/DCM) para producir el compuesto del título (157 mg, 0,40 mmol, 59%) en forma de un aceite transparente. [α]_D²⁷ + 94,6 (c. 0,1, CHCl₃). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,77 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, ArH4"); 8,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, ArH3"); 7,89 (m, 2H, ArH1" y ArH10"); 7,61 (m, 5H, ArH7", ArH6", ArH5", ArH2" y ArH1"); 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 7,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 6,25 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, NH); 5,00 (m, 1H, H2); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 3,30 (dd, *J* = 5,7, 13,8 Hz, 1H, H3_a); 3,20 (dd, *J* = 6,0, 13,8 Hz, 1H, H3_b); 2,05 (s, 3H, COCH₃). Espectro de Masas (CI, +ve) m/z 398 (100%) [MH⁺]. HRMS (EI) calc. para C₂₆H₂₃NO₃ 397,1678, encontrado 397,1680.

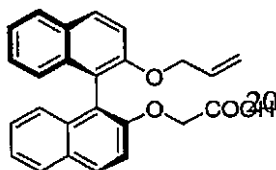
Ácido (2S)-2-acetamido-3-(4-[9-antraceniil]fenil)propanoico (97)



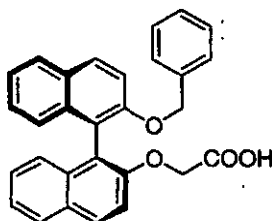
A una solución de **96** (80 mg, 0,20 mmol) en THF/agua, 2:1 (3 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (17 mg, 0,40 mmol) y la suspensión resultante se dejó en agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y el THF se retiró por evaporación. La capa acuosa se lavó con DCM (40 ml) para retirar el material de partida que no había reaccionado. La fase acuosa se acidificó con HCl al 10% y el precipitado resultante se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron para producir el compuesto del título (69 mg, 0,18 mmol, 90%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 76 °C. [α]_D²⁰ +29,7 (c. 0,1, EtOH). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,47 (s, 1H, ArH10"); 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH3" y ArH6"); 7,59 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH8" y ArH11"); 7,45 (m, 2H, ArH4" y ArH5"); 7,35 (m, 6H, ArH2" y ArH7", 4 x ArH'); 6,27 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H, NH); 5,00 (m, 1H, H2); 3,39 (dd, *J* = 4,8, 12,9 Hz, 1H, H3_a); 3,26 (dd, *J* = 6,3, 14,4 Hz, 1H, H3_b); 2,07 (s, 3H, COCH₃). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 383 (70%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₂₅H₂₂NO₃ 384,1600, encontrado 384,1610.

Ácido (2S)-2-acetamido-3-(4-[9-fenantrenil]fenil)propanoico (99)

5 A una solución de **98** (124 mg, 0,31 mmol) en THF/agua, 2:1 (9 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (26 mg, 0,62 mmol) y la suspensión resultante se dejó en agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y el THF se retiró por evaporación. La capa acuosa se lavó con DCM (40 ml) para retirar el material de partida que no había reaccionado. La fase acuosa se acidificó con HCl al 10% y el precipitado resultante se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron para producir el compuesto del título (65 mg, 0,17 mmol, 55%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 128-132 °C. $[\alpha]_D^{20} +36,8$ (c. 0,1, EtOH). RMN ^1H (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, ArH4''); 8,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, ArH3''); 7,79 (s, 1H, ArH1''); 7,76 (s, 1H, ArH10''); 7,51 (m, 5H, ArH7'', ArH6'', ArH5'', ArH2'' y ArH1''); 7,32 (m, 2H, Ar'H); 4,76 (dd, $J = 5,1, 9,0$ Hz, 1H, H2); 3,29 (dd, $J = 4,8, 13,5$ Hz, 1H, H3_a); 3,03 (dd, $J = 8,7, 13,5$ Hz, 1H, H3_b); 1,95 (s, 3H, COCH₃). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 384 (50%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₂₅H₂₂NO₃ 384,1600, encontrado 384,1628.

Ácido (2'-aliloxi-[1,1']-(S)-binaftalen-2-iloxi)-acético (101)

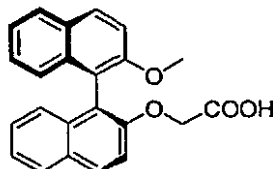
20 A una solución de 1,1'-(S)-binaftol (1,00 g, 3,50 mmol) y K₂CO₃ (600 mg, 4,35 mmol) en acetona (12 ml) se le añadió gota a gota bromuro de alilo (0,26 ml, 3,68 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo con agitación durante 16 h antes de que se filtrara, se concentrara y se disolviera en MeOH anhidro (40 ml). A esta solución se le añadieron K₂CO₃ (2,4 g, 17,4 mmol) y ácido bromoacético (1,21 g, 8,75 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 3 h más antes de la evaporación a sequedad y la disolución en agua (50 ml). Después, la capa acuosa se lavó con éter dietílico (3 x 30 ml) antes de la acidificación con HCl 3 M. La solución acidificada se extrajo con DCM y se secó antes de evaporarse a sequedad para producir el compuesto del título (825 mg, 2,15 mmol, 61%) en forma de un aceite viscoso de color amarillo. RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,96 (m, 2H, ArH); 7,86 (m, 2H, ArH); 7,26 (m, 8H, ArH); 5,66 (m, 1H, H2''); 4,94 (m, 2H, H3''); 4,61 (ABC, $J = 16,8$ Hz, 2H, CH₂-COOH); 4,48 (m, 2H, H1''). Espectro de Masas (CI, +ve) m/z 339 (40%) [-COOH], 385 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₂₅H₂₁O₄ 385,143984, encontrado 385,142526.

Ácido (2'-benciloxi-[1,1']-(S)-binaftalen-2-iloxi)-acético (102)

35 A una solución de 1,1'-(S)-binaftol (500 mg, 1,75 mmol) y K₂CO₃ (300 mg, 2,18 mmol) en acetona (6 ml) se le añadió gota a gota bromuro de bencilo (0,21 ml, 1,75 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo con agitación durante 16 h antes de que se filtrara, se concentrara y se disolviera en MeOH anhidro (5 ml). A esta solución se le añadieron K₂CO₃ (2,4 g, 17,4 mmol) y ácido bromoacético (740 g, 5,25 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 3 h más antes de la evaporación a sequedad y la disolución en agua (50 ml). Después, la capa acuosa se lavó con éter dietílico (3 x 30 ml) antes de la acidificación con HCl 3 M. La solución acidificada se extrajo con DCM y se secó antes de evaporarse a sequedad para producir el compuesto del título (218 mg, 0,50 mmol, 29%) en forma de un aceite

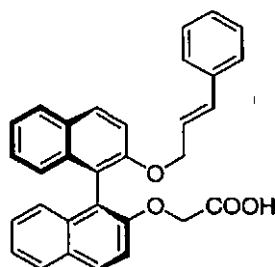
viscoso de color amarillo. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10,30 (s a, 1H, COOH); 7,85 (m, 4H, ArH); 7,16 (m, 13H, ArH); 4,99 (ABc, $J = 12,6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-COOH}$); 4,48 (ABc, $J = 17,1$ Hz, 2H, H1"). Espectro de Masas (CI, +ve) m/z 435 (100%) [MH^+]. HRMS calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{O}_4$ 435,159634, encontrado 435,158151.

5 **Ácido (2'-metiloxi-[1,1']-(S)-binaftalen-2-iloxi)-acético (103)**



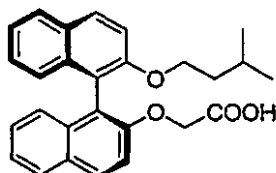
10 A una solución de 1,1'-(S)-binaftol (500 mg, 1,75 mmol) y K_2CO_3 (300 mg, 2,18 mmol) en acetona (6 ml) se le añadió gota a gota yoduro de metilo (0,11 ml, 1,75 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo con agitación durante 16 h antes de que se filtrara, se concentrara y se disolviera en MeOH anhidro (5 ml). A esta solución se le añadieron K_2CO_3 (2,4 g, 17,4 mmol) y ácido bromoacético (740 g, 5,25 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 3 h más antes de la evaporación a sequedad y la disolución en agua (50 ml). Después, la capa acuosa se lavó con éter dietílico (3 x 30 ml) antes de la acidificación con HCl 3 M. La solución acidificada se extrajo con DCM y se secó antes de evaporarse a sequedad para producir el compuesto del título (236 mg, 0,66 mmol, 38%) en forma de un aceite viscoso de color amarillo. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10,22, COOH; 7,84 (m, 4H, ArH); 7,22 (m, 8H, ArH); 4,49 (ABc, $J = 16,8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-COOH}$); 3,65 (s, 3H, OCH_3). Espectro de Masas (CI, +ve) m/z 359 (100%) [MH^+]. HRMS (EI) calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_4$ 358,120509, encontrado 358,120418.

20 **Ácido (2'-(3-fenilaliloxi)-[1,1']-(S)-binaftalen-2-iloxi)-acético (104)**



25 A una solución de 1,1'-(S)-binaftol (500 mg, 1,75 mmol) y K_2CO_3 (300 mg, 2,18 mmol) en acetona (6 ml) se le añadió gota a gota bromuro de cinnamilo (362 mg, 1,84 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo con agitación durante 16 h antes de que se filtrara, se concentrara y se disolviera en MeOH anhidro (5 ml). A esta solución se le añadieron K_2CO_3 (2,4 g, 17,4 mmol) y ácido bromoacético (740 g, 5,25 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 3 h más antes de la evaporación a sequedad y la disolución en agua (50 ml). Después, la capa acuosa se lavó con éter dietílico (3 x 30 ml) antes de la acidificación con HCl 3 M. La solución acidificada se extrajo con DCM, se secó y después se evaporó a sequedad para producir el compuesto del título (544 mg, 1,18 mmol, 67%) en forma de un aceite viscoso de color amarillo. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10,20, COOH; 7,84 (m, 4H, ArH); 7,29 (m, 4H, ArH); 7,09 (m, 8H, ArH); 6,12 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H, H3"); 5,90 (dt, $J = 5,7, 15,9$ Hz, 1H, H2"); 5,58 (m, 2H, H1"); 4,49 (ABc, $J = 16,8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-COOH}$). Espectro de Masas (CI, +ve) m/z 117 (100%), 461 (50%) [MH^+]. HRMS calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{O}_4$ 460,167460, encontrado 460,167568.

35 **Ácido [2'-(3-metilbutoxi)-[1,1']-(S)-binaftalen-2-iloxi)-acético (105)**

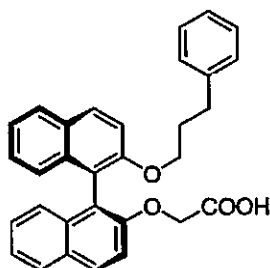


40 A una solución de 1,1'-(S)-binaftol (500 mg, 1,75 mmol) y K_2CO_3 (300 mg, 2,18 mmol) en acetona (6 ml) se le añadió gota a gota 1-bromo-3-metilbutano (0,22 ml, 1,75 mmol). La mezcla resultante calentó a reflujo con agitación durante 16 h antes de que se filtrara, se concentrara y se disolviera en MeOH anhidro (5 ml). A esta solución se le añadieron K_2CO_3 (2,4 g, 17,4 mmol) y ácido bromoacético (740 g, 5,25 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 3 h más antes de la evaporación a sequedad y la disolución en agua (50 ml). Después, la capa acuosa se lavó con éter dietílico (3 x 30 ml) antes de la acidificación con HCl 3 M. La solución acidificada se extrajo con DCM y se secó antes de evaporarse a sequedad para producir el compuesto del título (604 mg, 1,46 mmol, 83%) en forma de un aceite

viscoso de color amarillo. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,93, COOH; 7,95 (m, 4H, ArH); 7,40 (m, 8H, ArH); 4,65 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-COOH}$); 4,09 (m, 2H, H1"); 1,38 (m, 2H, H2"); 1,26 (m, 1H, H3"); 0,71 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H4a"); 0,61 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H4b"). Espectro de Masas (CI, +ve) m/z 415 (100%) [MH^+]. HRMS calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{O}_4$ 415,1090, encontrado 415,1913.

5

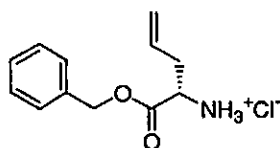
Ácido (2'-(3-fenilpropiloxi)-[1,1']-(S)-binaftalen-2-iloxi)-acético (107)



10 A una solución de **104** (213 mg, 0,46 mmol) en THF (15 ml) se le añadió paladio sobre carbono activado (al 5% en mol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 16 h en una atmósfera de hidrógeno (globo) antes de que se filtrara y se evaporara a sequedad para producir el compuesto del título (188 mg, 0,4 mmol, 87%) en forma de un aceite viscoso de color amarillo. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,97 (m, 4H, ArH); 7,24 (m, 11H, ArH); 6,68 (m, 2H, ArH); 4,65 (ABc, $J = 16,8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-COOH}$); 3,96 (m, 2H, H1"); 2,09 (m, 2H, H3"); 1,69 (m, 2H, H2"). Espectro de Masas (CI, +ve) m/z 463 (100%) [MH^+]. HRMS calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{O}_4$ 463,1909, encontrado 463,1915.

15

Clorhidrato de (2S)-2-Amino-4-pentenoato de bencilo (108)



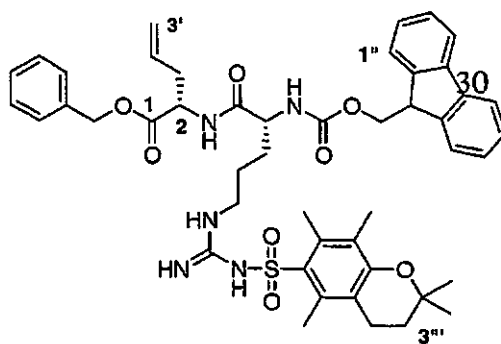
20

A una solución de ácido (2S)-2-amino-4-pentenoico **17** (225 mg, 1,96 mmol) en alcohol bencilico (5 ml) se le añadió cloruro de tionilo (2 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 16 h antes de la adición de éter dietílico (30 ml) y la extracción con agua (3 x 30 ml). La capa acuosa se concentró, se diluyó con bicarbonato sódico 2 M (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron, se acidificaron con HCl 1 M/éter dietílico (2 ml) y se evaporaron. El producto en bruto se disolvió en un volumen mínimo de MeOH y se precipitó con éter dietílico para producir el compuesto del título (322 mg, 1,34 mmol, 68%) en forma de un sólido de color blanco. $[\alpha]_D^{20} - 40,6$ (c. 0,1, H_2O). P.f. 186-191 °C. RMN ^1H (D_2O , 300 MHz): δ 7,28 (m, 5H, ArH); 5,51 (m, 1H, H4); 5,11 (m, 4H, H5 y ArCH_2); 4,08 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H, H2); 2,55 (m, 2H, H3). Espectro de Masas (CI, +ve) m/z 205 (25%) [MH^+]. HRMS calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 206,1181, encontrado 206,1169.

25

30

(2S,5R)-2-Alil-3-aza-5-(9H-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)-4-oxo-8-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonil)guanidino]octanoato de bencilo (109)



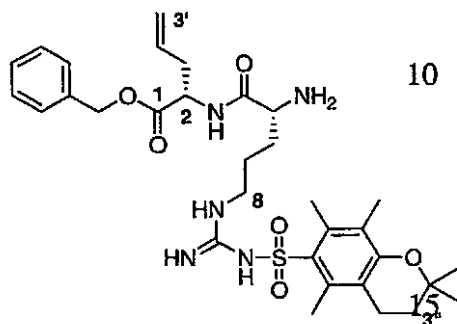
35

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento de péptidos (Procedimiento B), a partir de **108** (155 mg, 0,65 mmol) y ácido (2R)-2-(9H-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)-8-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenil-sulfonil)guanidina]pentanoico (431 mg, 0,65 mmol) para proporcionar **109** (280 mg, 0,33 mmol, 51%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 78-74 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,69 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, ArH1" y ArH8"); 7,51 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, ArH4" y ArH5"); 7,28 (m, 9H, ArH); 6,33 (m, 3H, NH); 5,68 (m, 1H, H2"); 5,61

40

(m, 1H, NH); 4,99 (m, 4H, ArCH₂ y H3'); 4,58 (m, 1H, H2); 4,24 (m, 3H, OCH₂-H9" y H5); 4,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, H9"); 3,20 (m, 2H, H8); 2,57 (s, 3H, 7"-CH₃); 2,54 (s, 3H, 5"-CH₃); 2,52 (m, 4H, H3" y H1'); 2,05 (s, 3H, 8"-CH₃); 1,85 (m, 2H, H6); 1,69 (t, *J* = 6,3 Hz, H4"); 1,58 (m, 2H, H7); 1,22 (s, 6H, 2 x 2"-CH₃). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 850 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₄₇H₅₆N₅O₈S 850,3850, encontrado 850,3855.

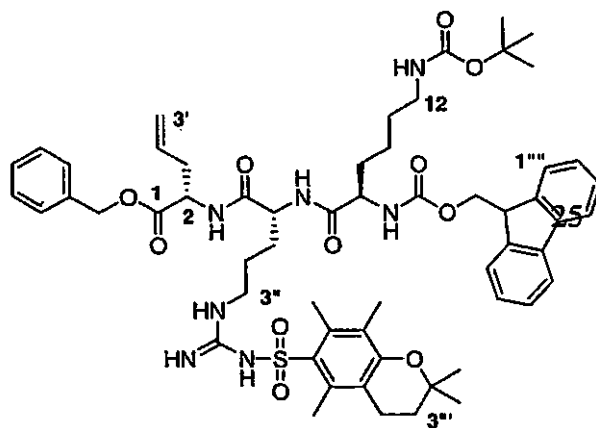
5 **(2*S*,5*R*)-2-Alil-5-amino-3-aza-8-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2*H*-6-cromenilsulfonamido)guanidino]-4-oxooctanoato de bencilo (110)**



10

10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Fmoc (Procedimiento C), a partir de **109** (278 mg, 0,33 mmol) para producir **110** (144 mg, 0,23 mmol, 70%) en forma de un semi-sólido de color crema. P.f. 66-68 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,85 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, NH); 7,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, NH); 7,32 (m, 5H, ArH); 6,33 (m, 2H, NH₂); 5,63 (s, 1H, H2'); 5,14 (m, 4H, ArCH₂ y H3'); 4,56 (m, 1H, H2); 3,40 (m, 1H, H5); 3,16 (m, 2H, H8); 3,09 (m, 2H, H1'); 2,61 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, H4"); 2,56 (s, 3H, 7"-CH₃); 2,55 (s, 3H, 5"-CH₃); 2,09 (s, 3H, 8"-CH₃); 1,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, H3"); 1,68 (m, 4H, H6 y NH₂); 1,54 (m, 2H, H7); 1,29 (s, 6H, 2 x 2"-CH₃). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 628 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₃₂H₄₆N₅O₆S 628,3169, encontrado 628,3157.

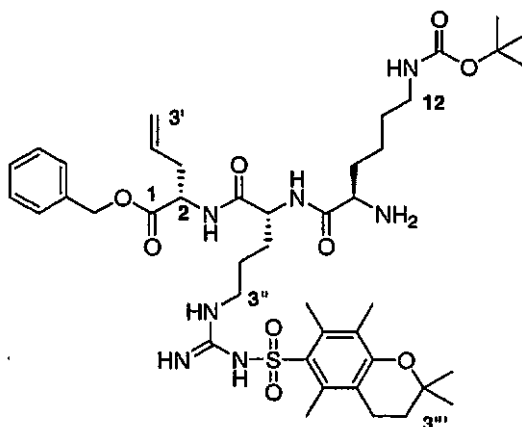
20 **(2*S*,5*R*,8*R*)-2-Alil-3,6-diaza-12-(*tert*-butoxicarboxamido)-8-(9*W*-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)-5-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2*H*-6-cromenilsulfonamido)guanidino]propil-4,7dioxododecanoato de bencilo (111)**



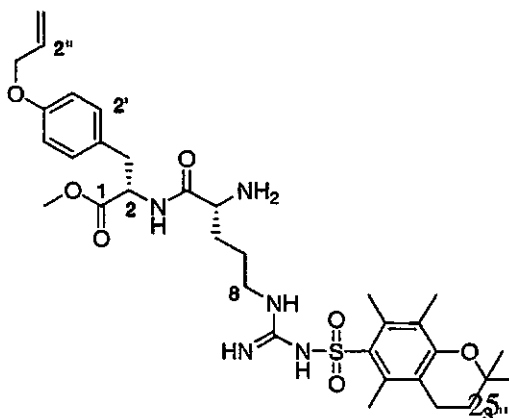
30

25 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento de péptidos (Procedimiento B), a partir de **110** (200 mg, 0,32 mmol) y ácido (2*R*)-6-*tert*-butoxicarboxamido-2-(9*H*-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)hexanoico (151 mg, 0,32 mmol) para proporcionar **111** (202 mg, 0,19 mmol, 59%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 116 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,72 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, ArH1''' y ArH8'''); 7,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, ArH4''' y ArH5'''); 7,45 (m, 1H, NH); 7,29 (m, 11H, ArH); 6,25 (m, 3H, NH); 5,64 (m, 1H, H2'); 5,03 (m, 4H, ArCH₂, H3'); 4,59 (m, 1H, H2); 4,51 (m, 1H, H5); 4,29 (m, 1H, H8); 4,20 (m, 2H, OCH₂-H9'''); 3,98 (m, 1H, H9'''); 3,18 (m, 2H, H3''); 3,05 (m, 2H, H12); 2,55 (s, 3H, 7"-CH₃); 2,52 (s, 3H, 5"-CH₃); 2,50 (m, 4H, H4''' y H1'); 2,03 (s, 3H, 8"-CH₃); 1,95 (m, 4H, H1'' y H9); 1,74 (m, 2H, H3'''); 1,67 (m, 4H, H2'' y H10); 1,59 (m, 2H, H11); 1,41 (s, 6H, 2 x 2"-CH₃). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 1078 (10%) [MH⁺]; 288 (100%). HRMS calc. para C₅₈H₇₆N₇O₁₁S 1078,5324, encontrado 1078,5333.

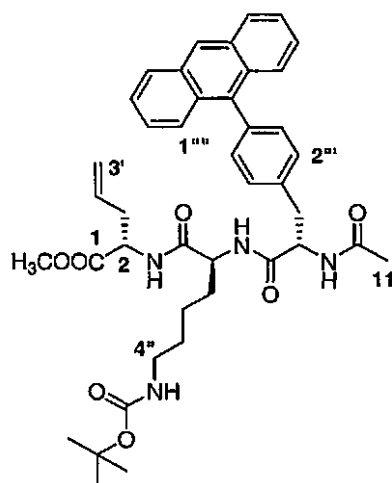
35

(2S,5R,8R)-2-Alil-8-amino-3,6-diaza-12-(*tert*-butoxicarboxamido)-5-([{(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonamido)guanidino]propil)-4,7dioxododecanoato de bencilo (112)

5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Fmoc (Procedimiento C), a partir de **111** (202 mg, 0,19 mmol) para producir **112** (157 mg, 0,18 mmol, 93%) en forma de un aceite de color crema. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, NH); 7,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, NH); 7,32 (m, 5H, ArH); 6,44 (m, 3H, NH); 5,63 (m, 1H, H2'); 5,09 (m, 4H, ArCH₂ y H3'); 4,61 (m, 2H, H2 y H5); 3,36 (m, 1H, H8); 3,22 (m, 2H, H3''); 3,05 (m, 2H, H12); 2,62 (m, 2H, H4'''); 2,58 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,56 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,47 (m, 2H, H1'); 2,15 (m, 2H, H1''); 2,10 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,89 (m, 2H, H9); 1,80 (t, *J* = 6,3 Hz, H3'''); 1,72 (m, 4H, H2'' y H10); 1,58 (m, 4H, H11 y NH₂); 1,42 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,31 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 856 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₄₃H₆₆N₇O₉S 856,4643, encontrado 856,4655.

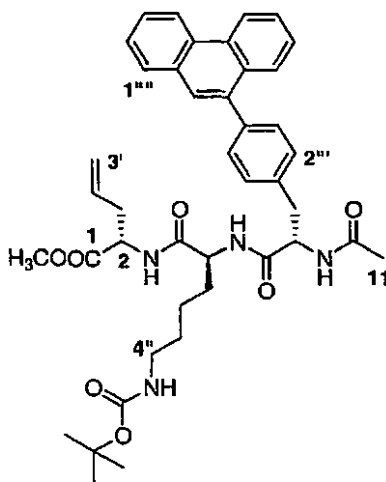
(2S,5R)-2-(4-aliloxibencil)-5-amino-3-aza-8-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonil)guanidino]-4-oxononanoato de metilo (113)

20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Fmoc (Procedimiento C), a partir de **67** (295 mg, 0,32 mmol) para producir **113** (145 mg, 0,21 mmol, 66%) en forma de un aceite de color crema. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,83 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, NH); 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 6,37 (s, 2H, NH); 6,01 (m, 1H, H2''); 5,30 (m, 2H, H3'''); 4,68 (dd, *J* = 7,5, 13,2 Hz, 1H, H2); 4,47 (m, 2H, H1''); 4,22 (m, 1H, H5); 3,67 (s, 3H, OCH₃); 3,07 (m, 4H, H8 y ArCH₂); 2,61 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, H4'''); 2,56 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,54 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,10 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,87 (m, 2H, NH₂); 1,79 (m, 2H, H3'''); 1,68 (m, 2H, H6); 1,50 (m, 2H, H7); 1,29 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 658 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₃₃H₄₈N₅O₂S 658,3274 encontrado 658,3282.

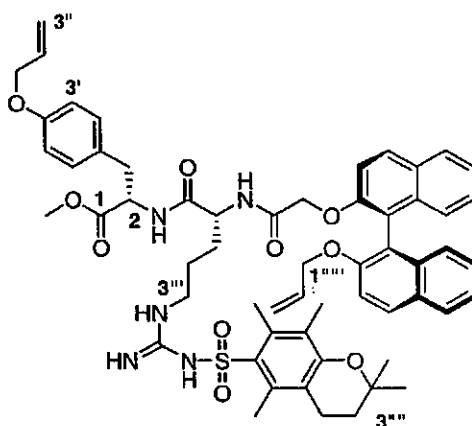
(2S,5S,8S)-2-alil-8-(4-[9-antrecenil]bencil)-3,6,9-triaza-5-(4-[ferc-butoxicarboxamido]butil)-4,7,10-trioxoundecanoato de metilo (114)

5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento de péptidos (Procedimiento B), a partir de **24** (35 mg, 0,098 mmol) y **97** (20 mg, 0,052 mmol) para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 0,030 mmol, 59%) en forma de un sólido de color crema. P.f. 128 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,49 (s, 1H, ArH10'''); 8,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH2'' y ArH6'''); 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH3'' y ArH5'''); 7,38 (m, 8H, ArH'''); 6,72 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, NH); 6,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, NH); 6,37 (s a, 1H, NH); 5,59 (m, 1H, H2'); 5,06 (m, 2H, H3'); 4,82 (m, 1H, H8); 4,60 (dd, *J* = 6,9, 14,1 Hz, 1H, H2); 4,45 (m, 1H, H5); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 3,24 (m, 2H, ArCH₂); 3,08 (m, 2H, H4''); 2,47 (m, 2H, H1'); 2,07 (s, 3H, H11); 1,93 (m, 2H, H1''); 1,68 (m, 2H, H3''); 1,50 (m, 2H, H2''); 1,44 (s, 9H, C(CH₃)₃). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 745 (50%) [MNa⁺], 723 (20%) [MH⁺], 623 (100%) [M menos Boc]. HRMS calc. para C₄₄H₄₉N₄O₇ 745,3601, encontrado 745,3590.

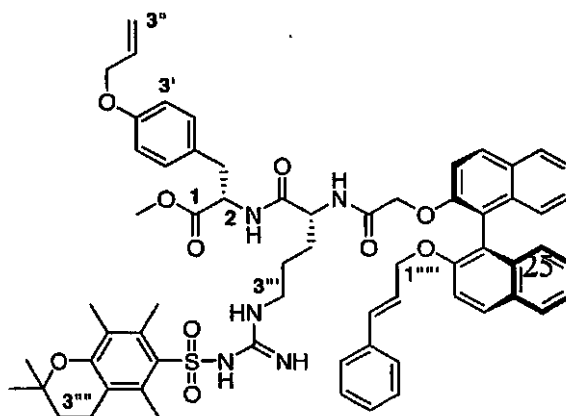
15 **(2S,5S,8S)-2-Alil-3,6,9-triaza-5-(4-[ferc-butoxicarboxamido]butil)-4,7,10-trioxo-8-(4-[9-fenantrenil]bencil)undecanoato de metilo (115)**



20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento de péptidos (Procedimiento B), a partir de **24** (28 mg, 0,078 mmol) y **99** (15 mg, 0,039 mmol) para proporcionar **115** (14 mg, 0,019 mmol, 50%) en forma de un sólido de color crema. P.f. 132-134 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, ArH4'''); 8,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, ArH3'''); 7,88 (m, 2H, ArH1'' y ArH10'''); 7,60 (m, 5H, ArH7''', ArH6''', ArH5''', ArH2'' y ArH1''); 7,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, ArH2'' y ArH6'''); 7,33 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, ArH3'' y ArH5'''); 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, NH); 6,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, NH); 6,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, NH); 5,61 (m, 1H, H2'); 5,06 (m, 2H, H3'); 4,90 (m, 1H, H8); 4,57 (m, 2H, H2 y H5); 3,72 (s, 3H, OCH₃); 3,20 (m, 2H, ArCH₂); 3,08 (m, 2H, H4''); 2,47 (m, 2H, H1'); 2,04 (s, 3H, H11); 1,92 (m, 2H, H1''); 1,68 (m, 2H, H3''); 1,48 (m, 2H, H2''); 1,42 (s, 9H, C(CH₃)₃). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 745 (60%) [MNa⁺], 723 (20%) [MH⁺], 623 (100%) [M menos Boc]. HRMS calc. para C₄₂H₅₁N₄O₇ 723,3758, encontrado 723,3767.

(2S,5R)-2-Aliloxibencil-8-(2-[2'-aliloxi-{1,1'}-(S)-binaftalen-2-iloxi]-3,6-diaza-5-([{2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonil}guanidino]propil)-4,7-dioxooctanoato de metilo (116)

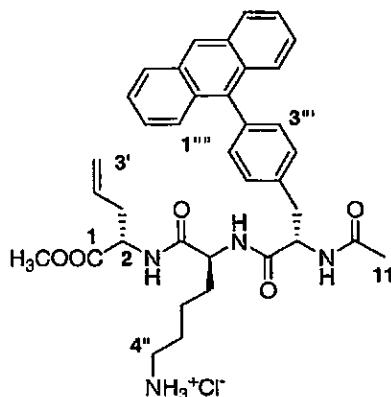
5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento de péptidos (Procedimiento B), a partir de **113** (81 mg, 0,11 mmol) y **101** (49 mg, 0,13 mmol) para proporcionar **116** (70 mg, 0,065 mmol, 59%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 110 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,88 (m, 4H, ArH); 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, NH); 7,22, (m, 8H, ArH); 6,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 6,79 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 6,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, NH); 6,15 (s a, 2H, NH); 5,98 (m, 1H, H2''); 5,77 (s a, 1H, NH); 5,63 (m, 1H, H2); 5,35 (dd, *J* = 1,5, 18,9 Hz, 1H, H3_a''); 5,23 (dd, *J* = 1,5, 10,5 Hz, 1H, H3_b''); 4,88 (m, 2H, H3); 4,64 (m, 1H, H2); 4,40 (m, 6H, H1'', H1 y H8); 4,13 (m, 1H, H5); 3,61 (s, 3H, OCH₃); 2,91 (m, 4H, ArCH₂ y H3'''); 2,60 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,78 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,54 (m, 2H, H4'''); 2,10 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,75 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, H3'''); 1,36 (m, 2H, H2'''); 1,26 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃); 0,84 (m, 2H, H1'''). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 1024 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₅₈H₆₆N₅O₁₀S 1024,4530, encontrado 1024,4513.

(2S,5R)-2-Aliloxibencil-3,6-diaza-5-([{2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonil}guanidino]propil)-4,7-dioxo-8-(2-[2'-{3-fenil-aliloxi}-{1,1'}-(S)-binaftalen-2-iloxi]octanoato de metilo (117)

20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento de péptidos (Procedimiento B), a partir de **113** (64 mg, 0,09 mmol) y **104** (42 mg, 0,09 mmol) para proporcionar **117** (61 mg, 0,055 mmol, 62%) en forma de un sólido de color crema. P.f. 100 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,90 (m, 4H, ArH); 7,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, NH); 7,46 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, NH); 7,17, (m, 13H, ArH); 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 6,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, NH); 6,13 (m, 2H, H2 y H3); 5,98 (m, 1H, H2''); 5,30 (m, 2H, H3''); 4,64 (m, 1H, H2); 4,39 (m, 6H, H1'', H1 y H8); 4,15 (m, 1H, H5); 3,60 (s, 3H, OCH₃); 2,95 (m, 4H, ArCH₂ y H3'''); 2,60 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,58 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,52 (m, 2H, H4'''); 2,10 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,74 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H, H3'''); 1,36 (m, 2H, H2'''); 1,25 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃); 0,85 (m, 2H, H1'''). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 1100 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₆₄H₇₀N₅O₁₀S 1100,4843, encontrado 1100,4833.

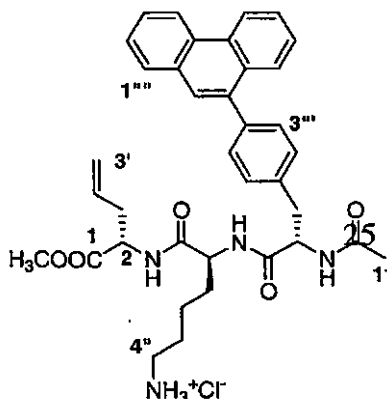
30

Clorhidrato de (2S,5S,8S)-2-alil-5-(4-aminobutil)-8-(4-[9-antrecenil]bencil)-3,6,9-triaza-5-butilamino-4,7,10-trioxoundecanoato de metilo (118)



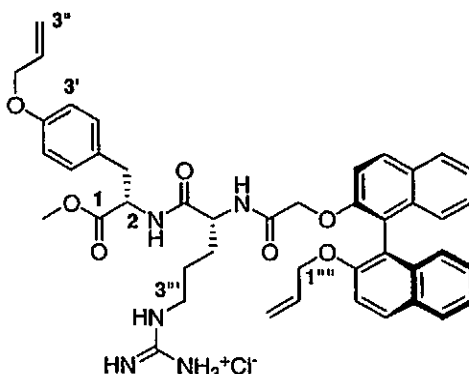
5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **114** (20 mg, 0,028 mmol) para producir **118** (13 mg, 0,017 mmol, 61%) en forma de un sólido de color amarillo claro. P.f. 194-202 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,53 (s, 1H, ArH10'''); 8,26 (m, 3H, intercambiando los NH'); 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, ArH2''' y ArH6'''); 7,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, ArH3''' y ArH5'''); 7,38 (m, 8H, ArH'''); 5,68 (m, 10H, H2'); 5,02 (m, 2H, H3'); 4,67 (m, 1H, H8); 4,45 (m, 2H, H2 y H5); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 2,93 (m, 4H, H4'' y ArCH₂); 2,44 (m, 2H, H1'); 2,00 (s, 3H, H11); 1,69 (m, 4H, H1'' y H3''); 1,50 (m, 2H, H2''). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 174,4, C7; 173,7, C1; 173,6, C4; 173,5, C10; 138,7, ArC4'''; 137,8, ArC1'''; 137,7, ArC9'''; 134,1, C2'; 132,9, ArCH2''' y ArCH6'''; 132,4, ArC4a''' y ArC10a'''; 131,5, ArC8a''' y ArC9a'''; 130,4, ArCH4''' y ArCH5'''; 130,1, ArCH3''' y ArCH5'''; 129,5, ArCH10'''; 127,7, ArCH8''' y ArCH1'''; 126,5, ArCH2''' y ArCH7'''; 126,2, ArCH3''' y ArCH6'''; 118,8, C3'; 56,7, C5; 53,8, OCH₃; 53,6, C8; 52,7, C2; 40,5, C4''; 38,6, ArCH₂; 36,6, C1'; 32,8, C1''; 28,1, C3''; 23,4, C11; 22,4, C2''. Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 623 (100%) [M+]. HRMS calc. para C₃₇H₄₃N₄O₅ 623,3233, encontrado 623,3215.

20 **Clorhidrato de (2S,5S,8S)-2-alil-5-(4-aminobutil)-3,6,9-triaza-5-butilamino-4,7,10-trioxo-8-(4-[9-fenantrenil]bencil)undecanoato de metilo (119)**



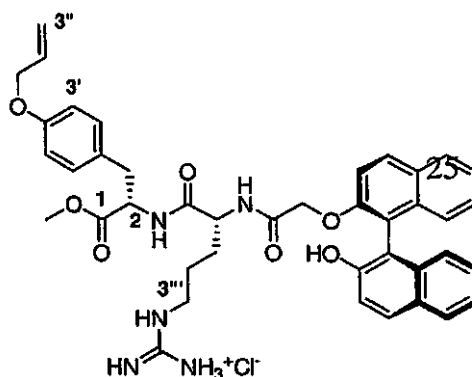
25 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **115** (24 mg, 0,033 mmol) para producir **119** (15 mg, 0,023 mmol, 69%) en forma de un sólido de color amarillo claro. P.f. 198 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,84 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH4'''); 8,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, ArH5'''); 8,30 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, intercambiando los NH); 8,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, intercambiando los NH); 7,90 (m, 2H, ArH1'''' y ArH10'''); 7,60 (m, 5H, ArH7''', ArH6''', ArH5''', ArH2'''' y ArH1'''); 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH2''' y ArH6'''); 7,40 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH3''' y ArH5'''); 5,68 (m, 1H, H2'); 4,98 (m, 2H, H3'); 4,61 (m, 1H, H8); 4,40 (m, 2H, H2 y H5); 3,67 (s, 3H, OCH₃); 2,93 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H4''); 2,40 (m, 2H, H1'); 1,99 (s, 3H, H11); 1,83 (m, 4H, H1'' y ArCH₂); 1,69 (m, 2H, H3''); 1,49 (m, 2H, H2''). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 173,7, C7; 173,6, C1; 173,5, C4; 173,4, C10; 140,7, ArC4'''; 139,8, ArC1'''; 137,5, ArC9'''; 134,0, C2'; 133,0, ArC8a'''; 132,3, ArC4b'''; 132,0, ArC4a'''; 131,3, ArCH2''' y ArCH6'''; 131,2, ArC10a'''; 130,3, ArCH3''' y ArCH5'''; 129,7, ArCH1'''; 128,5, ArCH7'''; 128,0, ArCH6'''; 127,9, ArCH1'''; 127,8, ArCH5'''; 127,7, ArCH10'''; 127,6, ArCH2'''; 124,2, ArC4'''; 124,1, ArCH3'''; 118,8, C3'; 56,7, C5; 53,7, OCH₃; 53,6, C8; 52,7, C2; 40,5, C4''; 38,5, ArCH₂; 36,5, C1'; 32,8, C1''; 28,0, C3''; 23,3, C11; 22,4, C2''. Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 623 (100%) [M+]. HRMS calc. para C₃₇H₄₃N₄O₅ 623,3233, encontrado 623,3262.

Clorhidrato de (2S,5R)-2-aliloxibencil-8-(2-[2'-aliloxi-{1,1'}-(S)-binaftalen-2-iloxi])-3,6-diaza-S-(3-[guanidino]-4,7-dioxooctanoato de metilo (120)



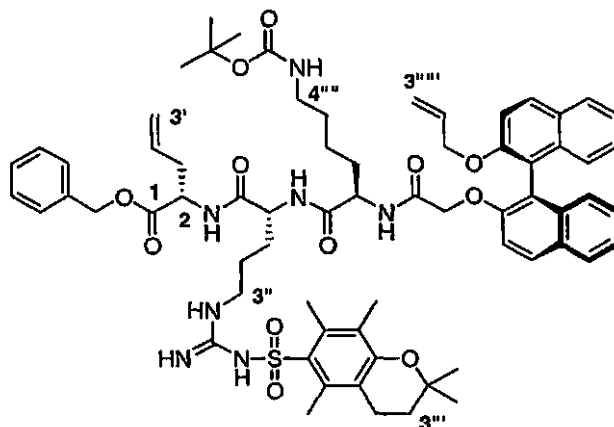
5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A) usando **116** (70 mg, 0,068 mmol) para producir **120** (31 mg, 0,039 mmol, 58%) en forma de un sólido de color crema. P.f. 104-110 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ 7,62 (m, 4H, ArH); 6,95, (m, 8H, ArH); 6,82 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 6,58 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 5,74 (m, 1H, H2''); 5,40 (m, 1H, H2); 5,09 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H, H3_a''); 4,93 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H, H3_b''); 4,62 (m, 2H, H3); 4,37 (m, 1H, H2); 4,18 (m, 6H, H1'', H1 y H8); 3,98 (m, 1H, H5); 3,36 (s, 3H, OCH₃); 2,75 (m, 4H, ArCH₂ y H3'''); 1,40 (m, 2H, H1'''); 0,68 (m, 2H, H2'''). RMN ¹³C (CD₃OD, 125 MHz): δ 173,1, C1; 172,3, C7; 170,5, C4; 158,8, CN₃; 158,2, ArC; 155,1, ArC; 153,8, ArC; 134,9, ArC4'; 134,8, ArC; 134,7, C2''; 134,7, C2; 131,3, ArCH; 131,2, ArCH; 130,8, ArCH; 130,7, ArCH; 130,5, ArCH2' y ArCH6'; 130,0, ArCH; 129,1, ArCH; 129,1, ArC; 129,1, ArC; 127,5, ArCH; 127,4, ArCH; 126,4, ArC1'; 125,7, ArCH; 125,2, ArCH; 124,8, ArC; 121,6, ArCH; 120,1, ArCH; 117,5, C3''; 117,0, C3; 116,1, ArC; 115,6, ArCH3' y ArCH5'; 70,7, C8; 69,6, C1''; 69,2, C1'''; 55,0, C2; 52,8, OCH₃; 52,6, C5; 41,6, C3'''; 37,4, ArCH₂; 30,4, C1'''; 25,6, C2'''. Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 758 (100%) [M+]. HRMS calc. para C₄₄H₄₉N₅O₇ 759,3632, encontrado 759,3555.

20 **(2S,5R)-2-Aliloxibencil-3,6-diaza-8-(2-[2'-hidroxi-{1,1'}-(S)-binaftalen-2-iloxil]-5-(3-[guanidino]propil)-4,7-dioxooctanoato de metilo (121)**



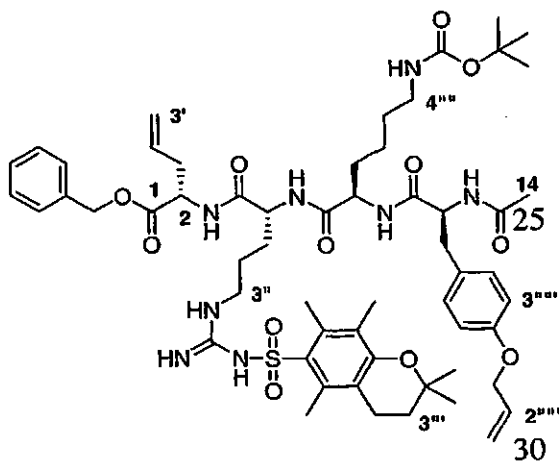
25 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A) usando **117** (58 mg, 0,053 mmol) para producir **121** (28 mg, 0,037 mmol, 70%) en forma de un sólido de color crema. P.f. 132 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ 7,91 (m, 4H, ArH); 7,20, (m, 8H, ArH); 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 6,01 (m, 1H, H2''); 5,29 (m, 2H, H3''); 4,62 (m, 2H, H8); 4,55 (dd, *J* = 4,5, 9,6 Hz, 1H, H2); 4,46 (m, 2H, H1''); 4,22 (dd, *J* = 5,4, 8,7 Hz, 1H, H5); 3,67 (s, 3H, OCH₃); 3,00 (m, 4H, ArCH₂ y H3'''); 1,58 (m, 2H, H1'''); 1,06 (m, 2H, H2'''). RMN ¹³C (CD₃OD, 125 MHz): δ 173,2, C1; 172,7, C7; 171,0, C4; 159,5, CN₃; 159,1, ArC; 158,4, ArC; 153,7, ArC4'; 135,4, ArC; 135,3, ArC; 134,9, C2''; 132,5, ArCH; 131,5, ArCH; 131,4, ArCH; 131,2, ArCH; 130,6, ArCH2' y ArCH6'; 130,3, ArCH; 130,1, ArCH; 129,2, ArCH; 128,2, ArCH; 127,7, ArCH; 127,4, ArCH; 126,4, ArC1'; 125,3, ArC; 124,1, ArC; 121,1, ArC; 119,6, ArC; 117,5, C3''; 116,7, ArCH; 115,9, ArCH; 115,8, ArCH3' y ArCH5'; 69,7, C8; 69,0, C1''; 55,2, C2; 53,1, OCH₃; 52,8, C5; 42,0, C3'''; 37,4, ArCH₂; 30,1, C1'''; 25,5, C2'''. Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 718 (100%) [M+]. HRMS calc. para C₄₁H₄₄N₅O₇ 718,3241, encontrado 718,3209.

(2S,5R,8R)-2-Alil-11-(2-[2'-aliloxi-(1,1')-(S)-binaftalen-2-iloxi])-3,6,9-triaza-8-(terc-butoxicarboxamidobutil)-5-(3-[[2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonil]guanidino]propil)-4,7,10-trioxoundecanoato de bencilo (122)



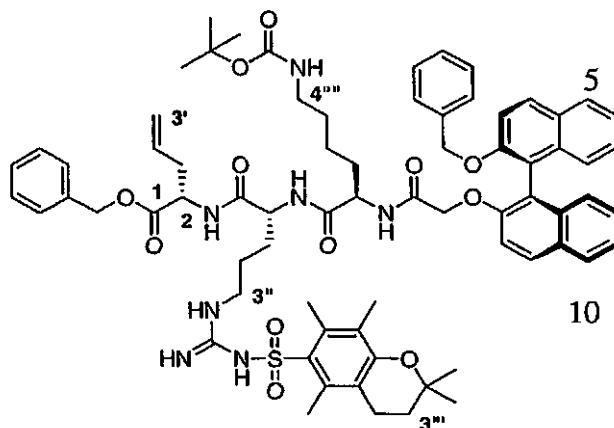
5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento de péptidos (Procedimiento B), a partir de **112** (63 mg, 0,073 mmol) y **101** (28 mg, 0,073 mmol) para proporcionar **122** (71 mg, 0,058 mmol, 79%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 72-74 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,93 (m, 2H, ArH); 7,85 (m, 2H, ArH); 7,27 (m, 13H, ArH); 6,20 (m, 2H, NH); 5,63 (m, 2H, H2' y H2); 5,13 (ABc, J = 12,3 Hz, 2H, PhCH₂O); 4,94 (m, 6H, H11, H3' y H3); 4,50 (m, 4H, H1, H2 y H5); 4,06 (m, 1H, H8); 3,08 (m, 2H, H3''); 2,89 (m, 2H, H4'''); 2,57 (m, 2H, H4'''); 2,55 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,53 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,49 (m, 2H, H1'); 2,08 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,75 (t, J = 6,3 Hz, H3'''); 1,52 (m, 2H, H1''); 1,40 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,34 (m, 2H, H1'''); 1,27 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃); 1,21 (m, 2H, H3'''); 0,95 (m, 2H, H2''); 0,77 (m, 2H, H2'''). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 1222 (10%) [MH⁺], 1172 (100%). HRMS calc. para C₆₈H₈₄N₇O₁₂S 1222,5899, encontrado 1222,5889.

(2S,5R,8R,11S)-2-alil-11-(4-Aliloxibencil)-3,6,9,12-tetraaza-8-(4-[terc-butoxicarboxamido]butil)-5-([2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonamido]guanidino]propil)-4,7,10,13-tetraoxotetradecanoato de bencilo (123)



25 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento de péptidos (Procedimiento B), a partir de **112** (60 mg, 0,069 mmol) y **16** (18 mg, 0,068 mmol) para proporcionar el **123** (65 mg, 0,058 mmol, 85%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 94-102 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,76 (s a, 1H, NH); 7,54 (s a, 1H, NH); 7,41 (s a, 1H, NH); 7,31 (m, 5H, ArH); 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 2H, ArH2 y ArH6); 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H, ArH3 y ArH5); 6,39 (s a, 3H, 3 x NH's); 6,02 (m, 1H, H2); 5,70 (m, 1H, H2'); 5,39 (dd, J = 1,5, 17,1 Hz, 1H, H3_a); 5,26 (dd, J = 1,2, 10,5 Hz, 1H, H3_b); 5,06 (m, 2H, H3'); 5,05 (m, 2H, PhCH₂O); 4,65 (dd, J = 6,9, 13,5 Hz, 1H, H11); 4,57 (dd, J = 8,1, 13,5 Hz, 1H, H2); 4,50 (m, 1H, H5); 4,45 (d, J = 5,4 Hz, 2H, H1); 4,41 (m, 1H, H8); 4,14 (s a, 1H, NH); 3,15 (m, 2H, H3''); 2,92 (m, 4H, H4'''' y 11-CH₂); 2,58 (m, 4H, H1' y H4'''); 2,53 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,52 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,08 (s, 3H, H14); 1,94 (m, 4H, H1' y H1'''); 1,84 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,78 (m, 2H, H3'''); 1,69 (m, 4H, H2' y H2'''); 1,55 (m, 2H, H3'''); 1,40 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,30 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 1101 (30%) [MH⁺]; 288 (100%). HRMS calc. para C₅₇H₈₁N₈O₁₂S 1101,5695, encontrado 1101,5731.

(2*S*,5*R*,8*R*)-2-Alil-3,6,9-triaza-11-(2-[2'-benciloxi-(1,1')-(*S*)-binaftalen-2-iloxi])-8-(*tert*-butoxicarboxamidobutil)-5-(3-[[2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2*H*-6-cromenilsulfonil]guanidino]propil)-4,7,10-trioxoundecanoato de bencilo (**124**)



5

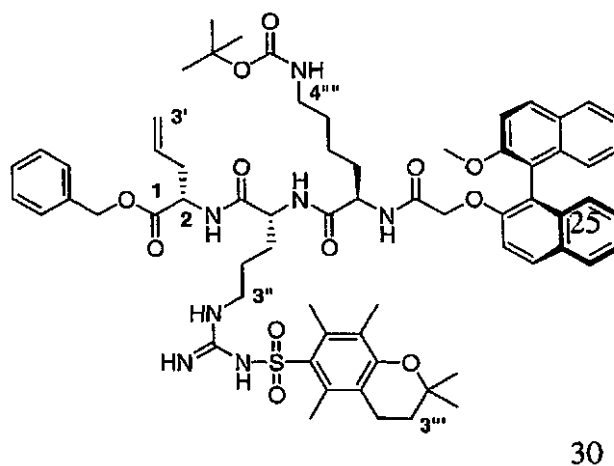
El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento de péptidos (Procedimiento B), a partir de **112** (58 mg, 0,067 mmol) y **102** (29 mg, 0,067 mmol) para proporcionar **124** (61 mg, 0,048 mmol, 71%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 114-119 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,90 (m, 4H, ArH); 7,26 (m, 18H, ArH); 6,80 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H, NH); 6,23 (m, 3H, NH); 5,65 (m, 1H, H2'); 5,07 (m, 6H, H11, PhCH₂O-éster y H3'); 4,81 (m, 1H, H2); 4,60 (m, 1H, H5); 4,40 (m, 2H, H11); 4,08 (m, 1H, H8); 3,01 (m, 2H, H3''); 2,89 (m, 2H, H4'''); 2,59 (m, 2H, H4'''); 2,57 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,54 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,50 (m, 2H, H1'); 2,08 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,75 (t, *J* = 6,6 Hz, H3'''); 1,52 (m, 2H, H1''); 1,41 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,35 (m, 2H, H1'''' y H3'''); 1,27 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃); 1,15 (m, 4H, H2'' y H2'''). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 1272 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₇₂H₈₆N₇O₁₂S 1272,6055, encontrado 1272,6061.

10

15

(2*S*,5*R*,8*R*)-2-alil-3,6,9-triaza-8-(*tert*-butoxicarboxamidobutil)-11-(2-[2'-metoxi-(1,1')-(*S*)-binaftalen-2-iloxi])-5-(3-[[2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2*H*-6-cromenilsulfonil]guanidino]propil)-4,7,10-trioxoundecanoato de bencilo (**125**)

20



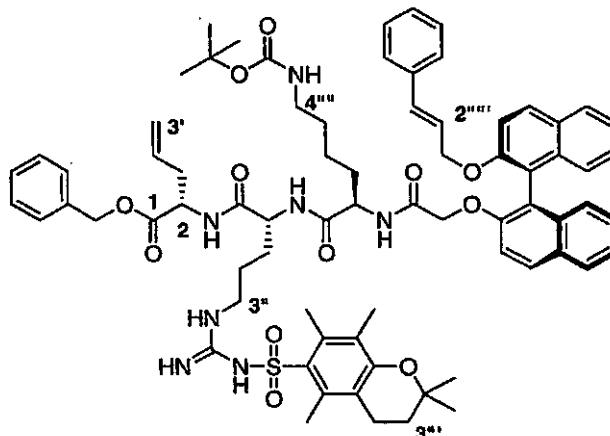
30

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento de péptidos (Procedimiento B), a partir de **112** (55 mg, 0,064 mmol) y **103** (23 mg, 0,064 mmol) para proporcionar **125** (51 mg, 0,042 mmol, 66%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 104 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,91 (m, 4H, ArH); 7,30 (m, 13H, ArH); 6,23 (m, 3H, NH); 5,63 (m, 1H, H2'); 5,10 (m, 4H, PhCH₂O y H3'); 4,80 (m, 1H, H2); 4,58 (m, 2H, H11); 4,41 (m, 1H, H5); 4,11 (m, 1H, H8); 3,71 (s, 3H, OCH₃); 3,09 (m, 2H, H3''); 2,89 (m, 2H, H4'''); 2,56 (m, 2H, H4'''); 2,54 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,51 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,48 (m, 2H, H1'); 2,07 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,86 (m, 2H, H1''); 1,75 (t, *J* = 5,7 Hz, H3'''); 1,56 (m, 2H, H1'''); 1,41 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,34 (m, 4H, H1'''' y H3'''); 1,27 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃); 1,54 (m, 4H, H2'' y H2'''). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 1196 (30%) [MH⁺], 346 (100%). HRMS calc. para C₆₆H₈₂N₇O₁₂S 1196,5742, encontrado 1196,5757.

25

30

(2S,5R,8R)-2-Alil-3,6,9-triaza-8-(terc-butoxicarboxamidobutil)-5-(3-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonil]guanidino]propil)-11-(2-[2'-{3-fenilaliloxi}-[1,1']-(S)-binaftalen-2-iloxi])-4,7,10-trioxoundecanoato de bencilo (126)



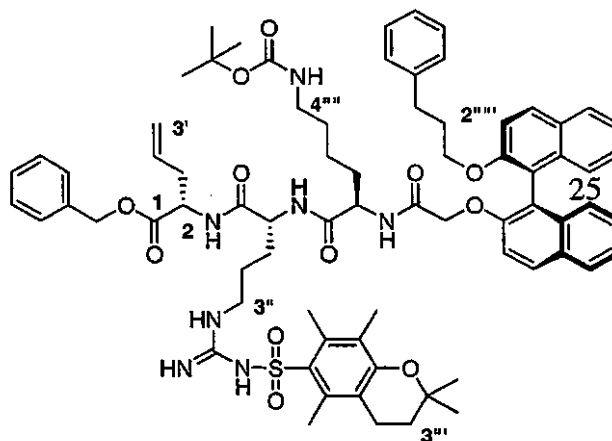
5

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento de péptidos (Procedimiento B), a partir de **112** (63 mg, 0,073 mmol) y **104** (34 mg, 0,073 mmol) para proporcionar **126** (64 mg, 0,049 mmol, 67%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 110-112 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,91 (m, 4H, ArH); 7,28 (m, 18H, ArH); 6,22 (m, 3H, NH); 6,11 (d, J = 16,2 Hz, 1H, H₃); 5,91 (dt, J = 5,1, 16,2 Hz, 1H, H₂); 5,64 (m, 1H, H₂'); 5,10 (m, 6H, PhCH₂O, H₁ y H₃'); 4,81 (m, 1H, H₂); 4,67 (m, 2H, H₁₁); 4,59 (dd, J = 7,5, 12,9 Hz, 1H, H₅); 4,09 (m, 1H, H₈); 3,05 (m, 2H, H₃''); 2,88 (m, 2H, H₄''); 2,56 (m, 2H, H₄''); 2,56 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,53 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,49 (m, 2H, H₁'); 2,08 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,74 (m, 2H, H₃''); 1,55 (m, 4H, H₁'' y H₁'''); 1,41 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,32 (m, 2H, H₃'''); 1,26 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃); 1,15 (m, 4H, H₂'' y H₂'''). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 1298 (5%) [MH⁺], 1172 (100%). HRMS calc. para C₇₄H₈₈N₇O₁₂S 1298,6212, encontrado 1298,6185.

15

(2S,5R,8R)-2-Alil-3,6,9-triaza-8-(terc-butoxicarboxamidobutil)-5-(3-[(2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonil]guanidino]propil)-11-(2-[2'-{3-fenilpropiloxi}-[1,1']-(S)-binaftalen-2-iloxi])-4,7,10-trioxoundecanoato de bencilo (127)

20

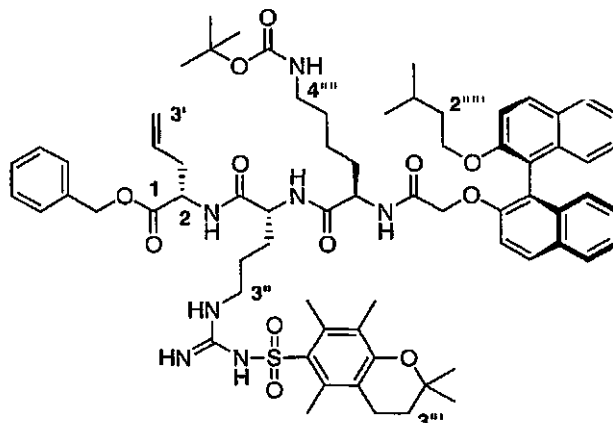


25

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento de péptidos (Procedimiento B), a partir de **112** (124 mg, 0,14 mmol) y **107** (68 mg, 0,14 mmol) para proporcionar **127** (146 mg, 0,11 mmol, 80%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 92-98 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,90 (m, 4H, ArH); 7,23 (m, 18H, ArH); 6,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H, NH); 6,27 (s a, 1H, NH); 6,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H, NH); 5,65 (m, 1H, H₂'); 5,12 (ABc, J = 12,3 Hz, 2H, PhCH₂O); 5,03 (m, 2H, H₃'); 4,55 (m, 2H, H₅ y H₂); 4,40 (ABc, J = 14,4 Hz, 2H, H₁₁); 4,07 (m, 1H, H₈); 3,85 (m, 2H, H₁); 3,08 (m, 2H, H₃''); 2,90 (m, 4H, H₄''' y H₃); 2,58 (m, 2H, H₄''); 2,55 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,53 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,47 (m, 2H, H₁'); 2,08 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,99 (m, 2H, H₁'); 1,74 (t, J = 6,6 Hz, 2H, H₃''); 1,62 (m, 2H, H₂); 1,40 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,23 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃); 1,14 (m, 2H, H₃'''); 0,95 (m, 2H, H₂''); 0,77 (m, 2H, H₂'''). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 1321 (100%) [MNH₄⁺]. HRMS calc. para C₇₄H₉₀N₇O₁₂S 1300,6368, encontrado 1300,6356.

30

(2S,5R,8R)-2-Alil-3,6,9-triaza-8-(*tert*-butoxicarboxamidobutil-11-(2-[2'-(3-metilbutoxi)-(1,1')-(S)-binaftalen-2-iloxi])-5-(3-[[2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonil]guanidino]propil)-4,7,10-trioxoundecanoato de bencilo (128)



5

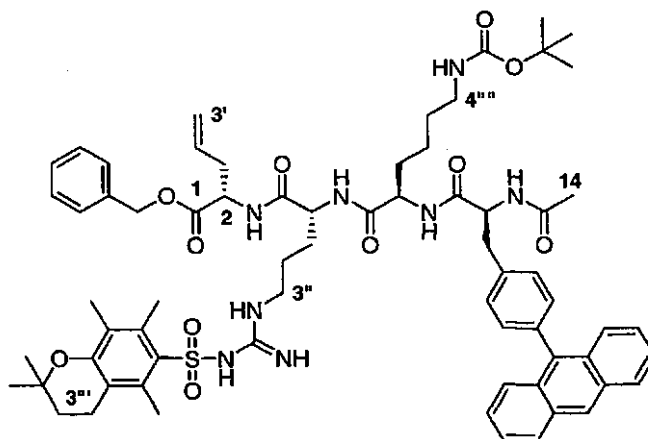
El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento de péptidos (Procedimiento B), a partir de **112** (121 mg, 0,14 mmol) y **105** (58 mg, 0,14 mmol) para proporcionar **128** (114 mg, 0,091 mmol, 65%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 90-94 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,90 (m, 4H, ArH); 7,30 (m, 13H, ArH); 6,47 (m, 1H, NH); 6,29 (s a, 2H, NH); 6,18 (d, J = 6,9 Hz, 1H, NH); 5,65 (m, 1H, H2'); 5,13 (ABc, J = 12,3 Hz, 2H, PhCH₂O); 5,05 (m, 2H, H3'); 4,80 (m, 5H, H2, H5, H8 y H11); 3,95 (m, 2H, H1); 3,14 (m, 2H, H3''); 2,92 (m, 2H, H4'''); 2,64 (m, 2H, H4'''); 2,56 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,55 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,49 (m, 2H, H1'); 2,09 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,76 (t, J = 5,7 Hz, H3'''); 1,52 (m, 4H, H1'' y H1'''); 1,41 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,26 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃); 1,12 (m, 2H, H3); 0,92 (m, 2H, H2'''); 0,79 (m, 4H, H3''' y H2''); 0,52 (d, J = 6,3 Hz, 3H, H4_a); 0,46 (d, J = 6,3 Hz, 3H, H4_b). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 1274 (100%) [MNH₄]⁺. HRMS calc. para C₇₀H₉₀N₇O₁₂S 1252,6368, encontrado 1252,6388.

10

15

(2S,5R,8R,11S)-2-Alil-11-(4-[9-antraceni]bencil)-3,6,9,12-tetraaza-8-(4-[*tert*-butoxicarboxamido]butil)-5-([2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonil]guanidino)propil)-4,7,10,13-tetraoxotetradecanoato de bencilo (129)

20

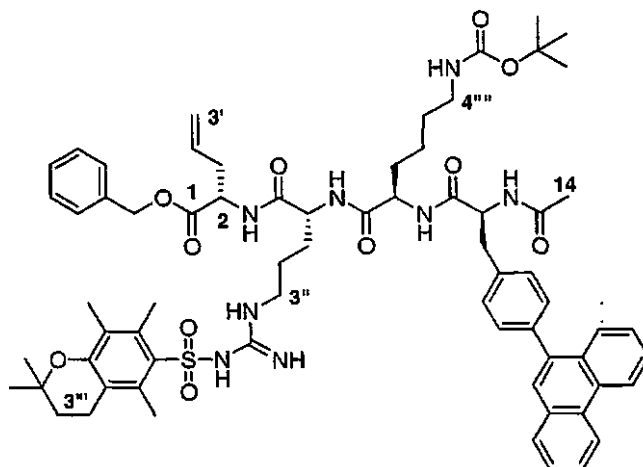


25

30

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento de péptidos (Procedimiento B), a partir de **112** (40 mg, 0,045 mmol) y **97** (17 mg, 0,045 mmol) para proporcionar **129** (20 mg, 0,016 mmol, 36%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 108-110 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,48 (s, 1H, ArH₁₀); 8,03 (m, 2H, ArH); 7,58 (m, 2H, ArH); 7,44 (m, 2H, ArH); 7,30 (m, 11H, ArH); 6,82 (s a, 1H, NH); 6,36 (s a, 2H, n 2 x NH's); 5,77 (m, 1H, H2'); 5,12 (m, 4H, H3' y PhCH₂O); 4,85 (m, 1H, H11); 4,59 (m, 1H, H2); 4,44 (m, 1H, H5); 4,31 (m, 1H, H8); 3,19 (m, 2H, 11-CH₂); 2,95 (m, 4H, H4''' y H3''); 2,56 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,54 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,52 (m, 4H, H4''' y H1'); 2,06 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,97 (m, 2H, H3'''); 1,94 (s, 3H, H14); 1,74 (m, 4H, H1'' y H1'''); 1,71 (m, 2H, H3'''); 1,62 (m, 2H, H2''); 1,38 (m, 2H, H2'''); 1,36 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,23 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 1221 (10%) [MH]⁺; 282 (100%). HRMS calc. para C₆₈H₈₅N₈O₁₁S 1221,6059, encontrado 1221,6089.

(2S,5R,8R,11S)-2-Alil-3,6,9,12-tetraaza-8-(4-[*tert*-butoxicarboxamido]butil)-5-([{2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonil}guanidino]propil)-4,7,10,13-tetraoxo-11-(4-[9-fenantrenil]bencil)tetradecanoato de bencilo (130)

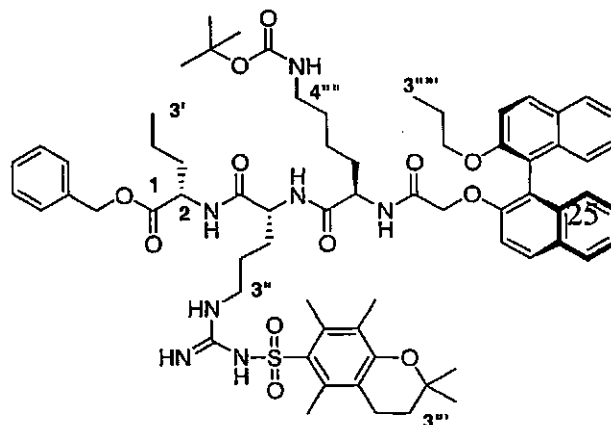


5

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento de péptidos (Procedimiento B), a partir de **112** (38 mg, 0,044 mmol) y **99** (16 mg, 0,042 mmol) para proporcionar **130** (41 mg, 0,034 mmol, 80%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 108 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,72 (m, 2H, ArH); 7,58 (m, 16H, ArH); 6,40 (s a, 2H, NH); 5,71 (m, 1H, H2'); 5,13 (m, 2H, PhCH₂O); 5,03 (m, 2H, H3'); 4,83 (m, 1H, H11); 4,60 (m, 1H, H2); 4,59 (m, 1H, H5); 4,29 (m, 1H, H8); 3,12 (m, 2H, 11-CH₂); 2,94 (m, 4H, H4''' y H3''); 2,56 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,54 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,53 (m, 4H, H4''' y H1'); 2,07 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,91 (s, 3H, H14); 1,82 (m, 4H, H1'' y H1'''); 1,72 (t, J = 6,6 Hz, 2H, H3'''); 1,62 (m, 4H, H2'' y H3'''); 1,39 (m, 2H, H2'''); 1,34 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,23 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 1221 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₆₈H₈₅N₈O₁₁S 1221,6059, encontrado 1221,6045.

15

(2S,5R,8R)-3,6,9-Triaza-8-(*tert*-butoxicarboxamidobutil)-5-(3-([{2,2,5,7,8-pentametil-3,4-dihidro-2H-6-cromenilsulfonil}guanidino]propil)-4,7,10-trioxo-2-propil-11-(2-[2'-3-(propiloxi)-{1,1'}-(S)-binaftalen-2-iloxi]undecanoato de bencilo (131)



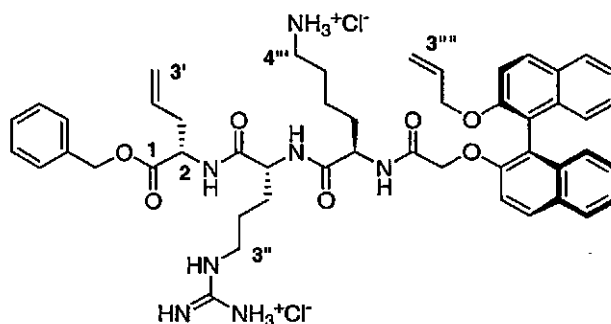
20

A una solución de **122** (170 mg, 0,145 mmol) en THF (5 ml) se le añadió paladio sobre carbono activado. El recipiente de reacción se desgasificó al vacío y se gasificó de nuevo con hidrógeno antes de que se dejara en agitación durante 13 h. La solución se filtró, se evaporó a sequedad y se disolvió en acetona (5 ml). A esta solución se le añadieron K₂CO₃ (39 mg, 0,28 mmol) y bromuro de bencilo (24 mg, 0,14 mmol). Después de 13 h más, la reacción se concentró al vacío y el producto se aisló por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 5%/DCM) para producir **131** (127 mg, 0,10 mmol, 71%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 118-123 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,90 (m, 4H, ArH); 7,30 (m, 13H, ArH); 6,26 (s a, 2H, NH); 6,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H, NH); 5,13 (ABc, J = 12,6 Hz, 2H, PhCH₂O); 4,50 (m, 2H, H2 y H5); 4,43 (m, 2H, H11); 3,99 (m, 1H, H8); 3,69 (m, 2H, H1); 3,13 (m, 2H, H3''); 2,91 (m, 2H, H4'''); 2,60 (m, 2H, H4'''); 2,56 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2,54 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2,08 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1,90 (m, 2H, H1'); 1,88 (m, 2H, H2); 1,76 (m, 2H, H3'''); 1,58 (m, 2H, H2'''); 1,41 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,38 (m, 4H, H1'' y H1'''); 1,34 (m, 2H, H2''); 1,27 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃); 1,20 (m, 2H, H2''); 0,87 (t, J = 6,9 Hz, 3H, H3); 0,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H, H3'). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 1226 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₆₈H₈₈N₇O₁₂S 1226,6212, encontrado 1226,6240.

25

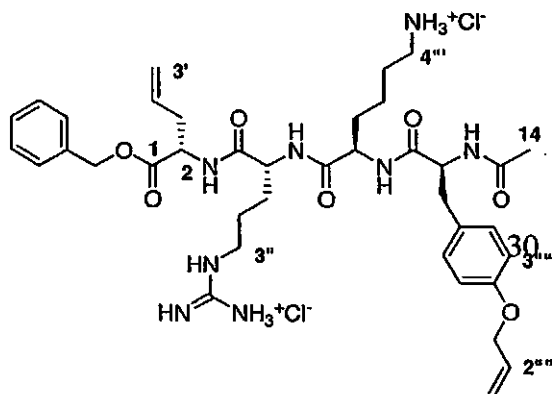
30

Diclorhidrato de (2S,5R,8R)-2-alil-11-(2-[2'-aliloxi-{1,1'}-(S)-binaftalen-2-iloxi])-3,6,9-triaza-8-(butilamino)-5-(3-guanidinopropil)-4,7,10-trioxoundecanoato de bencilo (132)



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **122** (65 mg, 0,055 mmol) para producir **132** (29 mg, 0,034 mmol, 62%) en forma de un sólido muy hidróscopico de color crema. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,04 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, ArH); 8,01 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, ArH); 7,93 (s, 1H, ArH); 7,90 (s, 1H, ArH); 7,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H, ArH); 7,48 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H, ArH); 7,35 (m, 7H, ArH); 7,23 (m, 2H, ArH); 7,07 (m, 1H, ArH); 7,05 (m, 1H, ArH); 5,73 (m, 2H, H2' y H2'''); 5,16 (ABc, *J* = 3,6 Hz, 2H, PhCH₂O); 5,01 (m, 4H, H3' y H3'''); 4,55 (m, 6H, H2, H5, H1 y H1'''); 4,13 (m, 1H, H8); 3,13 (m, 2H, H3''); 2,77 (m, 2H, H4'''); 2,54 (ddd, *J* = 5,4, 14,4, 24,3 Hz, 2H, H1'); 1,77 (m, 2H, H1''); 1,62 (m, 2H, H1'''); 1,52 (m, 2H, H3'''); 1,44 (m, 2H, H2''); 0,95 (m, 2H, H2'''). RMN ¹³C (CD₃OD 75 MHz): δ 173,8, C4; 173,2, C2; 172,5, C7; 170,9, C10; 158,5, CN₃; 155,4, ArC; 154,1, ArC; 137,1, ArC; 135,1, C2'; 135,1, C2'''; 135,0, ArC; 134,2, ArC; 131,4, ArCH; 131,0, ArCH; 130,8, ArCH; 130,8, ArCH; 129,6, ArC; 129,4, ArC; 129,3, ArCH; 129,3, ArCH; 129,2, ArCH; 127,6, ArCH; 127,6, ArCH; 126,4, ArCH; 126,0, ArCH; 125,3, ArCH; 124,9, ArCH; 21,6, ArCH; 120,5, ArC; 119,1, ArC; 117,0, C3'; 116,9, C3'''; 116,0, ArCH; 70,9, C11; 69,2, C1'''; 68,1, ArCH₂; 53,9, C5; 53,7, C2; 53,6, C8; 41,9, C3''; 40,4, C4'''; 36,7, C1'; 32,2, C1''; 30,3, C1'''; 27,8, C2''; 26,2, C2'''; 23,2, C3'''. Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 856 (100%) [M²⁺]. HRMS calc. para C₄₉H₅₈N₇O₇ 856,4398, encontrado 856,4367.

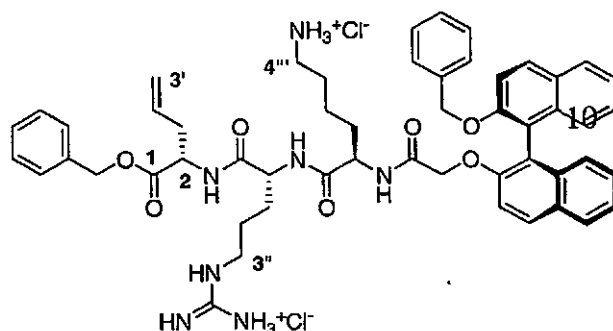
Clorhidrato de (2S,5R,8R,11S)-2-alil-11-(4-aliloxibencil)-8-(4-aminobutil)-3,6,9,12-tetraaza-5-(3-[guanidino]propil)-4,7,10,13-tetraoxotetradecanoato de bencilo (133)



25 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **123** (65 mg, 0,059 mmol) para producir **133** (39 mg, 0,048 mmol, 82%) en forma de un sólido de color crema. P.f. 108 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,35 (m, 5H, ArH); 7,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH2'' y ArH6'''); 6,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH3'' y ArH5'''); 6,02 (m, 1H, H2''); 5,78 (m, 1H, H2'); 5,39 (dd, *J* = 1,8, 17,1 Hz, 1H, H3_a); 5,24 (dd, *J* = 1,8, 10,5 Hz, 1H, H3_b); 5,10 (m, 4H, H3' y PhCH₂O); 4,52 (m, 2H, H1); 4,39 (m, 2H, H13 y H2); 4,24 (dd, *J* = 4,8,9,0 Hz, 1H, H5); 3,98 (dd, *J* = 3,9, 9,9 Hz, 1H, H8); 3,16 (m, 2H, H3''); 2,94 (m, 2H, 11-CH₂); 2,84 (m, 2H, H4'''); 2,55 (m, 2H, H1'); 1,94 (s, 3H, H14); 1,87 (m, 2H, H1''); 1,73 (m, 2H, H1'''); 1,54 (m, 4H, H2'' y H2'''); 1,03 (m, 2H, H3'''). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 175,4, C1; 174,4, C4; 174,2, C7; 172,5, C10; 159,0, C13; 158,5, NCO; 137,2, ArC4'''; 134,9, C2; 134,3, C2'; 131,5, ArC; 130,0, ArCH2'' y ArCH6'''; 129,6, ArCH; 129,4, ArCH; 129,4, ArCH; 128,5, ArC1''; 119,0, C3'; 117,6, C3; 115,9, ArCH3'' y ArCH5'''; 69,8, C1; 67,9, CH₂-éster; 57,8, C11; 55,3, C5; 54,8, C8; 54,0, C2; 41,9, C3''; 40,3, C4'''; 37,4, 11-CH₂; 36,5, C1'; 31,2, C1'''; 29,5, C2''; 26,5, C14; 23,8, C3'''; 22,5, C1''. Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 735 2 [M²⁺] (70%), 368 (100%). HRMS calc. para C₃₈H₅₅N₈O₇ 735,4194, encontrado 735,4200.

40

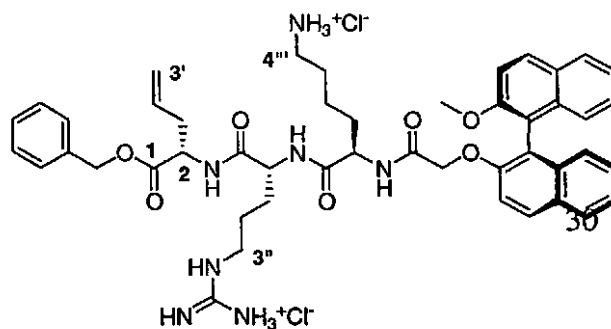
Diclorhidrato de (2S,5R,8R)-2-alil-3,6,9-triaza-11-(2-[2'-benciloxi-{1,1'}-(S)-binaftalen-2-iloxi])-8-(butilamino)-5-(3-guanidinopropil)-4,7,10-trioxoundecanoato de bencilo (134)



15

5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **124** (50 mg, 0,039 mmol) para producir **134** (29 mg, 0,030 mmol, 76%) en forma de un sólido de color crema. P.f. 116-118 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,70 (m, 4H, ArH); 6,91 (m, 18H, ArH); 5,54 (m, 1H, H2'); 4,89 (m, 6H, PhCH₂O, H1''' y H3'); 4,49 (m, 1H, H2); 4,30 (m, 1H, H5); 4,23 (m, 2H, H11); 4,05 (m, 1H, H8); 3,21 (m, 2H, H3''); 2,95 (m, 2H, H4'''); 2,50 (m, 2H, H1'); 1,62 (m, 2H, H1''); 1,43 (m, 4H, H1''' y H3'''); 1,15 (m, 2H, H2''); 0,89 (m, 2H, H2'''). RMN ¹³C (CD₃OD 75 MHz): δ 173,6, C4; 173,4, C2; 172,4, C7; 171,1, C10; 158,2, CN₃; 154,3, ArC; 154,1, ArC; 153,4, ArC; 142,1, ArC; 141,8, ArC; 140,8, ArC; 136,8, ArCH; 135,9, ArCH; 135,2, C2'; 132,6, ArC; 131,1, ArCH; 130,6, ArCH; 130,1, ArCH; 129,7, ArC; 129,6, ArC; 129,5, ArCH; 129,3, ArCH; 129,2, ArCH; 129,1, ArCH; 128,8, ArCH; 127,4, ArCH; 126,9, ArCH; 126,7, ArCH; 126,3, ArCH; 125,5, ArCH; 125,1, ArCH; 120,6, ArCH; 120,2, ArCH; 119,2, ArC; 116,6, C3'; 68,7, C11; 68,7, C1'''; 68,0, ArCH₂; 54,0, C5; 53,9, C2; 53,6, C8; 41,8, C3''; 40,4, C4'''; 36,5, C1'; 31,9, C1''; 30,0, C1'''; 27,6, C2''; 26,1, C2'''; 23,2, C3'''. Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 906 (100%) [M²⁺]. HRMS calc. para C₅₃H₆₀N₇O₇ 906,4554, encontrado 906,4544.

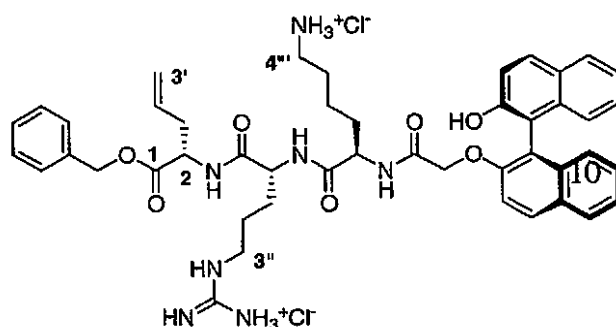
20 **Diclorhidrato de (2S,5R,8R)-2-alil-3,6,9-triaza-8-(butilamino)-5-(3-guanidinopropil)-11-(2-[2'-metiloxi-{1,1'}-(S)-binaftalen-2-iloxi])-4,7,10-trioxoundecanoato de bencilo (135)**



25 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **125** (45 mg, 0,037 mmol) para producir **135** (24 mg, 0,027 mmol, 72%) en forma de un sólido muy hidróscopico de color crema. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,76 (m, 4H, ArH); 7,03 (m, 13H, ArH); 5,56 (m, 1H, H2'); 4,94 (m, 4H, PhCH₂O y H3'); 4,31 (m, 4H, H2, H5 y H11); 4,03 (m, 1H, H8); 3,56 (s, 3H, OCH₃); 2,98 (m, 2H, H3''); 2,64 (m, 2H, H4'''); 2,36 (m, 2H, H1'); 1,42 (m, 4H, H1'' y H1'''); 0,99 (m, 2H, H2''); 0,78 (m, 2H, H2'''). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 173,7, C4; 173,1, C2; 172,4, C7; 170,8, C10; 158,4, CN₃; 156,2, ArC; 153,8, ArC; 136,9, ArC; 135,0, ArC; 134,8, C2'; 134,1, ArCH; 131,2, ArC; 131,0, ArCH; 130,9, ArCH; 130,5, ArC; 129,5, ArCH; 129,3, ArCH; 129,2, ArCH; 129,2, ArC; 129,1, ArCH; 127,6, ArC; 127,5, ArCH; 126,1, ArCH; 125,7, ArCH; 125,2, ArCH; 124,7, ArCH; 121,4, ArC; 119,5, ArCH; 119,2, C3'; 116,0, ArCH; 115,3, ArCH; 69,1, C11; 68,0, ArCH₂; 57,2, OCH₃; 54,0, C5; 53,6, C2; 53,6, C8; 41,9, C3''; 40,5, C4'''; 36,6, C1'; 32,2, C1''; 30,1, C1'''; 27,7, C2''; 26,2, C2'''; 23,1, C3'''. Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 830 (100%) [M²⁺]. HRMS calc. para C₄₇H₅₆N₇O₇ 830,4241, encontrado 830,4219.

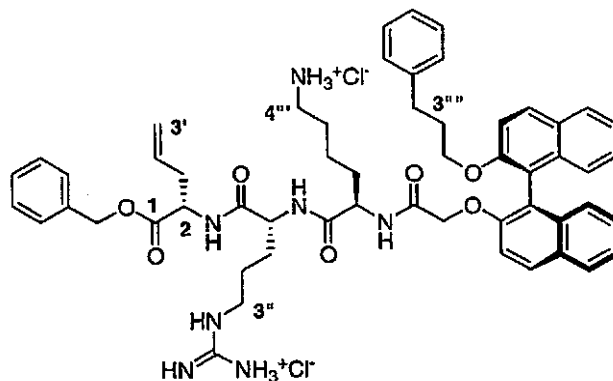
35

Diclorhidrato de (2*S*,5*R*,8*R*)-2-alil-3,6,9-triaza-8-(butilamino)-5-(3-guanidinopropil)-11-(2-[2'-hidroxi-{1,1'}-(*S*)-binaftalen-2-iloxi]-4,7,10-trioxoundecanoato de bencilo (136)



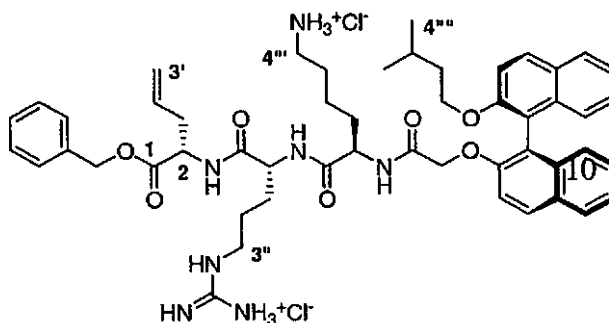
5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **126** (50 mg, 0,038 mmol) para producir **136** (35 mg, 0,036 mmol, 96%) en forma de un sólido muy hidróscopico de color crema. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,62 (m, 4H, ArH); 6,90 (m, 13H, ArH); 5,44 (m, 1H, H2'); 4,82 (m, 4H, PhCH₂O y H3'); 4,40 (m, 1H, H5); 4,31 (m, 2H, H11); 4,21 (m, 1H, H2); 3,96 (m, 1H, H8); 2,86 (m, 2H, H3''); 2,54 (m, 2H, H4''); 2,26 (m, 2H, H1'); 1,54 (m, 2H, H1''); 1,34 (m, 4H, H3''' y H1'''); 1,05 (m, 2H, H2''); 0,79 (m, 2H, H2'''). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 173,6, C4; 173,4, C2; 172,4, C7; 171,1, C10; 158,2, CN₃; 154,0, ArC; 153,3, ArC; 136,7, ArC; 135,2, ArC; 135,0, C2'; 133,9, ArCH; 131,0, ArCH; 130,8, ArC; 130,6, ArCH; 130,0, ArCH; 129,4, ArCH; 129,2, ArCH; 129,1, ArCH; 128,1, ArC; 127,8, ArCH; 127,5, ArC; 127,3, ArC; 126,2, ArCH; 125,5, ArCH; 125,1, ArCH; 124,1, ArCH; 120,5, ArC; 119,5, ArCH; 119,2δ, C3'; 116,5, ArCH; 115,5, ArCH; 68,6, C11; 67,9, ArCH₂; 54,0, C5; 53,9, C2; 53,5, C8; 41,7, C3''; 40,3, C4''; 36,4, C1'; 32,0, C1''; 30,0, C1'''; 27,6, C2''; 26,0, C2'''; 23,2, C3'''. Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 888 (5%) [M²⁺], 831 (100%). HRMS calc. para C₄₆H₅₄N₇O₇ 816,4085, encontrado 816,4086.

20 **Diclorhidrato de (2*S*,5*R*,8*R*)-2-alil-3,6,9-triaza-8-(butilamino)-5-(3-guanidinopropil)-4,7,10-trioxo-11-(2-[2'-(3-fenil-propiloxi)-{1,1'}-(*S*)-binaftalen-2-iloxi]-undecanoato de bencilo (137)**



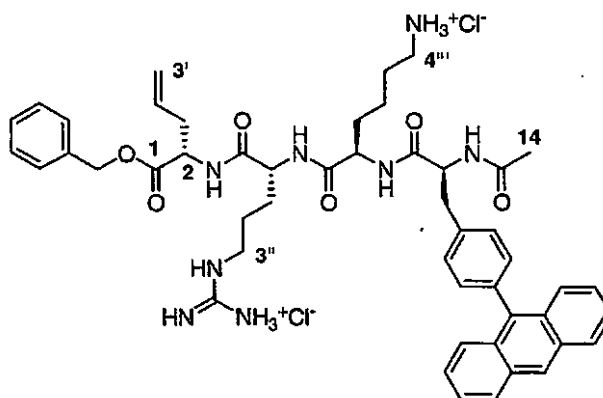
25 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **127** (146 mg, 0,11 mmol) para producir **137** (91 mg, 0,090 mmol, 82%) en forma de un sólido muy hidróscopico de color crema. RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ 7,95 (m, 4H, ArH); 7,15 (m, 18H, ArH); 5,73 (m, 1H, H2'); 5,10 (m, 4H, H3' y PhCH₂O); 4,47 (m, 1H, H5); 4,35 (m, 2H, H11); 4,17 (m, 1H, H2); 4,08 (m, 1H, H8); 3,86 (m, 2H, H1'''); 3,13 (m, 2H, H3''); 2,80 (m, 2H, H2'''); 2,52 (m, 2H, H4''); 2,10 (m, 2H, H1'); 1,61 (m, 4H, H3''' y H1''); 1,49 (m, 4H, H3' y H1''); 1,12 (m, 2H, H2''); 0,96 (m, 2H, H2'''). RMN ¹³C (CD₃OD, 125 MHz): δ 173,8, C4; 173,1, C2; 172,4, C7; 170,7, C10; 158,5, CN₃; 155,6, ArC; 154,0, ArC; 142,7, ArC; 137,0, C2'; 135,2, ArCH; 135,0, ArCH; 134,4, ArC; 134,1, ArCH; 131,3, ArC; 130,9, ArC; 130,6, ArCH; 129,6, ArCH; 129,3, ArCH; 129,3, ArCH; 129,2, ArCH; 129,2, ArCH; 129,0, ArCH; 127,9, ArC; 127,6, ArCH; 126,5, ArCH; 126,4, ArC; 125,9, ArC; 125,3, ArCH; 124,8, ArCH; 121,7, ArCH; 120,9, ArCH; 120,3, ArC; 119,1, C3'; 116,7, ArCH; 116,0, ArCH; 69,3, C11; 69,2, ArCH₂; 68,0, C1'''; 54,1, C5; 53,6, C2; 53,5, C8; 41,9, C3''; 40,3, C4''; 36,6, C1'; 32,5, C1''; 32,2, C1'''; 32,1, C3'''; 30,1, C2'''; 27,7, C2''; 26,2, C2'''; 23,1, C3'''. Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 934 (5%) [M²⁺], 468 (100%). HRMS calc. para C₅₅H₆₄N₇O₇ 934,4867, encontrado 934,4844.

Diclorhidrato de (2S,5R,8R)-2-alil-3,6,9-triaza-8-(butilamino)-5-(3-guanidinopropil)-11-(2-[2'-(3-metilbutoxi)-{1,1'}-(S)-binaftalen-2-iloxi])-4,7,10-trioxoundecanoato de bencilo (138)

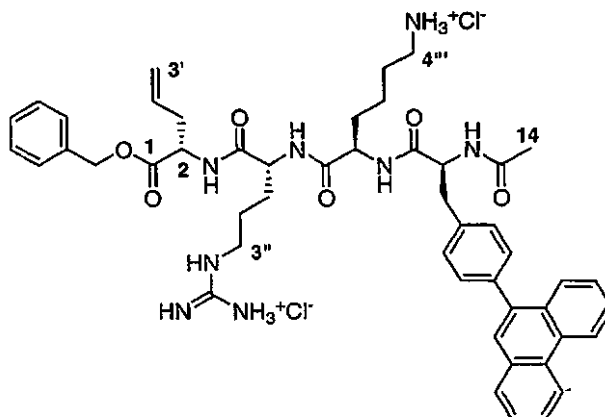


5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **128** (114 mg, 0,091 mmol) para producir **138** (48 mg, 0,050 mmol, 55%) en forma de un sólido muy hidróscopico de color crema. RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ 7,968 (m, 4H, ArH); 5,32 (m, 13H, ArH); 5,74 (m, 1H, H2'); 5,11 (m, 4H, PhCH₂O y H3'); 4,49 (m, 3H, H5 y H11); 4,35 (m, 1H, H2); 4,14 (m, 2H, H1'''); 3,95 (m, 1H, H8); 3,14 (m, 2H, H4''); 2,79 (m, 2H, H4''); 2,55 (m, 2H, H1'); 1,79 (m, 2H, H1''); 1,71 (m, 2H, H3'''); 1,55 (m, 4H, H2'''' y H1'''); 1,24 (m, 2H, H3'''); 1,17 (m, 2H, H2''); 0,96 (m, 2H, H2''); 0,53 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, H4_a'''); 0,47 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, H4_b'''). RMN ¹³C (CD₃OD, 125 MHz): δ 173,9, C4; 173,2, C2; 172,5, C7; 170,9, C10; 158,5, CN₃; 155,9, ArC; 154,0, ArC; 137,1, C2'; 135,2, ArC; 135,0, ArC; 134,3, ArCH; 134,2, ArCH; 131,4, ArC; 129,6, ArCH; 129,6, ArCH; 129,4, ArCH; 129,3, ArC; 129,1, ArCH; 128,2, ArC; 128,0, ArC; 127,6, ArCH; 127,5, ArCH; 126,4, ArCH; 126,0, ArCH; 125,2, ArC; 124,8, ArCH; 121,8, ArCH; 120,5, ArCH; 119,1, C3'; 117,0, ArCH; 116,0, ArCH; 69,0, ArCH₂; 68,0, C11; 65,2, C1'''; 54,2, C5; 53,7, C2; 53,6, C8; 41,9, C3''; 40,4, C4'''; 39,3, C2'''; 36,7, C1'; 32,2, C1''; 30,1, C2''; 27,7, C2'''; 26,2, C3'''; 25,6, C3'''; 22,8, C4_a'''; 22,6, C4_b'''. Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 886 (5%) [*M*²⁺], 444 (100%). HRMS calc. para C₅₁H₆₄N₇O₇ 886,4867, encontrado 886,4869.

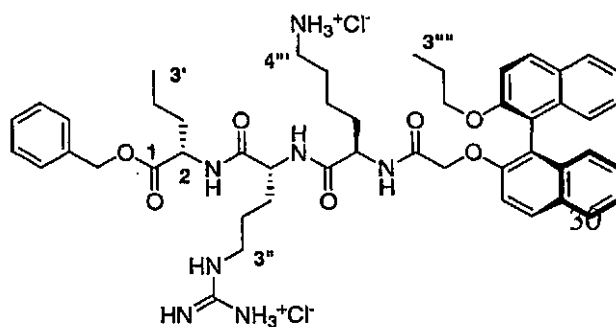
20 **(2S,5R,8R,11S)-2-Alil-8-(4-aminobutil)-11-(4-[9-antraceni]bencil)-3,6,9,12-tetraaza-5-(3-guanidino-propil)-4,7,10,13-tetraoxotetradecanoato de bencilo (139)**



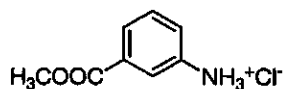
25 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **129** (20 mg, 0,016 mmol) para producir **139** (13 mg, 0,014 mmol, 88%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 218-220 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,68 (m, 17H, ArH); 5,77 (m, 1H, H2'); 5,15 (m, 4H, H3' y PHCH₂O); 4,82 (m, 1H, H11); 4,42 (m, 1H, H2); 4,25 (m, 1H, H5); 4,07 (m, 1H, H8); 3,18 (m, 2H, 11-CH₂); 2,88 (m, 4H, H4'''' y H3'''); 2,55 (m, 2H, H1'); 1,95 (s, 3H, H14); 1,85 (m, 2H, H1''); 1,65 (m, 2H, H1'''); 1,53 (m, 2H, H2''); 0,94 (m, 2H, H2'''). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 175,2, C13; 174,4, C1; 174,2, C4; 174,1, C10; 172,5, C7; 158,6, CN₃; 140,0, ArC; 139,9, ArC; 138,1, ArC; 137,4, ArC; 133,2, ArC; 134,3, C2'; 131,5, ArC; 131,3, ArCH; 130,1, ArCH; 129,2, ArC; 128,1, ArC; 127,9, ArCH; 127,6, ArCH; 127,5, ArCH; 126,6, ArCH; 125,9, ArCH; 125,8, ArCH; 125,6, ArCH; 124,2, ArCH; 119,1, C3'; 68,1, CH₂-éster; 57,9, C11; 55,3, C8; 54,7, C5; 54,2, C2; 42,1, C3''; 40,3, C4'''; 38,1, 11-CH₂; 36,7, C1'; 31,4, C1''; 29,4, C1'''; 27,3, C14; 26,5, C2''; 23,6, C3'''; 22,5, C2'''. Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 855 (50%) [*M*²⁺]; 428 (100%). HRMS calc. para C₄₉H₅₉N₈O₆ 855,4558, encontrado 855,4539.

(2S,5R,8R,11S)-2-Alil-8-(4-aminobutil)-3,6,9,12-tetraaza-5-(3-guanidinopropil)-4,7,10,13-tetraoxo-11-(4-[9-fenantrenil]bencil)tetradecanoato de bencilo (140)

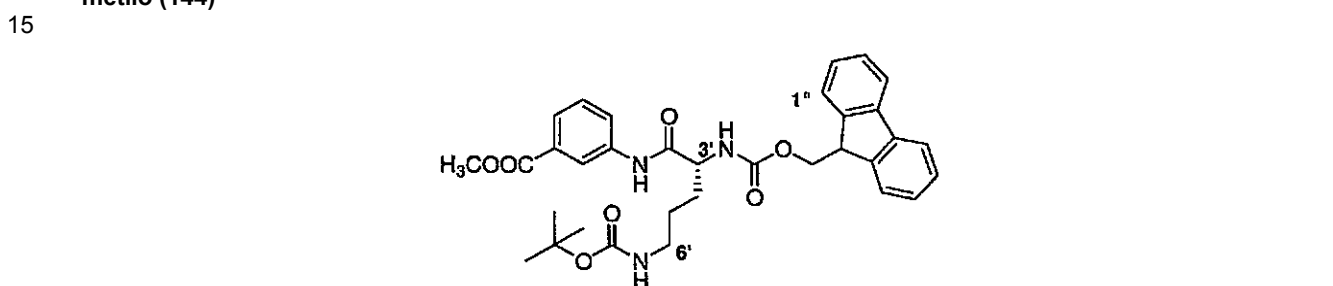
5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **130** (42 mg, 0,034 mmol) para producir **140** (25 mg, 0,027 mmol, 79%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 215-220 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,82 (m, 2H, ArH); 7,60 (m, 16H, ArH); 5,81 (m, 1H, H2'); 5,15 (m, 4H, PhCH₂O y H3'); 4,58 (m, 1H, H11); 4,43 (m, 1H, H2); 4,35 (dd, *J* = 4,8, 9,0 Hz, 1H, H5); 4,17 (dd, *J* = 4,8, 9,6 Hz, 1H, H8); 3,17 (m, 4H, H4''' y H3''); 2,72 (m, 2H, 11-ArCH₂); 2,59 (m, 1H, H1'); 1,96 (s, 3H, H14); 1,80 (m, 4H, H1'' y H1'''); 1,65 (m, 2H, H3'''); 1,51 (m, 2H, H2''); 1,22 (m, 2H, H2'''). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 175,2, C13; 174,4, C1; 174,2, C4; 174,1, C10; 172,5, C7; 158,6, CN₃; 140,7, ArC; 139,6, ArC; 137,4, ArC; 137,2, ArC; 134,3, C2'; 132,9, ArC; 132,1, ArC; 131,3, ArCH; 130,5, ArCH; 129,7, ArC; 129,6, ArC; 129,4, ArCH; 129,4, ArCH; 128,5, ArCH; 128,1, ArCH; 127,9, ArCH; 127,8, ArCH; 127,6, ArCH; 124,2, ArCH; 123,7, ArCH; 12,4, ArCH; 122,1, ArCH; 121,8, ArCH; 119,0, C3'; 68,0, CH₂-éster; 57,7, C11; 55,2, C8; 54,7, C5; 54,0, C2; 42,0, C3''; 40,1, C4''; 38,1, 11-CH₂; 36,6, C1'; 31,3, C1''; 29,6, C1'''; 27,8, C14; 26,4, C2''; 23,8, C3'''; 22,6, C2'''. Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 855 (30%) [M²⁺], 428 (100%). HRMS calc. para C₄₉H₅₉N₆O₆ 855,4558, encontrado 855,4528.

(2S,5R,8R)-3,6,9-Triaza-8-(4-aminobutil)-5-(3-guanidinopropil)-4,7,10-trioxo-2-propil-11-(2-[2'-3-(propiloxi)-(1,1')-(S)-binaftalen-2-iloxi])undecanoato de bencilo (141)

25 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **131** (115 mg, 0,094 mmol) para producir **141** (75 mg, 0,080 mmol, 85%) en forma de un sólido muy hidrosκόpio de color blanco. RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ 7,95 (m, 4H, ArH); 7,30 (m, 13H, ArH); 5,11 (m, 2H, PhCH₂O); 4,58 (m, 2H, H11); 4,39 (m, 1H, H5); 4,15 (m, 1H, H2); 4,89 (m, 1H, H8); 3,68 (m, 2H, H1'''); 3,17 (m, 2H, H3''); 2,55 (m, 2H, H4'''); 2,07 (m, 4H, H1' y H2'''); 1,38 (m, 6H, H1'', H3''' y H1'''); 1,34 (m, 2H, H2''); 1,13 (m, 2H, H2'''); 1,08 (m, 2H, H2''); 0,89 (m, 3H, H3'''); 0,50 (m, 3H, H3'). RMN ¹³C (CD₃OD, 125 MHz) δ 173,9, C4; 173,3, C2; 173,1, C7; 170,8, C10; 158,4, CN₃; 155,8, ArC; 153,9, ArC; 142,6, ArC; 137,1, ArC; 135,1, ArCH; 135,1, ArCH; 131,3, ArC; 130,9, ArC; 130,6, ArC; 129,6, ArCH; 129,3, ArCH; 129,3, ArCH; 129,1, ArC; 128,2, ArC; 127,6, ArCH; 127,4, ArCH; 126,3, ArCH; 125,9, ArCH; 125,2, ArCH; 124,8, ArCH; 11,7, ArCH; 120,4, ArCH; 116,8, ArCH; 116,0, ArCH; 72,1, C1'''; 69,2, C11; 67,9, ArCH₂; 54,1, C5; 53,7, C2; 53,6, C8; 41,9, C3''; 40,4, C4''; 34,3, C1'; 32,2, C1''; 30,1, C1'''; 27,7, C2''; 26,2, C2'''; 23,7, C2''; 23,1, C3''; 20,0, C2'; 13,9, C3'; 10,8, C3'''. Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 860 (30%) [M²⁺], 431 (100%). HRMS calc. para C₄₉H₆₂N₇O₇ 860,4711, encontrado 860,4730.

Clorhidrato de 3-amino-benzoato de metilo (143)

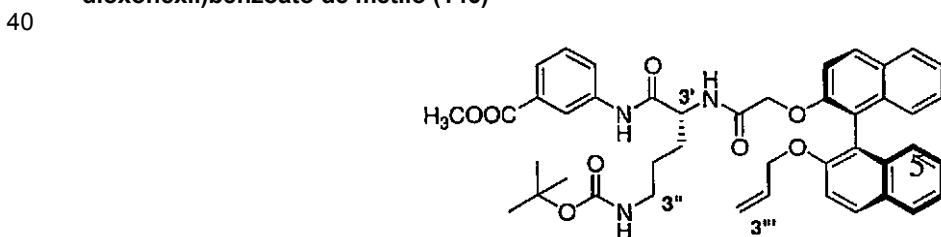
5 A una suspensión de ácido 3-aminobenzoico (1,03 g mg, 7,52 mmol) en MeOH (80 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (5 ml). La solución resultante se dejó en agitación durante 16 h antes de que el disolvente se retirara por evaporación y el producto precipitara con éter dietílico. El éter dietílico se retiró por evaporación para producir el compuesto del título (1,38 g, 7,38 mmol, 98%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 176-178 °C. RMN ¹H (D₂O, 300 MHz): δ 7,75 (dt, *J* = 1,8, 3,3, 7,2 Hz, 1H, ArH); 7,71 (m, 1H, ArH); 7,42 (m, 1H, ArH); 7,37 (m, 10 1H, ArH); 3,66 (s, 3H, OCH₃). Espectro de Masas (CI) *m/z* 152 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₈H₁₀NO₂ 152,0712, encontrado 152,0698.

(3'*R*)-3-(1-Aza-6-*tert*-butoxicarboxamido-3'-[9*H*-9-fluorenilmetoxicarboxamido]-2-oxohexil)benzoato de metilo (144)

20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento de péptidos (Procedimiento B), a partir de **143** (220 mg, 2,27 mmol) y ácido (*R*)-5-(*tert*-butoxicarboxamido)-2-(9*H*-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)pentanoico (578 mg, 1,27 mmol) para proporcionar **144** (277 mg, mmol, 36%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 96-98 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H, ArH); 8,17 (s, 1H, NH); 7,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, ArH); 7,77 (m, 1H, ArH); 7,72 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, ArH1'' y ArH8''); 7,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, ArH4'' y ArH5''); 7,36 (m, 2H, ArH3'' y ArH6''); 7,26 (m, 2H, ArH2'' y ArH7''); 6,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, NH); 4,63 (m, 1H, H3'); 4,36 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H, OC[^]-H9''); 4,17 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H, H9''); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 3,08 (m, 2H, H6'); 1,78 (m, 2H, H4'); 1,60 (m, 2H, H5'); 1,42~(s, 9H, (CH₃)₃). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 610 (100%) [MNa⁺], 588 (70%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₃₃H₃₈N₃O₇ 588,2710, encontrado 588,2726.

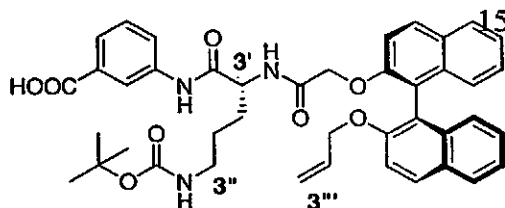
(3*R*)-3-(3'-Amino-1-aza-6-*tert*-butoxicarboxamido-2-oxohexil)benzoato de metilo (145)

35 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Fmoc (Procedimiento C), a partir de **144** (555 mg, 0,95 mmol) para producir **145** (285 mg, 0,78 mmol, 82%) en forma de un aceite viscoso incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,04 (m, 1H, ArH); 7,84 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H, ArH); 7,51 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH); 7,36 (m, 1H, ArH); 5,11 (m, 1H, NH); 3,91 (s, 3H, OCH₃); 3,69 (m, 1H, H3'); 3,19 (m, 2H, H6'); 2,08 (m, 2H, H4'); 1,65 (m, 4H, H5' y NH₂); 1,43 (s, 9H, (CH₃)₃). HRMS calc. para C₁₈H₂₈N₃O₅ 366,2029, encontrado 366,2051.

(3*R*)-3-(6-(2-[2'-Aliloxi-{1,1'}-(*S*)-binaftalen-2-iloxi])-1,4-diaza-3-[(3-*tert*-butoxicarboxamido)propil]-2,5-dioxohexil)benzoato de metilo (146)

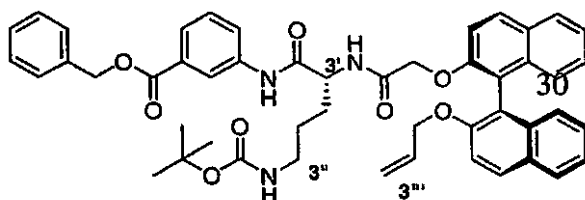
El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento de péptidos (Procedimiento B), a partir de **101** (288 mg, 0,75 mmol) y **145** (275 mg, 0,75 mmol) para proporcionar **146** (434 mg, 0,59 mmol, 79%) en forma de una espuma de color blanco. P.f. 70 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,08 (s, 1H, ArH); 7,91 (m, 7H, ArH); 7,85 (m, 8H, ArH); 6,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, NH); 5,69 (m, 1H, H2^{'''}); 4,94 (m, 2H, H3^{'''}); 4,55 (m, 5H, H6', H1^{'''} y H3'); 3,87 (s, 3H, OCH₃); 2,96 (m, 2H, H3^{''}); 1,62 (m, 2H, H1^{''}); 1,44 (s, 9H, (CH₃)₃); 1,04 (m, 2H, H2^{''}). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 732 (50%) [MH⁺], 351 (100%). HRMS calc. para C₄₃H₄₆N₃O₈ 732,3285, encontrado 732,3316.

Ácido (3*R*)-3-(6-(2-[2'-aliloxi-{1,1'}-(*S*)-binaftalen-2-iloxi])-1,4-diaza-3-[(3-*tert*-butoxicarboxamido)propil]-2,5-dioxohexil)benzoico (147)



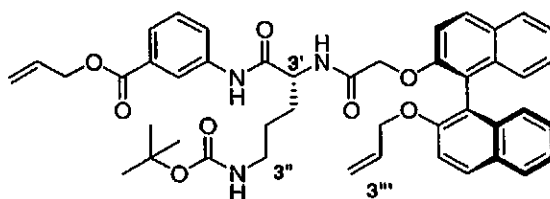
A una solución de **146** (370 mg, 0,51 mmol) en THF/agua, 3:1 (8 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (43 mg, 0,51 mmol) y la suspensión resultante se dejó en agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y el THF se retiró por evaporación antes de que la capa acuosa restante se lavara con éter dietílico (40 ml) para retirar el material de partida que no había reaccionado. La fase acuosa se acidificó con bisulfato potásico diluido y el precipitado resultante se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Las fracciones de DCM combinadas se secaron y se evaporaron para producir el compuesto del título (350 mg, 0,49 mmol, 96%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 86-90 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,70 (s a, 1H, COOH); 9,26 (s, 1H, ArH); 7,97 (m, 7H, ArH); 7,34 (m, 8H, ArH); 6,63 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, NH); 5,71 (m, 1H, H2^{'''}); 5,01 (m, 2H, H3^{'''}); 4,59 (m, 5H, H6', H1^{'''} y H3'); 3,03 (m, 2H, H3^{''}); 1,65 (m, 2H, H1^{''}); 1,49 (s, 9H, (CH₃)₃); 1,15 (m, 2H, H2^{''}). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 740 (100%) [MNa⁺], 718 (20%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₄₂H₄₄N₃O₈ 718,3128, encontrado 718,3152.

(3*R*)-3-(6-(2-[2'-aliloxi-{1,1'}-(*S*)-binaftalen-2-iloxi])-1,4-diaza-3-[(3-*tert*-butoxicarboxamido)propil]-2,5-dioxohexil)benzoato de bencilo (148)



A una solución de **147** (40 mg, 0,056 mmol) en acetona (2 ml) se le añadieron K₂CO₃ (17 mg, 0,12 mmol) y bromuro de bencilo (21 mg, 0,12 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación durante 16 h antes de la concentración y la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 5%/DCM) para producir el compuesto del título (36 mg, 0,045 mmol, 80%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 145-152 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,63 (s, 1H, ArH); 7,90 (m, 7H, ArH); 7,30 (m, 11H, ArH); 6,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, NH); 5,68 (m, 1H, H2^{'''}); 5,30 (s, 2H, ArCH₂); 4,87 (m, 2H, H3^{'''}); 4,50 (m, 5H, H6', H1^{'''} y H3'); 3,00 (m, 2H, H3^{''}); 1,52 (m, 2H, H1^{''}); 1,42 (s, 9H, (CH₃)₃); 1,05 (m, 2H, H2^{''}). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 808 (30%) [MH⁺]; 414 (100%). HRMS calc. para C₄₉H₅₀N₃O₈ 808,3598, encontrado 808,3634.

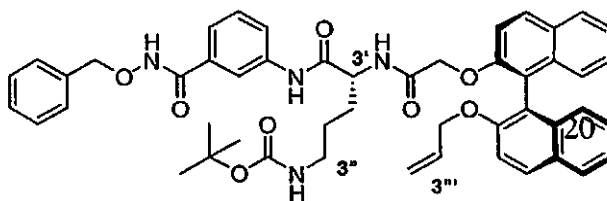
(3*R*)-3-(6-(2-[2'-Aliloxi-{1,1'}-(*S*)-binaftalen-2-iloxi])-1,4-diaza-3-[(3-*tert*-butoxicarboxamido)propil]-2,5-dioxohexil)benzoato de alilo (149)



A una solución de **147** (43 mg, 0,060 mmol) en acetona (2 ml) se le añadieron K₂CO₃ (18 mg, 0,12 mmol) y bromuro de alilo (0,1 ml, 0,12 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación durante 16 h antes de la concentración y

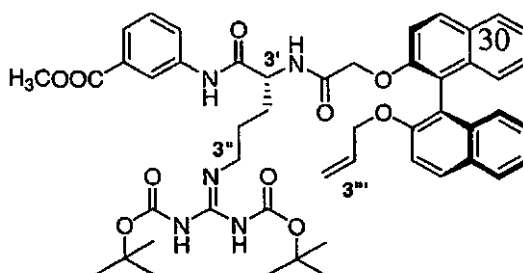
la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 5%/DCM) para producir el compuesto del título (36 mg, 0,047 mmol, 79%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 142-150 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,75 (s, 1H, ArH); 7,90 (m, 7H, ArH); 7,29 (m, 8H, ArH); 6,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, NH); 6,02 (m, 1H, CH-éster); 5,65 (m, 1H, H2^{'''}); 5,39 (dd, *J* = 1,5, 17,4 Hz, 1H, H3_a-éster); 5,27 (dd, *J* = 1,5, 10,5 Hz, 1H, H3_b-éster); 4,89 (m, 2H, H3^{'''}); 4,81 (m, 2H, H1-éster); 4,55 (ABc, *J* = 14,7 Hz, 2H, H6[']); 4,52 (m, 2H, H1^{'''}); 4,23 (m, 1H, H3[']); 3,00 (m, 2H, H3^{''}); 1,91 (m, 2H, H1^{''}); 1,44 (s, 9H, (CH₃)₃); 1,01 (m, 2H, H2^{''}). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 758 (10%) [MH⁺]; 444 (100%). HRMS calc. para C₄₅H₄₇N₃O₈Na 780,3261, encontrado 780,3290.

(3*R*)-3-(6-(2-[2'-Aliloxi-{1,1'}-(*S*)-binaftalen-2-iloxi])-1,4-diaza-3-[(3-*terc*-butoxicarboxamido)propil]-2,5-dioxohexil)-*N*-benciloxibenzamida (150)

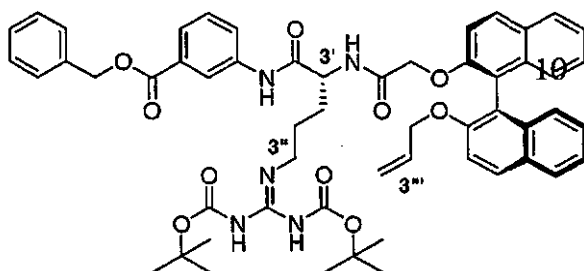


El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento de péptidos (Procedimiento B), a partir de **147** (91 mg, 0,127 mmol) y *O*-bencilhidroxilamina (20 mg, 1,27 mmol) para proporcionar **150** (82 mg, 0,100 mmol, 78%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 141-144 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,14 (s, 1H, ArH); 7,97 (m, 2H, ArH); 7,88 (m, 2H, ArH); 7,31 (m, 10H, ArH); 6,41 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, NH); 5,66 (m, 1H, H2^{'''}); 4,95 (m, 4H, H3^{'''} y ArCH₂); 4,66 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H, NH); 4,54 (m, 4H, H6['], H1^{'''}); 4,30 (m, 1H, H3[']); 2,93 (m, 2H, H3^{''}); 1,54 (m, 2H, H1^{''}); 1,43 (s, 9H, (CH₃)₃); 1,06 (m, 2H, H2^{''}). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 823 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₄₉H₅₁N₄O₈ 823,3707, encontrado 823,3726.

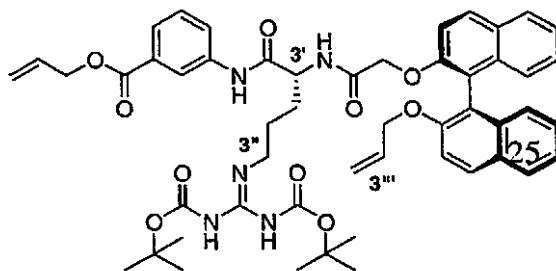
(3*R*)-3-(6-(2-[2'-Aliloxi-{1,1'}-(*S*)-binaftalen-2-iloxi])-1,4-diaza-3-[(di-*terc*-butoxicarbonil]guanidino)propil)-2,5-dioxohexil)benzoato de metilo (151)



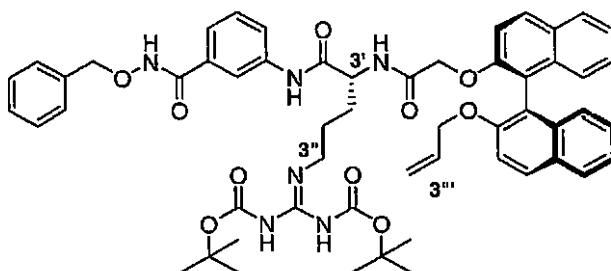
A una solución de **155** (32 mg, 0,048 mmol) en DCM (3 ml) se le añadieron *N*1-*terc*-butoxicarboxamido(trifluorometilsulfonilimino)metilpropanamida (28 mg, 0,072 mmol) y trietilamina (7,3 mg, 0,072 mmol). La solución resultante se dejó en agitación durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (15:1, DCM/MeOH) para producir el compuesto del título (41 mg, 0,047 mmol, 98%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 74-76 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,55 (s, 1H, ArH); 8,27 (s a, 1H, NH); 7,77 (m, 7H, ArH); 7,26 (m, 8H, ArH); 6,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, NH); 5,59 (m, 1H, H2^{'''}); 4,67 (m, 2H, H3^{'''}); 4,57 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H, H1^{'''}); 4,48 (m, 2H, C6[']); 4,34 (m, 1H, H3[']); 3,91 (s, 3H, OCH₃); 3,26 (m, 2H, H3^{''}); 1,65 (m, 2H, H1^{''}); 1,51 (s, 9H, (CH₃)₃); 1,46 (s, 9H, (CH₃)₃); 1,14 (m, 2H, H2^{''}). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 896 (100%) [MNa⁺], 875 (95%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₄₉H₅₆N₅O₁₀ 874,4027, encontrado 874,4043.

(3R)-3-(6-(2-[2'-Aliloxi-{1,1'}-(S)-binaftalen-2-iloxi])-1,4-diaza-3-(3[[di-*tert*-butoxicarbonil]guanidino]propil)-2,5-dioxohexil)benzoato de bencilo (152)

5 A una solución de **157** (20 mg, 0,027 mmol) en DCM (2 ml) se le añadieron *N*1-*tert*-butoxicarboxamido(trifluorometilsulfonilimino)metilpropanamida (16 mg, 0,041 mmol) y trietilamina (4 mg, 0,041 mmol). La solución resultante se dejó en agitación durante 16 h en una atmósfera de N₂. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (15:1, DCM/MeOH) para producir el compuesto del título (15 mg, 0,016 mmol, 58%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 122-126 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,41 (s, 1H, ArH); 8,26 (s a, 1H, NH); 7,85 (m, 7H, ArH); 7,32 (m, 8H, ArH); 6,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, NH); 5,56 (m, 1H, H2'''); 5,37 (s, 2H, ArCH₂); 4,85 (m, 2H, H3'''); 4,56 (m, 2H, H1'''); 4,45 (m, 2H, H6''); 4,32 (m, 1H, H3'); 3,25 (m, 2H, H3''); 1,63 (m, 2H, H1''); 1,50 (s, 9H, (CH₃)₃); 1,46 (s, 9H, (CH₃)₃); 1,15 (m, 2H, H2''). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 950 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₅₅H₆₀N₅O₁₀ 950,4340, encontrado 950,4339.

(3R)-3-(6-(2-[2'-Aliloxi-{1,1'}-(S)-binaftalen-2-iloxi])-1,4-diaza-3-(3[[di-*tert*-butoxicarbonil]guanidino]propil)-2,5-dioxohexil)benzoato de alilo (153)

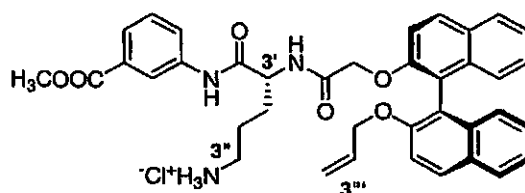
20 A una solución de **159** (25 mg, 0,036 mmol) en DCM (2 ml) se le añadieron *N*1-*tert*-butoxicarboxamido(trifluorometilsulfonilimino)metilpropanamida (21 mg, 0,054 mmol) y trietilamina (0,1 ml). La solución resultante se dejó en agitación durante 16 h en una atmósfera de N₂. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (15:1, DCM/MeOH) para producir el compuesto del título (31 mg, 0,034 mmol, 97%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 70 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,57 (s, 1H, ArH); 8,26 (s a, 1H, NH); 7,88 (m, 7H, ArH); 7,28 (m, 8H, ArH); 6,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, NH); 6,03 (m, 1H, CH-éster); 5,58 (m, 1H, H2'''); 5,40 (dd, *J* = 1,5, 17,1 Hz, 1H, H3_a-éster); 5,28 (dd, *J* = 1,5, 10,5 Hz, 1H, H3_b-éster); 4,85 (m, 4H, H1-éster y H3'''); 4,50 (m, 4H, H6' y H1'''); 4,34 (m, 1H, H3'); 3,26 (m, 2H, H3''); 1,62 (m, 2H, H1''); 1,50 (s, 9H, (CH₃)₃); 1,46 (s, 9H, (CH₃)₃); 1,10 (m, 2H, H2''). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 900 (10%) [MH⁺], 700 (100%). HRMS calc. para C₅₁H₅₈N₅O₁₀ 900,4184, encontrado 900,4179.

(3R)-3-(6-(2-[2'-Aliloxi-{1,1'}-(S)-binaftalen-2-iloxi])-1,4-diaza-3-(3[[di-*tert*-butoxicarbonil]guanidino]propil)-2,5-dioxohexil)-*N*-benciloxibenzamida (154)

35

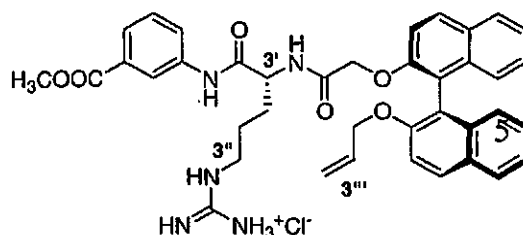
A una solución de **161** (51 mg, 0,067 mmol) en DCM (3 ml) se le añadieron *N*1-terc-butoxicarboxamido(trifluorometilsulfonilimino)metilpropanamida (39 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (0,1 ml). La solución resultante se dejó en agitación durante 16 h en una atmósfera de N₂. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (15:1, DCM/MeOH) para producir el compuesto del título (58 mg, 0,060 mmol, 90%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 112 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,05 (s, 1H, ArH); 8,25 (s a, 1H, NH); 7,90 (m, 4H, ArH); 7,31 (m, 16H, ArH); 6,34 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, NH); 5,63 (m, 1H, H2''); 5,00 (s, 2H, ArCH₂); 4,89 (m, 2H, H3'''); 4,51 (m, 4H, H6' y H1'''); 4,25 (m, 1H, H3'); 3,23 (m, 2H, H3''); 1,65 (m, 2H, H1''); 1,50 (s, 9H, (CH₃)₃); 1,44 (s, 9H, (CH₃)₃); 1,10 (m, 2H, H2''). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 987 (100%) [MNa⁺], 965 (90%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₅₅H₆₁N₆O₁₀ 965,4449, encontrado 965,4422.

Clorhidrato de (3*R*)-3-(6-(2-[2'-aliloxi-{1,1'}-(*S*)-binaftalen-2-iloxi])-3-(3-aminopropil)-1,4-diaza-2,5-dioxohexil)benzoato de metilo (155**)**



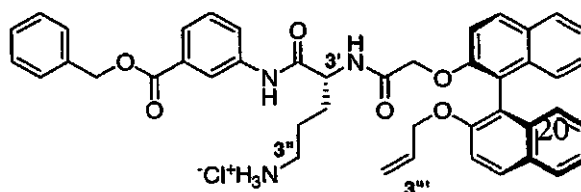
El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **146** (56 mg, 0,077 mmol) para producir **155** (38 mg, 0,057 mmol, 74%) en forma de un sólido muy hidroscópico de color crema. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,02 (m, 2H, ArH); 7,92 (m, 2H, ArH); 7,75 (m, 2H, ArH); 7,34 (m, 8H, ArH); 7,06 (m, 2H, ArH); 5,71 (m, 1H, H2'''); 4,90 (m, 2H, H3'''); 4,59 (m, 5H, H6', H1''' y H3'); 3,93 (s, 3H, OCH₃); 2,76 (m, 2H, H3''); 1,67 (m, 2H, H1''); 1,30 (m, 2H, H2''). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 170,9, 1-CO; 170,6, C5'; 168,1, C2'; 155,4, ArC; 154,1, ArC; 139,8, C2'''; 138,0, ArC; 135,1, ArC; 134,9, ArC; 132,1, ArCH; 131,5, ArC; 131,3, ArC; 131,0, ArCH; 130,8, ArCH; 130,2, ArCH; 129,3, ArC; 129,2, ArCH; 127,6, ArCH; 127,3, ArCH; 127,1, ArCH; 126,4, ArCH; 126,3, ArCH; 126,0, ArCH; 125,5, ArCH; 125,3, ArCH; 124,8, ArCH; 122,1, ArC; 121,8, ArC; 117,0, C3'''; 117,0, ArCH; 116,2, ArCH; 70,9, C1'''; 67,4, C6'; 53,1, H3'; 52,6, OCH₃; 40,1, C3''; 30,3, C2''; 24,5, C1''. Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 632 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₃₈H₃₈N₃O₆ 632,2761, encontrado 632,2777.

Clorhidrato de (3*R*)-3-(6-(2-[2'-aliloxi-{1,1'}-(*S*)-binaftalen-2-iloxi])-1,4-diaza-3-(3-guanidilpropil)-2,5-dioxohexil)benzoato (156**)**



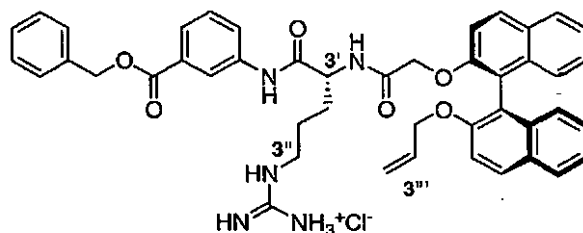
El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **151** (49 mg, 0,056 mmol) para producir **156** (32 mg, 0,045 mmol, 80%) en forma de un sólido de color crema. P.f. 124-126 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,28 (s, 1H, ArH); 7,90 (m, 4H, ArH); 7,32 (m, 9H, ArH); 7,07 (m, 2H, ArH); 5,73 (m, 1H, H2'''); 4,97 (m, 2H, H3'''); 4,52 (m, 5H, H6', H1''' y H3'); 3,92 (s, 3H, OCH₃); 3,01 (m, 2H, H3''); 1,63 (m, 2H, H1''); 1,17 (m, 2H, H2''). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ. 171,0, 1-CO; 170,4, C5'; 168,0, C2'; 158,4, CN₃; 155,4, ArC; 154,2, ArC; 140,0, C2'''; 138,8, ArC; 135,1, ArC; 135,0, ArC; 132,0, ArCH; 131,3, ArC; 131,1, ArC; 131,0, ArCH; 130,7, ArCH; 130,2, ArCH; 129,4, ArC; 129,3, ArCH; 127,7, ArCH; 127,6, ArCH; 126,4, ArCH; 126,3, ArCH; 126,1, ArCH; 126,0, ArCH; 125,9, ArCH; 125,4, ArCH; 125,4, ArCH; 122,0, ArC; 121,9, ArC; 117,2, C3'''; 117,0, ArCH; 116,4, ArCH; 70,8, C1'''; 69,4, C6'; 53,5, H3'; 52,9, OCH₃; 41,8, C3''; 30,6, C2''; 25,8, C1''. Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 698 (25%) [MNa⁺], 413 (100%). HRMS calc. para C₃₉H₄₀N₅O₆ 674,2979, encontrado 674,2979.

Clorhidrato de (3R)-3-(6-(2-[2'-aliloxi-{1,1'}-(S)-binaftalen-2-iloxi])-3-(3-aminopropil)-1,4-diaza-2,5-dioxohexil)benzoato de bencilo (157)



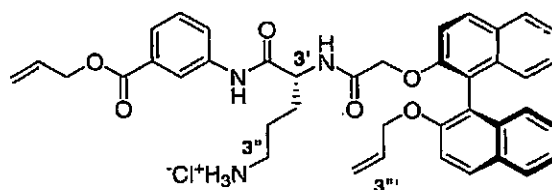
5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **148** (35 mg, 0,043 mmol) para producir **157** (30 mg, 0,040 mmol, 93%) en forma de un sólido muy hidróscopico de color crema. RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ 8,25 (s, 1H, ArH); 7,80 (m, 7H, ArH); 7,28 (m, 11H, ArH); 5,58 (m, 1H, H2''); 5,27 (s, 2H, ArCH₂); 4,79 (m, 2H, H3''); 4,46 (m, 5H, H6', H1''' y H3'); 2,68 (m, 2H, H3''); 1,59 (m, 2H, H1''); 1,22 (m, 2H, H2''). RMN ¹³C (CD₃OD, 125 MHz): δ 171,2, 1-CO; 169,8, C5'; 167,2, C2'; 153,9, ArC; 152,8, ArC; 137,2, C2''; 136,4, ArC; 133,7, ArC; 133,6, ArC; 133,1, ArCH; 131,0, ArCH; 129,2, ArC; 129,0, ArC; 128,4, ArCH; 128,2, ArCH; 128,0, ArCH; 127,0, ArCH; 126,8, ArCH; 126,6, ArCJH; 126,4, ArCH; 125,2, ArCH; 126,0, ArCH; 125,6, ArCH; 125,2, ArCH; 124,4, ArCH; 123,9, ArCH; 123,0, ArC; 122,8, ArC; 121,0, ArCH; 120,8, ArCH; 119,5, ArC; 117,2, ArC; 116,2, C3''; 115,0, ArCH; 112,3, ArCH; 70,2, C1''; 67,7, C6'; 51,2, C3'; 40,4, C3''; 32,8, C2''; 23,0, C1''. Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 750 (35%) [MK⁺], 360 (100%). HRMS calc. para C₄₄H₄₂N₃O₆ 708,3074, encontrado 708,3062.

Clorhidrato de (3R)-3-(6-(2-[2'-aliloxi-{1,1'}-(S)-binaftalen-2-iloxi])-1,4-diaza-3-(3-guanidilpropil)-2,5-dioxohexil)benzoato de bencilo (158)



25 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **152** (15 mg, 0,016 mmol) para producir **158** (6 mg, 0,0076 mmol, 48%) en forma de un sólido muy hidróscopico de color crema. RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ 8,22 (s, 1H, ArH); 7,79 (m, 7H, ArH); 7,25 (m, 13H, ArH); 5,59 (m, 1H, H2''); 5,27 (s, 2H, ArCH₂); 4,80 (m, 2H, H3''); 4,47 (m, 4H, H1''' y H6'); 4,28 (dd, *J* = 5,0, 7,0 Hz, 1H, H3'); 2,92 (m, 2H, H3''); 1,54 (m, 2H, H1''); 1,08 (m, 2H, H2''). RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz): δ 169,8, 1-CO; 168,9, C5'; 166,4, C2'; 153,4, ArC; 152,7, ArC; 137,5, C2''; 136,2, ArC; 133,4, ArC; 133,3, ArC; 133,2, ArCH; 131,4, ArC; 131,2, ArC; 130,5, ArCH; 130,4, ArCH; 129,7, ArCH; 129,4, ArC; 128,8, ArCH; 128,5, ArCH; 128,7, ArCH; 128,4, ArCH; 126,9, ArCH; 126,8, ArCH; 126,2, ArCH; 125,9, ArCH; 125,6, ArCH; 124,8, ArCH; 124,6, ArCH; 124,5, ArCH; 121,7, ArCH; 121,2, ArC; 120,9, ArC; 119,6, ArC; 116,9, C3''; 116,5, ArCH; 114,7, ArCH; 70,2, C1''; 68,5, C6'; 66,9, ArCH₂; 52,8, C3'; 40,3, C3''; 29,8, C2''; 25,3, C1''. Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 750 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₄₅H₄₄N₅O₆ 750,3292, encontrado 750,3273.

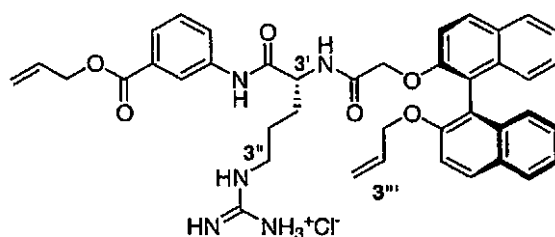
Clorhidrato de (3R)-3-(6-(2-[2'-aliloxi-{1,1'}-(S)-binaftalen-2-iloxi])-3-(3-aminopropil)-1,4-diaza-2,5-dioxohexil)benzoato de alilo (159)



40 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **149** (8 mg, 0,011 mmol) para producir **159** (7 mg, 0,010 mmol, 92%) en forma de un sólido muy hidróscopico de color crema. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,20 (s, 1H, ArH); 7,89 (m, 7H, ArH); 7,26 (m, 8H, ArH);

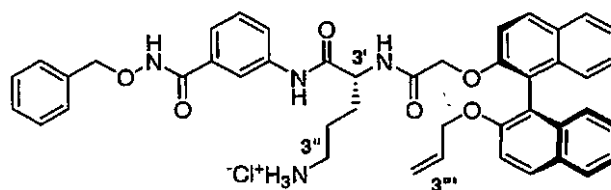
6,02 (m, 1H, CH-éster); 5,62 (m, 1H, H2'''); 5,34 (dd, $J = 1,5, 15,5$ Hz, 1H, H3_a-éster); 5,20 (dd, $J = 1,5, 10,5$ Hz, 1H, H3_b-éster); 4,83 (m, 2H, H3'''); 4,81 (m, 2H, H1-éster); 4,50 (m, 5H, H6', H3' y H1'''); 2,68 (m, 2H, H3''); 1,59 (m, 2H, H1''); 1,12 (m, 2H, H2''). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 169,5, 1-CO; 169,2, C5'; 166,0, C2'; 154,2, ArC; 152,6, ArC; 138,4, ArC; 133,9, C2-éster; 133,8, C2'''; 133,7, ArC; 132,5, ArC; 131,2, ArC; 130,9, ArCH; 130,4, ArCH; 129,9, ArC; 129,7, ArC; 129,6, ArCH; 128,9, ArCH; 128,4, ArCH; 128,2, ArCH; 126,9, ArCH; 126,0, ArCH; 125,8, ArCH; 125,4, ArCH; 125,3, ArCH; 124,6, ArCH; 124,5, ArCH; 124,0, ArCH; 120,8, ArC; 119,8, ArC; 118,5, C3-éster; 116,8, C3'''; 116,1, ArCH; 114,9, ArCH; 70,7, C1-éster; 68,7, C1'''; 66,4, C6'; 52,2, C3'; 39,3, C3''; 28,6, C2''; 26,2, C1''. Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 698 (30%) [MK⁺], 123 (100%). HRMS calc. para C₄₀H₄₀N₃O₆ 658,2917, encontrado 658,2918.

Clorhidrato de (3R)-3-(6-(2-[2'-aliloxi-{1,1'}-(S)-binaftalen-2-iloxi])-1,4-diaza-3-(3-guanidinopropil)-2,5-dioxohexil)benzoato de alilo (160)

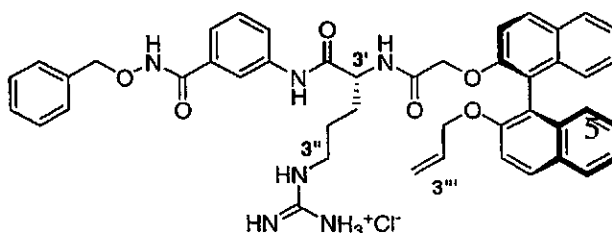


El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **153** (40 mg, 0,044 mmol) para producir **160** (11 mg, 0,015 mmol, 34%) en forma de un sólido muy hidrosκόpico de color crema. RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ 8,38 (s, 1H, ArH); 7,99 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, ArH); 7,88 (t, $J = 7,5$, 2H, ArH); 7,76 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H, ArH); 7,52 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, ArH); 7,45 (d, $J = 9,0$, 1H, ArH); 7,40 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, ArH); 7,31 (dd, $J = 7,0, 14,5$ Hz, 2H, ArH); 7,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, ArH); 7,07 (m, 2H, ArH); 6,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, NH); 6,04 (m, 1H, CH-éster); 5,70 (m, 1H, H2'''); 5,30 (m, 2H, H3-éster); 4,92 (m, 2H, H3'''); 4,53 (m, 6H, H6', H1-éster y H1'''); 4,43 (m, 1H, H3'); 3,04 (m, 2H, H3''); 1,68 (m, 2H, H1''); 1,20 (m, 2H, H2''). RMN ¹³C (CD₃OD, 125 MHz): δ. 171,0, 1-CO; 167,3, C2'; 158,4, CN₃; 155,3, ArC; 154,0, ArC; 139,9, ArC; 135,1, C2-éster; 135,0, C2'''; 134,8, ArC; 131,9, ArC; 130,9, ArCH; 130,9, ArC; 130,8, ArC; 130,1, ArCH; 129,2, ArCH; 129,1, ArCH; 127,6, ArCH; 127,5, ArCH; 126,3, ArCH; 126,2, ArC; 125,8, ArCH; 125,7, ArCH; 125,7, ArCH; 125,3, ArCH; 124,9, ArCH; 122,2, ArC; 122,1, ArCH; 121,8, ArCH; 120,4, ArC; 118,6, C3-éster; 117,1, C3'''; 117,0, ArCH; 116,1, ArCH; 72,4, C1-éster; 70,9, C1'''; 69,4, C6'; 66,7, ArCH₂; 53,5, C3'; 41,8, C3''; 30,4, C2''; 25,6, C1''. Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 700 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₄₁H₄₂N₅O₆ 700,3135, encontrado 700,3129.

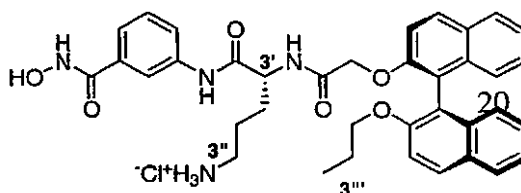
Clorhidrato de (3R)-3-(6-(2-[2'-aliloxi-{1,1'}-(S)-binaftalen-2-iloxi])-3-[(3-aminopropil]-1,4-diaza-2,5-dioxohexil)-*N*-benciloxibenzamida (161)



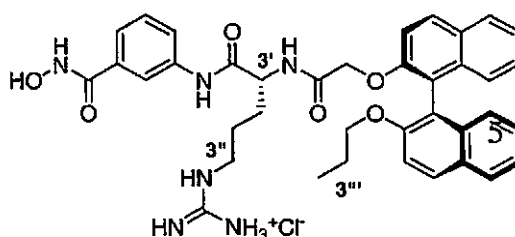
El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **150** (73 mg, 0,089 mmol) para producir **161** (67 mg, 0,088 mmol, 99%) en forma de un sólido hidrosκόpico de color blanco. RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ 7,50 (m, 20H, ArH); 5,63 (m, 1H, H2'''); 4,90 (m, 2H, H3'''); 4,46 (m, 6H, H6', H1'' y ArCH₂); 3,90 (m, 1H, H3'); 3,23 (m, 2H, H3''); 1,62 (m, 2H, H1''); 1,15 (m, 2H, H2''). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 170,7, 1-CO; 170,5, C5'; 167,7, C2'; 155,4, ArC; 154,0, ArC; 139,9, C2'''; 137,3, ArC; 135,1, ArC; 134,9, ArC; 134,8, ArCH; 134,1, ArC; 131,6, ArC; 131,0, ArCH; 130,9, ArCH; 130,8, ArCH; 130,6, ArCH; 130,4, ArCH; 130,2, ArCH; 129,6, ArCH; 129,5, ArCH; 129,3, ArCH; 129,2, ArCH; 127,8, ArCH; 127,6, ArCH; 126,8, ArCH; 125,6, ArCH; 125,2, ArCH; 123,8, ArC; 121,9, ArC; 120,6, ArCH; 120,2, ArCH; 118,8, ArCH; 118,4, ArCH; 117,4, C3'''; 116,6, ArC; 79,2, C1'''; 71,0, ArCH₂; 69,5, C6'; 53,2, C3'; 40,0, C3''; 30,3, C2''; 24,5, C1''. Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 723 (20%) [M⁺], 360 (100%). HRMS calc. para C₄₄H₄₃N₄O₆ 723,3183, encontrado 723,3187.

Clorhidrato de (3R)-3-(6-(2-[2'-aliloxi-{1,1'}-(S)-binaftalen-2-iloxi])-1,4-diaza-3-[(3-guanidinopropil)-2,5-(dioxohexil)-N-benciloxibenzamida (162)

5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A), a partir de **154** (16 mg, 0,017 mmol) para producir **162** (7 mg, 0,0087 mmol, 51%) en forma de un sólido de color crema. P.f. 142 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,95 (m, 4H, ArH); 7,33 (m, 16H, ArH); 5,60 (m, 1H, H2''); 4,96 (m, 2H, H3'''); 4,49 (m, 6H, H6', H1''' y ArCH₂); 3,97 (m, 1H, H3'); 3,04 (m, 2H, H3''); 1,66 (m, 2H, H1''); 1,20 (m, 2H, H2''). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 172,6, 1-CO; 171,1, C5'; 167,7, C2'; 158,4, CN₃; 155,4, ArC; 154,0, ArC; 139,8, C2'''; 136,8, ArC; 135,1, ArC; 135,0, ArC; 134,9, ArCH; 134,0, ArC; 131,4, ArC; 130,9, ArCH; 130,9, ArCH; 130,8, ArCH; 130,4, ArCH; 130,2, ArCH; 130,0, ArCH; 129,7, ArCH; 129,5, ArCH; 129,3, ArCH; 129,2, ArCH; 127,6, ArCH; 127,5, ArCH; 126,4, ArCH; 125,9, ArCH; 124,6, ArC; 123,8, ArC; 121,9, ArC; 120,4, ArCH; 120,3, ArCH; 118,8, ArCH; 118,0, ArCH; 117,0, C3'''; 116,2, ArC; 79,2, C1'''; 71,0, ArCH₂; 69,4, C6'; 53,6, C3'; 41,8, C3''; 30,5, C2''; 25,7, C1''. Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 765 (20%) [M⁺], 102 (100%). HRMS calc. para C₄₅H₄₅N₆O₆ 765,3401, encontrado 765,3375.

Clorhidrato de (3R)-(3-(3-aminopropil)-1,4-diaza-7-oxa-2,5-dioxohexil-3-(6-(2-[2'-propiloxi-{1,1'}-(S)-binaftalen-2-iloxi])-N-hidroxibenzamida (163)

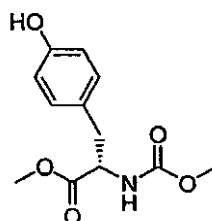
25 A una solución de **150** (28 mg, 0,034 mmol) en THF (3 ml) se le añadió paladio sobre carbono activado (15 mg). La mezcla resultante se lavó abundantemente con gas hidrógeno y se dejó en agitación durante 16 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se evaporó a sequedad. Después, este producto intermedio se sometió al procedimiento general de desprotección de ácido (Procedimiento A) para producir el compuesto del título (16 mg, 0,024 mmol, 70%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 116 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ 7,89 (m, 5H, ArH); 7,30 (m, 9H, ArH); 4,56 (m, 2H, H6'); 4,08 (m, 1H, H3'); 3,88 (m, 2H, H1''); 3,66 (m, 2H, H3''); 1,67 (m, 2H, H1''); 1,35 (m, 4H, H2'' y H2'''); 0,76 (m, 3H, H3'''). RMN ¹³C (CD₃OD, 125 MHz): δ 170,9, 1-CO; 170,7, C5'; 166,3, C2'; 155,9, ArC; 154,1, ArC; 139,7, ArC; 135,3, ArCH; 135,1, ArCH; 131,0, ArC; 130,9, ArCH; 130,7, ArCH; 130,5, ArCH; 130,4, ArC; 130,2, ArC; 130,1, ArCH; 129,5, ArCH; 129,3, ArCH; 129,1, ArCH; 129,1, ArCH; 127,5, ArCH; 126,9, ArCH; 126,4, ArCH; 125,9, ArCH; 125,6, ArCH; 125,3, ArC; 124,7, ArC; 124,5, ArC; 117,0, ArCH; 116,9, ArCH; 116,2, ArC; 72,1, C6'; 69,5, C1'''; 53,1, C3'; 40,0, C3''; 30,4, C2''; 24,8, C2'''; 23,7, C1''; 10,5, C3'''. Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 636 (50%) [M⁺], 623 (100%). HRMS calc. para C₃₇H₃₉N₄O₆ 635,2870, encontrado 635,2863.

Clorhidrato de (3R)-(1,4-diaza-3-(3-guanidinopropil)-7-oxa-2,5-dioxohexil-3-(6-(2-[2'-propiloxi-{1,1'}-(S)-binaftalen-2-iloxi])-N-hidroxibenzamida (164)

40 A una solución de **154** (39 mg, 0,040 mmol) en THF (3 ml) se le añadió paladio sobre carbono activado. La mezcla resultante se lavó abundantemente con gas hidrógeno y se dejó en agitación durante 16 h. La mezcla se filtró a

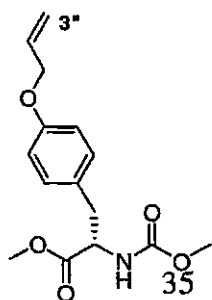
través de Celite y se evaporó a sequedad. Después, este producto intermedio se sometió al procedimiento general de desprotección de ácido (Procedimiento A) para producir el compuesto del título (24 mg, 0,034 mmol, 84%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 158-160 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 9,96 (s a, 1H, OH); 7,95 (m, 5H, ArH); 7,24 (m, 9H, ArH); 4,45 (ABc, *J* = 14,1 Hz, 2H, H6'); 4,09 (m, 1H, H3'); 3,92 (m, 2H, H1'''); 3,03 (m, 2H, H3''); 1,62 (m, 2H, H1''); 1,40 (m, 2H, H2'''); 1,17 (m, 2H, H2''); 0,51 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, H3'''). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 170,9, 1-CO; 170,8, C5'; 170,8, C2'; 158,5, CN₃; 155,9, ArC; 154,0, ArC; 139,9, ArC; 135,2, ArCH; 135,1, ArCH; 131,5, ArC; 131,0, ArC; 130,9, ArCH; 130,7, ArCH; 130,2, ArC; 130,1, ArC; 129,3, ArCH; 129,1, ArCH; 127,6, ArCH; 127,5, ArCH; 126,4, ArCH; 125,9, ArCH; 125,3, ArCH; 124,7, ArCH; 124,4, ArCH; 124,2, ArCH; 123,6, ArC; 122,0, ArC; 120,3, ArC; 116,9, ArCH; 116,2, ArCH; 72,1, C6'; 69,4, C1'''; 52,5, C3'; 41,9, C3''; 30,5, C2''; 25,7, C2'''; 23,7, C1''; 10,5, C3'''. Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 677 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₃₈H₄₁N₆O₆ 677,3088, encontrado 677,3130.

(2S)-3-(4-Hidroxifenil)-2-metoxicarboxamidopropanoato de metilo (170)

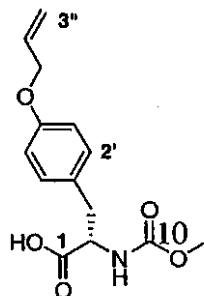


A una solución de clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo (189 mg, 0,82 mmol) y bicarbonato sódico (210 mg, 2,5 mmol) en THF (3 ml) y agua (3 ml) a 0 °C se le añadió cloroformiato de metilo (86 mg, 0,9 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 3 h. La reacción se interrumpió con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml) y DCM (2 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad para producir el compuesto del título (195 mg, 0,77 mmol, 94%) en forma de un aceite transparente, que tenía unos datos espectrales de acuerdo con los indicados.¹²⁷ RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH2' y ArH6'); 6,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH3' y ArH5'); 5,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, NH); 4,59 (m, 1H, H2); 3,71 (s, 3H, CH₃, NCOOCH₃); 3,65 (s, 3H, OCH₃); 3,01 (m, 2H, C3). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 254 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₁₂H₁₆NO₅ 254,1029, encontrado 254,1036.

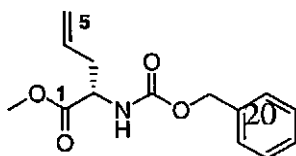
(2S)-3-(4-Aliloxifenil)-2-metoxicarboxamidopropanoato de metilo (171)



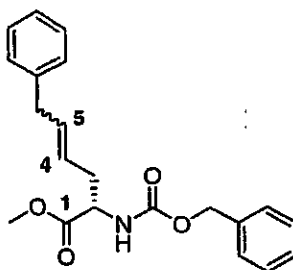
A una solución de 170 (195 mg, 0,77 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió K₂CO₃ (213 mg, 1,54 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a TA en una atmósfera de N₂ durante 20 min antes de la adición de bromuro de alilo (0,14 ml, 1,54 mmol). Después de 16 h, la reacción se interrumpió con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 30 ml) y salmuera (30 ml). Las fracciones orgánicas restantes se secaron y se evaporaron a sequedad para producir el compuesto del título (220 mg, 0,75 mmol, 98%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 145-146 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,02 (d, *J* = 8,7 Hz, ArH2' y ArH6'); 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, ArH3' y ArH5'); 6,04 (m, 1H, H2''); 5,40 (dd, *J* = 1,5, 17,1 Hz, 1H, H3_a''); 5,27 (dd, *J* = 1,2, 10,5 Hz, 1H, H3_b''); 5,18 (d, *J* = 7,5 Hz, NH); 4,60 (m, 1H, H2); 4,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H, H1''); 3,71 (s, 3H, NCOOCH₃); 3,66 (s, 3H, OCH₃); 3,03 (m, 2H, C3). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z [MH⁺]. HRMS calc. para C₁₅H₂₀NO₅ 294,1342, encontrado 294,1346.

Ácido (2S)-3-(4-aliloxifenil)-2-metoxicarboxamidopropanoico (172)

- 5 A una solución de **171** (220 mg, 0,75 mmol) en THF/agua (3:1, 10 ml) se le añadió hidróxido de litio (63 mg, 1,50 mmol) y la suspensión resultante se dejó en agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y el THF se retiró por evaporación al vacío. La capa acuosa se lavó con DCM (30 ml) para retirar el material de partida que no había reaccionado. El pH de la fase acuosa se ajustó a pH 3 con HCl al 10% y el precipitado resultante se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad para producir el compuesto del título (186 mg, 0,67 mmol, 89%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 170-172 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,39 (s a, 1H, COOH); 7,07 (d, J = 8,7 Hz, ArH2' y ArH6'); 6,84 (d, J = 8,4 Hz, ArH3' y ArH5'); 6,03 (m, 1H, H2''); 5,39 (dd, J = 1,2, 17,1 Hz, 1H, H3a''); 5,27 (dd, J = 1,2, 10,5 Hz, 1H, H3b''); 4,62 (dd, J = 6,0, 13,2 Hz 1H, H2); 4,50 (d, J = 5,4 Hz, C1''); 3,65 (s, 3H, NCOOCH₃); 3,08 (m, 2H, H3). Espectro de Masas (CI, +ve) m/z 280 (50%) [MH⁺], 220 (100%) [MH⁺ menos metoxicarbonato] HRMS calc. para C₁₄H₁₇NO₅ 279,1107, encontrado 279,1114.

(2S)-2-Benciloxicarboxamido-4-pentenoato de metilo (173)

- 20 A una solución de clorhidrato de (2S)-2-amino-4-pentenoato de metilo (422 mg, 2,56 mmol) y NaHCO₃ (645 mg, 7,68 mmol) en THF/agua (3 ml/3 ml, 1:1) se le añadió cloruro de bencilo (482 mg, 2,82 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 16 h. La reacción se interrumpió con HCl al 3% (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml), se secó y se concentró para dar el compuesto del título (676 mg, 2,56 mmol, 100%) en forma de un aceite transparente, que tenía unos datos espectrales de acuerdo con los indicados.¹²⁸ [α]_D²⁰ + 9,1 (c. 0,15 en CHCl₃) (bibl. [α]_D²⁰ + 6,4 (c. 1,05 en MeOH))¹²⁸ RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,33 (m, 5H, ArH); 5,69 (m, 1H, H4); 5,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H, NH); 5,12 (m, 4H, ArCH₂, C5); 4,47 (m, 1H, H2); 3,72 (s, 3H, OCH₃); 2,54 (m, 2H, H3). Espectro de Masas (CI, +ve) m/z 264 (20%) [MH⁺], 113 (100%). HRMS calc. para C₁₄H₁₈NO₄ 264,12358, encontrado 264,12421.

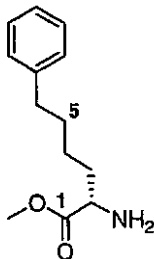
(2S,4E/Z)-2-Benciloxicarboxamido-6-fenil-4-hexenoato de metilo (174)

- 35 A una solución de **173** (181 mg, 0,69 mmol) en DCM (13,8 ml) se le añadieron alilbenceno (163 mg, 1,38 mmol) y catalizador de Grubb de primera generación (28 mg, 0,0345 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (4:1, hexano/EtOAc) para producir el compuesto del título en forma de una mezcla en una proporción 1:1 de isómeros E y Z (103 mg, 0,29 mmol, 42%) en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,26 (m, 10H, ArH); 5,72 (m, 1H, H4); 5,42 (m, 2H, NH y H5); 5,13 (s, 2H, ArCH₂O); 5,50 (m, 1H, H2); 3,74/3,71 (s, 3H, OCH₃ [E & Z]); 3,39/3,34 (d, J

= 7,5, 6,6 Hz, 2H, H6); 2,54 (m, 2H, H3). Espectro de Masas (CI, +ve) m/z 354 (20%) [MH⁺], 263 (100%). HRMS calc. para C₂₁H₂₄NO₄ 354,17053, encontrado 354,17077.

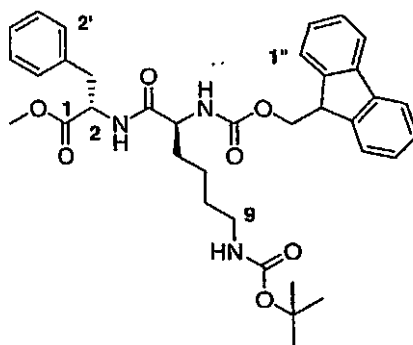
(2S)-2-Amino-6-fenilhexanoato de metilo (175)

5



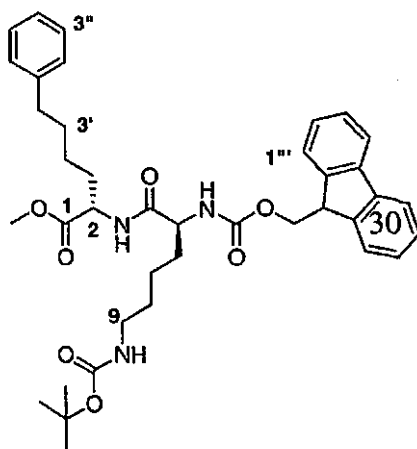
A una solución de **174** (118 mg, 0,33 mmol) en THF (30 ml) se le añadió paladio sobre carbono activado (62 mg, 0,029 mmol). El matraz se evacuó y se cargó dos veces con gas H₂ antes de que se agitara a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se evaporó a sequedad para producir el compuesto del título (73 mg, 0,33 mmol, 100%) en forma de un aceite de color pardo claro. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,21 (m, 5H, ArH); 3,71 (m, 6H, OCH₃, NH₂ y H2); 2,60 (m, 2H, H6); 1,62 (m, 6H, H3, H4 y H5). Espectro de Masas (CI, +ve) m/z 222 (30%) [MH⁺], 113 (100%). HRMS calc. para C₁₃H₂₀NO₂ 222,14940, encontrado 222,14934.

(2S,5S)-3-Aza-2-bencil-9-(*tert*-butoxicarboxamido)-5-(9H-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)-4-oxononanoato de metilo (176)

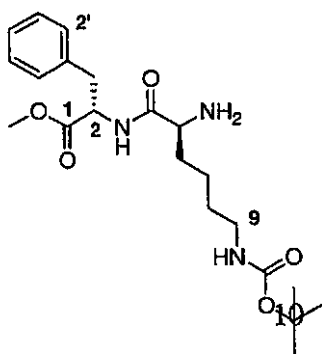


El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento (Procedimiento B) a partir de cloruro de (1S)-2-fenil-1-metoxicarboniletilamonio (300 mg, 1,39 mmol) y ácido (2S)-6-*tert*-butoxicarboxamido-2-(9H-9-fluorenilmetiloxi)carboxamidohexanoico (769 mg, 1,64 mmol) para proporcionar **176** (848 mg, 1,35 mmol, 97%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 87-90 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,75 (d, J = 7,2 Hz, 2H, ArH1" y ArH8); 7,58 (d, J = 7,2 Hz, 2H, ArH4" y ArH5"); 7,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H, ArH3" y ArH6); 7,30 (t, J = 6,9 Hz, 2H, ArH2" y ArH7"); 7,21 (m, 2H, ArH3' y ArH5'); 7,07 (m, 1H, ArH4'); 6,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H, NH); 5,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H, NH); 4,85 (dd, J = 6,3, 14,1 Hz, 1H, H2); 5,69 (s a, 1H, NH); 4,36 (m, 2H, OCH₂-H9"); 4,19 (m, 2H, H5 y H9"); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 3,09 (m, 2H, H2-CH₂); 3,04 (m, 2H, H9); 1,77 (m, 2H, H7); 1,63 (m, 2H, H6); 1,42 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,33 (m, 2H, H8). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 630 (10%) [MH⁺], 104 (100%). HRMS calc. para C₃₆H₄₄N₃O₇ 630,3179, encontrado 630,3189.

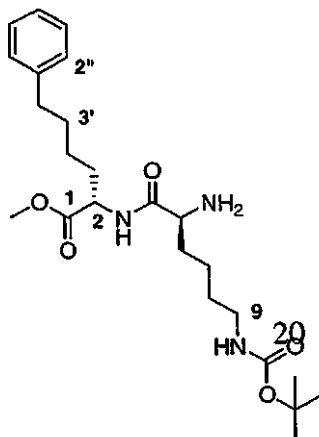
30

(2S,5S)-3-Aza-9-(*tert*-butoxicarboxamido)-5-(9H-9-fluorenilmetiloxicarboxamido)-4-oxo-3-(4'-fenil-butil)nonanoato de metilo (177)

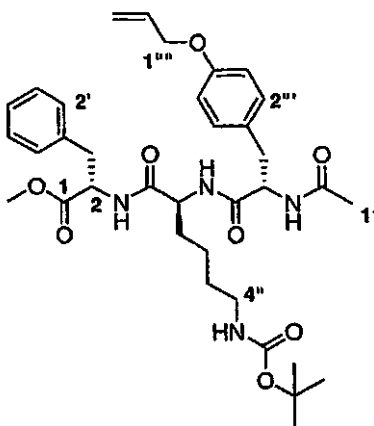
5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento (Procedimiento B) a partir de **175** (63 mg, 0,29 mmol) y ácido (2S)-6-*tert*-butoxicarboxamido-2-(9H-9-fluorenilmetiloxi)carboxamidohexanoico (113 mg, 0,24 mmol) para proporcionar **177** (138 mg, 0,21 mmol, 86%) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,73 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, ArH1''' y ArH8'''); 7,57 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H, ArH4''' y ArH5'''); 7,37 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, ArH3''' y ArH6'''); 7,19 (m, 7H, ArH2''', ArH7''', ArH1'', ArH2'', ArH3'', ArH4'', ArH5'' y ArH6); 6,80 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, NH); 5,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, NH); 4,78 (s a, 1H, NH); 4,55 (m, 1H, H2); 4,37 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H, OCH₂-H9''); 4,20 (m, 2H, H5 y H9'''); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 3,07 (m, 2H, H9); 2,53 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, H4'); 1,84 (m, 2H, H7); 1,62 (m, 2H, H6); 1,42 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,36 (m, 2H, H8); 1,26 (m, 4H, H2' y H3'). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 673 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₃₉H₅₀N₃O₇ 672,3649, encontrado 672,3624.

(2S,5S)-5-Amino-3-aza-2-bencil-9-(*tert*-butoxicarboxamido)-4-oxononanoato de metilo (178)

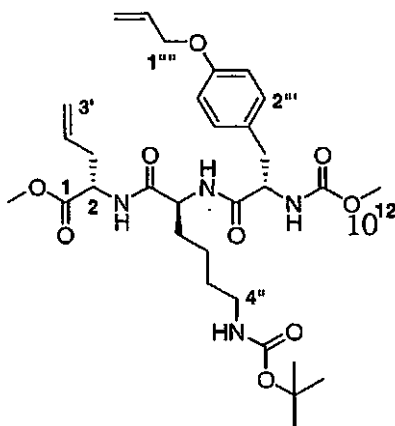
20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Fmoc (Procedimiento C) a partir de **176** (836 mg, 1,33 mmol) para proporcionar **178** (142 mg, 0,35 mmol, 26%) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, NH); 7,22 (m, 3H, ArH3', ArH4' y ArH5'); 7,10 (m, 2H, ArH2' y ArH6'); 4,83 (m, 1H, H2); 4,60 (s a, 1H, NH); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 3,29 (dd, *J* = 4,5, 7,5 Hz, 1H, H5); 3,08 (m, 2H, H2-CH₂); 3,06 (m, 2H, H9); 1,67 (m, 2H, H7); 1,46 (m, 2H, H6); 1,41 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,24 (m, 2H, H8). Espectro de Masas (ES + ve) m/z 409 (100%) [MH⁺].

(2S,5S)-2-Amino-3-aza-9-(*tert*-butoxicarboxamido)-4-oxo-2-(4-fenilbutil)nonanoato de metilo (179)

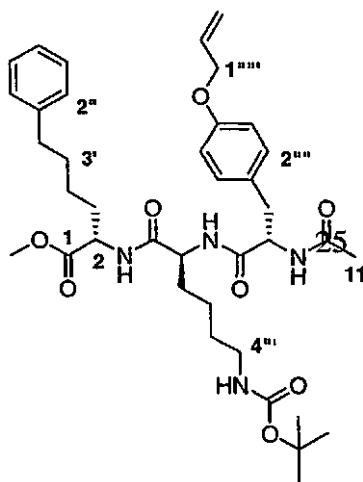
- 5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Fmoc (Procedimiento C) a partir de **177** (138 mg, 0,21 mmol) para proporcionar **179** (78 mg, 0,17 mmol, 81%) en forma de un aceite de color pardo claro. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, NH); 7,22 (m, 5H, ArH); 4,56 (m, 2H, H2 y H5); 3,72 (s, 3H, OCH₃); 3,11 (m, 2H, H9); 2,60 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H4'); 1,83 (m, 2H, H7); 1,66 (m, 6H, H1', H2' y H3'); 1,44 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,29 (m, 2H, H8); 0,86 (m, 2H, H6). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 450 (100%) [MH⁺].
- 10 HRMS calc. para C₂₄H₄₀N₃O₅ 450,2968, encontrado 450,2950.

(2S,5S,8S)-8-(4-Aliloxibencil)-3,6,9-triaza-2-bencil-5-(4-[*tert*-butoxicarboxamido]butil)-4,7,10-trioxoundecanoato de metilo (180)

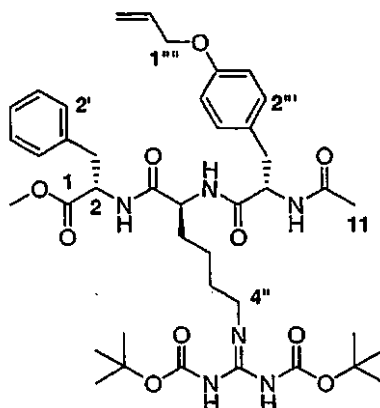
- 15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento de péptidos (Procedimiento B) a partir de **16** (76 mg, 0,29 mmol) y **178** (142 mg, 0,35 mmol) para proporcionar **180** (135 mg, 0,21 mmol, 72%) en forma de un sólido de color blanquecino. P.f. 122-126 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,24 (m, 3H, ArH3', ArH4' y ArH5'); 7,12 (m, 2H, ArH2' y ArH6'); 7,05 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH2''' y ArH6'''); 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, ArH3''' y ArH5'''); 6,50 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H, NH); 6,01 (m, 1H, H2'''); 5,37 (dd, *J* = 1,5, 17,1 Hz, 1H, H3a'''); 5,25, *J* = 1,2, 10,5 Hz, 1H, H3b'''); 4,87 (s a, 1H, NH); 4,79 (m, 1H, H2); 4,68 (m, 1H, H5); 4,45 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H, H1'''); 4,43 (m, 1H, H8); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 3,06 (m, 4H, 2-CH₂ y 8-CH₂); 2,93 (m, 2H, H4''); 1,95 (s, 3H, H11); 1,75 (m, 2H, H2''); 1,55 (m, 2H, H1''); 1,32 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,26 (m, 2H, H3''). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 653 (10%) [MH⁺]; 104 (100%).
- 20 HRMS calc. para C₃₅H₄₈N₄O₈Na 75,3370, encontrado 675,3358.
- 25

(2S,5S,8S)-2-Alil-8-(4-aliloxibencil)-3,6,9-triaza-5-(4-[*tert*-butoxicarboxamido]butil)-11-oxa-4,7,10-trioxododecanoato de metilo (181)

5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento de péptidos (Procedimiento B) a partir de **24** (340 mg, 0,95 mmol) y **172** (148 mg, 0,53 mmol) para proporcionar **181** (264 mg, 0,43 mmol, 81%) en forma de un sólido de color blanquecino. P.f. 90-91 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,08 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, ArH^{2''} y ArH^{6''}); 7,00 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, NH); 6,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH^{3''} y ArH^{5''}); 6,03 (m, 1H, H^{2'''}); 5,63 (m, 1H, H^{2'}); 5,39 (dd, *J* = 1,5, 17,1 Hz, 1H, H^{3_a'''}); 5,27 (dd, *J* = 1,5, 10,8 Hz, 1H, H^{3_b'''}); 5,12 (m, 2H, H^{3'}); 4,93 (s a, 1H, NH); 4,61 (m, 1H, H²); 4,51 (m, 2H, H⁵ y H⁸); 4,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H, H^{1'''}); 3,74 (s, 3H, NCOOCH₃); 3,62 (s, 3H, OCH₃); 3,00 (m, 4H, H^{4''} y ArCH₂); 2,51 (m, 2H, H^{1'}); 1,80 (m, 2H, H^{2''}); 1,60 (m, 2H, H^{1''}); 1,43 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,28 (m, 2H, H^{3''}). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 619 (60%) [MH⁺]; 641 (100%) [M⁺+Na]. HRMS calc. para C₃₁H₄₆N₄O₉ Na 641,3162, encontrado 641,3184.

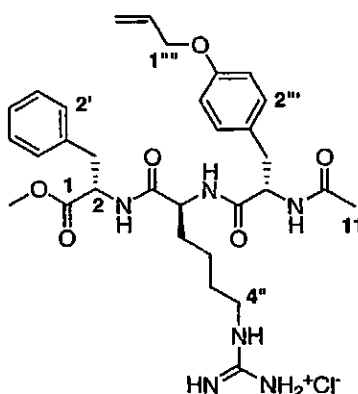
(2S,5S,8S)-8-(4-Aliloxibencil)-3,6,9-triaza-5-(4-[*tert*-butoxicarboxamido]butil)-4,7,10-trioxo-2-(4-fenilbutil)undecanoato de metilo (182)

20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento de péptidos (Procedimiento B) a partir de **16** (37 mg, 0,14 mmol) y **179** (78 mg, 0,17 mmol) para proporcionar **182** (72 mg, 0,10 mmol, 74%) en forma de un sólido de color blanquecino. P.f. 112-117 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,20 (m, 5H, ArH); 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH^{2'''} y ArH^{6'''}); 6,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH^{3'''} y ArH^{5'''}); 6,45 (m, 2H, NH); 6,09 (m, 1H, NH); 6,02 (m, 1H, H²); 5,39 (dd, *J* = 1,5, 17,1 Hz, 1H, H^{3_a'''}); 5,27 (dd, *J* = 1,5, 10,5 Hz, 1H, H^{3_b'''}); 4,79 (s a, 1H, NH); 4,60 (m, 1H, H²); 4,48 (m, 3H, H⁵ y H¹); 4,35 (m, 1H, H⁸); 3,72 (s, 3H, OCH₃); 3,02 (m, 4H, H^{4'''}, 8-CH₂); 2,60 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H, H^{4'}); 1,97 (s, 3H, H¹¹); 1,84 (m, 2H, H^{2''}); 1,66 (m, 6H, H^{1'}, H^{2'} y H^{3'}); 1,43 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,32 (m, 4H, H^{1'''} y H^{3'}). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 695 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₃₈H₅₅N₄O₈ 695,4020, encontrado 695,4008.

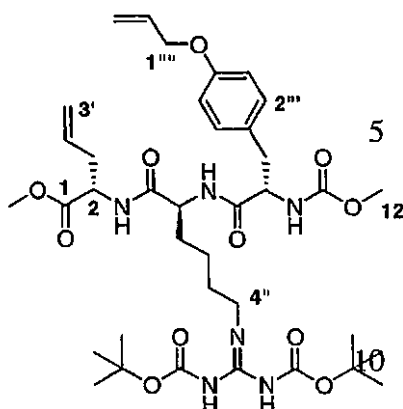
(2S,5S,8S)-8-(4-Aliloxibencil)-3,6,9-triaza-2-bencil-5-(4[[di-*tert*-butoxicarbonil]guanidino]butil)-4,7,10-trioxoundecanoato de metilo (183)

5 A una solución de **180** (125 mg, 1,19 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 3 h. El disolvente se retiró por evaporación y el intermedio oleoso se precipitó mediante la adición de éter dietílico (5 ml) que se decantó y el producto sólido se secó al vacío. A la sal se le añadieron *N1-tert*-butoxicarboxamido(trifluorometilsulfonilimino)metilpropanamida (82 mg, 0,21 mmol), trietilamina (0,1 ml) y DCM (3 ml). La solución resultante se dejó en agitación durante 16 h en una atmósfera de N₂. El disolvente se retiró por evaporación al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (20:1, DCM/MeOH) para producir el compuesto del título (177 mg, 0,21 mmol, 100%) en forma de un sólido de color blanquecino. P.f. 228 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,26 (m, 3H, ArH3', ArH4' y ArH5'); 7,08 (m, 4H, ArH2', ArH6', ArH2''' y ArH6'''); 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H, ArH3''' y ArH5'''); 6,46 (t, J = 8,4 Hz, 2H, NH); 6,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H, NH); 6,00 (m, 1H, H2'''); 5,37 (dd, J = 1,2, 16,8 Hz, 1H, H3_a'''); 5,26 (dd, J = 1,5, 10,8 Hz, 1H, H3_b'''); 4,78 (m, 1H, H2); 4,61 (m, 1H, H5); 4,47 (d, J = 5,4 Hz, 2H, H1'''); 4,32 (m, 1H, H8); 3,71 (s, 3H, OCH₃); 3,31 (m, 2H, 2-CH₂); 3,08 (m, 2H, 8-CH₂); 2,97 (d, J = 6,9 Hz, 2H, H4''); 1,98 (s, 3H, H11); 1,76 (m, 2H, H2''); 1,52 (m, 2H, H1''); 1,48 (s, 18H, C(CH₃)₃); 1,25 (m, 2H, H3''). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 795 (20%) [MH⁺]; 104 (100%). HRMS calc. para C₄₁H₅₉N₆O₁₀ 795,4293, encontrado 795,4310.

20 **Clorhidrato de (2S,5S,8S)-8-(4-aliloxibencil)-3,6,9-triaza-2-bencil-5-(4-guanidinobutil)-4,7,10-trioxoundecanoato de metilo (165)**



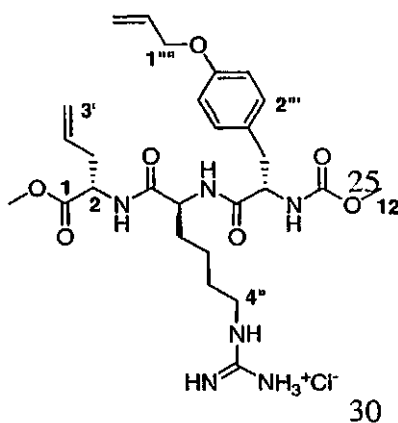
25 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A) a partir de **183** (157 mg, 0,20 mmol) para producir **165** (93 mg, 0,15 mmol, 74%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 175-179 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,20 (m, 5H, ArH'); 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H, ArH2''' y ArH6'''); 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H, ArH3''' y ArH5'''); 6,01 (m, 1H, H2'''); 5,35 (dd, J = 1,2, 16,8 Hz, 1H, H3_a'''); 5,20 (dd, J = 1,5, 10,8 Hz, 1H, H3_b'''); 4,60 (dd, J = 5,7, 8,1 Hz, 1H, H2); 4,45 (m, 1H, H5); 4,47 (d, J = 5,4 Hz, 2H, H1'''); 4,34 (dd, J = 4,8, 8,4 Hz, 1H, H8); 3,65 (s, 3H, OCH₃); 3,05 (m, 4H, 2-CH₂ y 8-CH₂); 2,77 (m, 2H, H4''); 1,90 (s, 3H, H11); 1,73 (m, 2H, H2''); 1,56 (m, 2H, H1''); 1,37 (m, 2H, H3''). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 173,6, C7; 173,4, C4; 173,3, C2; 173,0, C10; 158,7, CN₃; 158,4, ArC4'''; 137,8, ArCH2' y ArCH6'; 134,8, C2'''; 131,0, ArCH2'' y ArC6'''; 130,3, ArC1'''; 130,1, ArCH4'; 129,4, ArC1'; 127,8, ArCH3' y ArCH5'; 117,2, C3'''; 115,6, ArCH3''' y ArCH5'''; 69,7 C1'''; 56,6, C2; 55,2, C5; 54,0, OCH₃; 52,7, C8; 42,2, C4''; 38,3, 2-CH₂; 37,8, 8-CH₂; 32,6, C1''; 28,2, C3''; 23,6, C11; 22,5, C2''. Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 596 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₃₁H₁₃N₆O₆ 595,3244, encontrado 595,3225.

(2S,5S,8S)-2-alil-8-(4-aliloxibencil)-3,6,9-triaza-5-(4-([di-*tert*-butoxicarbonil]guanidino)butil)-11-oxa-4,7,10-trioxododecanoato de metilo (184)

5 A una solución de **181** (250 mg, 0,40 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (3 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 3 h. El disolvente se retiró por evaporación al vacío y el intermedio oleoso se precipitó mediante la adición de éter dietílico (5 ml) que se decantó y el producto sólido se secó al vacío. A la sal restante se le añadieron

10 *N*1-*tert*-butoxicarboxamido(trifluorometilsulfonilimino)metilpropanamida (172 mg, 0,44 mmol), trietilamina (0,5 ml) y DCM (3 ml). La solución resultante se dejó en agitación durante 16 h en una atmósfera de N₂. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (20:1, DCM/MeOH) para producir el compuesto del título (309 mg, 0,40 mmol, 100%) en forma de un aceite de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,33 (s

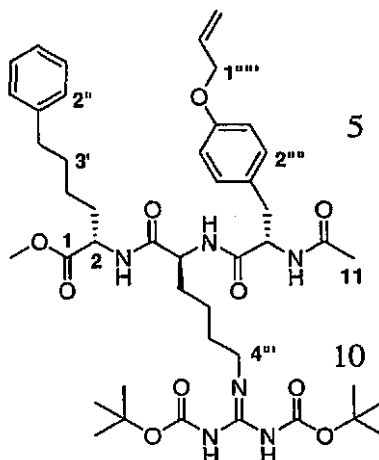
15 a, 1H, NH); 7,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH₂'''' y ArH₆'''''); 6,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH₃'''' y ArH₅'''''); 6,69 (t, *J* = 6 Hz, 2H, NH); 6,03 (m, 1H, H₂'''''); 5,67 (m, 1H, H₂''); 5,40 (dd, *J* = 1,2, 17,1 Hz, 1H, H_{3a}'''''); 5,33 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, NH); 5,27 (m, *J* = 1,5, 10,5 Hz, 1H, H_{3b}'''''); 5,12 (m, 2H, H₃'); 4,57 (m, 1H, H₂); 4,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H, H₁'''''); 4,40 (m, 2H, H₅ y H₈); 3,74 (s, 3H, H₁₂); 3,62 (s, 3H, OCH₃); 3,35 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, H₄''); 2,99 (m, 2H, ArCH₂); 2,52 (m, 2H, H₁''); 1,83 (m, 2H, H₂''); 1,57 (m, 2H, H₁''); 1,48 (s, 18H, C(CH₃)₃); 1,32 (m, 2H, H₃''). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 761 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₃₇H₅₇N₆O₁₁ 761,4085, encontrado 761,4067.

20 Clorhidrato de (2S,5S,8S)-2-alil-8-(4-aliloxibencil)-3,6,9-triaza-5-(4-{guanidino}butil)-11-oxo-4,7,10-trioxododecanoato de metilo (166)

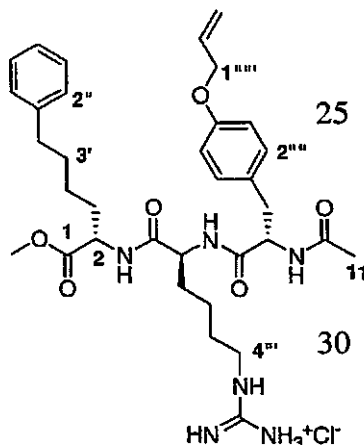
25 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A) a partir de **184** (290 mg, 0,38 mmol) para producir **166** (171 mg, 0,29 mmol, 76%) en forma de un sólido muy hidróscopico de color blanco. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, NH); 8,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, NH); 7,13 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH₂'''' y ArH₆'''''); 6,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH₃'''' y ArH₅'''''); 6,03 (m, 1H, H₂'''''); 5,77 (m, 1H, H₂''); 5,37 (dd, *J* = 1,8, 17,4 Hz, 1H, H_{3a}'''''); 5,22 (dd, *J* = 1,5, 10,5 Hz, 1H, H_{3b}'''''); 5,11 (m, 2H, H₃'); 4,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H, H₁'''''); 4,42 (m, 2H, H₅ y H₈); 4,31 (dd, *J* = 5,4, 9,0 Hz, 1H, H₂); 3,70 (s, 3H, H₁₂); 3,58 (s, 3H, OCH₃); 3,17 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, H₄''); 2,91 (m, 2H, ArCH₂); 2,52 (m, 2H, H₁''); 1,82 (m, 2H, H₂''); 1,62 (m, 2H, H₁''); 1,43 (m, 2H, H₃''). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 174,0, C₇; 173,6, C₁; 172,9, C₄; 158,5, CN₃; 158,2, ArC₄''''; 158,2, C₁₂; 134,7, C₂''; 133,9, C₂''''; 131,1, ArCH₂'''' y ArCH₆''''; 130,3, ArC₁''''; 118,9, C₃''; 117,3, C₃''''; 114,5, ArCH₃'''' y ArCH₅''''; 69,6, C₁''''; 57,9, C₈; 54,2, C₅; 53,6, C₂; 52,8, OCH₃; 42,3, C₁₂; 38,2, C₄''''; 36,6, ArCH₂; 32,7, C₁''; 29,2, C₁''; 23,6, C₃''; 15,5, C₂''.

30 Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 658 (100%) [MH + menos Cl]. HRMS calc. para C₂₇H₄₁N₆O₇ 561,3037, encontrado 561,3016.

35

(2S,5S,8S)-8-(4-Aliloxibencil)-3,6,9-triaza-5-(4[(di-*tert*-butoxicarbonil)guanidino]butil)-4,7,10-trioxo-2-(4-fenilbutil)undecanoato de metilo (185)

5 A una solución de 182 (40 mg, 0,058 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (2 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 3 h. El disolvente se retiró y el intermedio oleoso se solidificó después de la adición de éter dietílico (5 ml) que se decantó y el producto sólido se secó al vacío. A la sal restante se le añadieron *N*1-*tert*-butoxicarboxamido(trifluorometilsulfonylimino)metilpropanamida (34 mg, 0,086 mmol), trietilamina (0,1 ml) y DCM (2 ml). La solución resultante se dejó en agitación durante 16 h en una atmósfera de N₂. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (20:1, DCM/MeOH) para producir el compuesto del título (46 mg, 0,054 mmol, 95%) en forma de un sólido de color blanquecino. P.f. 198 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,20 (m, 5H, ArH); 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH2'''' y ArH6''''; 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH3'''' y ArH5''''; 6,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, NH); 6,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, NH); 6,02 (m, 1H, H2); 5,38 (dd, *J* = 1,5, 17,4 Hz, 1H, H3_a); 5,26 (dd, *J* = 1,2, 10,5 Hz, 1H, H3_b); 4,65 (m, 1H, H2); 4,47 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H, H1); 4,40 (m, 2H, H5 y H8); 3,97 (s, 1H, NH); 3,71 (s, 3H, OCH₃); 3,37 (s a, 2H, H4'''); 2,98 (m, 2H, 8-CH₂); 2,59 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, H4'); 1,96 (s, 3H, C11); 1,84 (m, 2H, H2''); 1,63 (m, 6H, H1', H2' y H3'); 1,49 (s, 18H, C(CH₃)₃); 1,36 (m, 4H, H1''' y H3). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 837 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₄₄H₆₅N₆O₁₀ 837,4762, encontrado 837,4744.

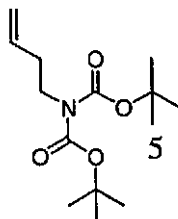
20 Clorhidrato de (2S,5S,8S)-8-(4-aliloxibencil)-3,6,9-triaza-5-(4-guanidinobutil)-4,7,10-trioxo-2-(4-fenilbutil)undecanoato de metilo (167)

25 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A) a partir de 185 (40 mg, 0,048 mmol) para producir 167 (18 mg, 0,026 mmol, 56%) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 180-188 °C. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,23 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, NH); 8,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, NH); 7,15 (m, 7H, ArH); 6,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH3'''' y ArH5''''; 6,02 (m, 1H, H2); 5,36 (dd, *J* = 1,5, 17,1 Hz, 1H, H3_a); 5,21 (dd, *J* = 1,5, 10,5 Hz, 1H, H3_b); 4,49 (m, 3H, H2 y H1); 4,36 (m, 2H, H5 y H8); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 3,16 (m, 2H, H4'''); 2,92 (m, 2H, 8-CH₂); 2,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, H4'); 1,91 (s, 3H, H11); 1,82 (m, 2H, H2''); 1,61 (m, 8H, H1', H2', H3' y H1'''); 1,42 (m, 2H, H3). RMN ¹³C (CD₃OD, 75 MHz): δ 174,1, C7; 173,9, C4; 174,4, C1; 159,0, C10; 158,6, CN₃; 143,5, ArC4''''; 135,0, ArC1''; 131,2, C2; 130,4, ArC1''''; 129,4, ArCH2'''' y ArCH6''''; 129,3, ArCH3'''' y ArCH5''''; 126,8, ArCH4''; 117,4, C3; 115,7, ArCH3'''' y ArCH5''''; 69,7, C1; 56,6, C5; 53,9, C2; 53,7, OCH₃; 52,7, C8; 42,3, C4'''';

37,9, 8-CH₂; 36,6, C4'; 32,7, C1'; 32,2, C3'; 32,1, C1'''; 29,2, C3'''; 26,4, C11; 23,6, C2'; 22,4, C2'''. Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 638 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₃₄H₄₉N₆O₆ 637,3714, encontrado 637,3745.

N-3-Buteniliminodicarboxilato de di-*terc*-butilo (186)

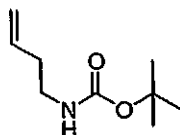
5



A una solución de iminodicarboxilato de di-*terc*-butilo (868 mg, 4 mmol), carbonato de cesio (2,61 g, 8 mmol) y yoduro de litio (28 mg, 0,2 mmol) en 2-butanona (20 ml) se le añadió 4-bromobuteno (812 mg, 6 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 48 h. La reacción se dejó enfriar, se interrumpió con salmuera (40 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron y se evaporaron para producir el compuesto del título (1,01 g, 3,7 mmol, 93%) en forma de un aceite de color pardo claro. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 5,77 (m, 1H, H3); 5,04 (m, 2H, H4); 3,62 (dd, *J* = 6,0, 8,7 Hz, 2H, H1); 2,30 (m, 2H, H2); 1,51 (s, 18H, 2 x (CH₃)₃). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 310 (55%) [MK⁺], 294 (30%) [MNa⁺], 272 (40%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₁₄H₂₆NO₄ 272,1862, encontrado 272,1848.

15

N-3-Butenilcarbamato de *terc*-butilo (187)



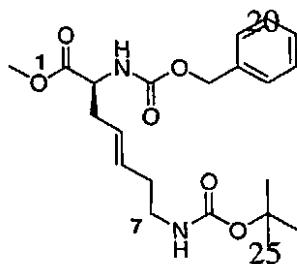
20

A una solución de **186** (708 mg, 2,60 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (593 mg, 5,20 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 5 min antes de inactivarse con NaOH 2 M (25 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para producir el compuesto del título (429 mg, 2,50 mmol, 96%) en forma de un aceite de color pardo claro, que tenía unos datos espectrales de acuerdo con los indicados.¹⁰⁴ RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 5,75 (m, 1H, H3); 5,08 (m, 2H, H4); 4,59 (s a, 1H, NH); 3,20 (dd, *J* = 6,3, 12,6 Hz, 2H, H1); 2,24 (dd, *J* = 6,9, 12,6 Hz, 2H, H2); 1,44 (s, 9H, (CH₃)₃). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 116 (100%) [MH⁺ menos 56 (redistribución de Boc)].

25

(2S,4E/Z)-2-(Benciloxicarboxamido)-7-(*terc*-butoxicarboxamido)-4-heptenoato de metilo (188)

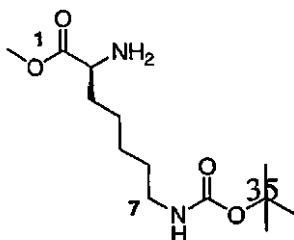
30



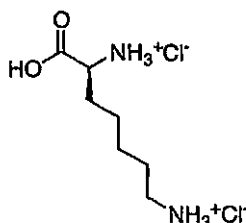
35

A una solución de **187** (220 mg, 1,29 mmol) en DCM (13 ml) se le añadieron **173** (169 mg, 0,64 mmol) y catalizador de Grubb de primera generación (53 mg, 0,064 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de N₂ durante 16 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (6:1, hexano/EtOAc) para producir el compuesto del título (180 mg, 0,44 mmol, 69%) en forma de un aceite de color pardo en forma de una mezcla 1:1 de isómeros E y Z. [α]_D²⁴ - 34,6 (c. 0,3 en EtOH). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,35 (m, 5H, ArH); 5,43 (m, 3H, H4, H5, NH); 5,11/5,10 (s, 2H, OCH₂Ph[E y Z]); 4,61 (s a, 1H, NH); 4,43 (m, 1H, H2); 3,75/3,72 (s, 3H, OCH₃[E y Z]); 3,11 (m, 2H, H7); 2,47 (m, 2H, H3); 2,17 (m, 2H, H6); 1,43 (s, 9H, (CH₃)₃). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 429 (100%) [MNa⁺], 407 (20%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₂₁H₃₁N₂O₆ 407,2182, encontrado 407,2171.

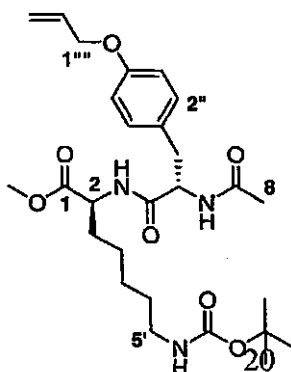
40

(2S)-2-Amino-7-(*tert*-butoxicarboxamido)-4-heptanoato de metilo (189)

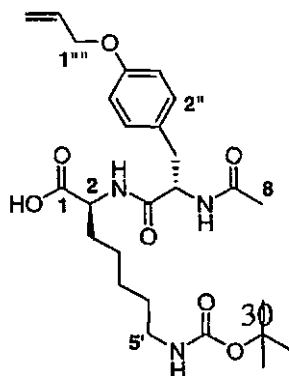
- 5 A una solución de **188** (25 mg, 0,061 mmol) en THF (4 ml) se le añadió paladio sobre carbono activado (13 mg, 0,0061 mmol). El recipiente de reacción se evacuó, se lavó abundantemente con H₂ y se dejó en agitación durante 16 h. El producto en bruto resultante se filtró a través de Celite y se evaporó para producir el compuesto del título (15 mg, 0,055 mmol, 90%) en forma de un aceite transparente. [α]_D²⁴ + 9,6 (c. 0,1 en EtOH). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 4,55 (s a, 1H, NH); 3,72 (s, 3H, OCH₃); 3,44 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, H₂); 3,10 (m, 2H, H₇); 1,86 (m, 4H, H₃, H₄); 1,44 (s, 9H, (CH₃)₃); 1,37 (m, 4H, H₅, H₆). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 275 (90%) [MH⁺]; 219 (100%). HRMS calc. para C₁₃H₂₇N₂O₄ 275,1971, encontrado 275,1967.

Diclorhidrato de ácido (2S)-2,7-diaminoheptanoico (193)

- 15 Una solución de **189** (16 mg, 0,058 mmol) en HCl 10 M (3 ml) se dejó en agitación durante 48 h. El producto se aisló por evaporación y se secó sobre P₂O₅ para producir el compuesto del título (14 mg, 0,058 mmol, 100%) en forma de un sólido hidrosκόptico de color blanco, que tenía unos datos espectrales de acuerdo con los indicados.¹⁰⁶ [α]_D²² + 10,9 (c. 0,1 en HCl) (Bibl. [α]_D²³ +14,4)¹⁰⁶ RMN ¹H (D₂O, 300 MHz): δ 3,90 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H, H₂); 2,83 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H₇); 1,81 (m, 2H, H₃); 1,64 (m, 2H, H₅); 1,52 (m, 2H, H₆); 1,30 (m, 2H, H₄). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 161 (100%) [M²⁺]. HRMS calc. para C₇H₁₇N₂O₂ 161,1290, encontrado 161,1294.

(2S,5S)-5-(4-Aliloxibencil)-3,6-diaza-2-(5-[*tert*-butoxicarboxamido]pentil)-4,7-dioxooctanoato de metilo (190)

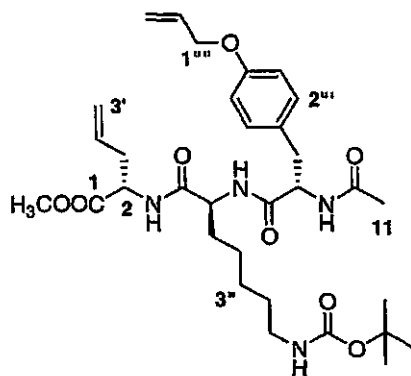
- 25 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento de péptidos (Procedimiento B) a partir de **16** (53 mg, 0,20 mmol) y **189** (65 mg, 0,24 mmol) para proporcionar **190** (103 mg, 0,20 mmol, 100%) en forma de un sólido de color blanquecino. P.f. 96-103 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,11 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH₂^{''} y ArH₆^{''}); 6,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH₃^{''} y ArH₅^{''}); 6,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, NH); 6,03 (m, 1H, H₂^{''}); 5,39 (dd, *J* = 1,8, 17,4 Hz, 1H, H_{3a}^{''}); 5,26 (dd, *J* = 1,8, 9,3 Hz, 1H, H_{3b}^{''}); 4,66 (m, 2H, H₂ y H₅); 4,48 (m, 2H, H₁^{''}); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 2,98 (m, 4H, H₅['] y ArCH₂); 1,96 (s, 3H, H₈); 1,75 (m, 2H, H₁[']); 1,64 (m, 2H, H₃[']); 1,43 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,26 (m, 4H, H₂['] y H₄[']). Espectro de Masas (ES, +ve) *m/z* 520 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₂₇H₄₁N₃O₇ 542,2842, encontrado 542,2855.

Ácido (2S,5S)-5-(4-aliloxibencil)-3,6-diaza-2-(5-[terc-butoxicarboxamido]pentil)-4,7-dioxooctanoico (191)

5 A una solución de **190** (70 mg, 0,13 mmol) en THF/agua, 3:1 (8 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (11 mg, 0,26 mmol) y la suspensión resultante se dejó en agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y el THF se retiró por evaporación. La capa acuosa se extrajo con DCM (40 ml) para retirar el material de partida que no había reaccionado. La fase acuosa se acidificó con HCl al 10% y el precipitado resultante se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron para producir el

10 compuesto del título (39 mg, 0,08 mmol, 62%) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH2'' y ArH6''); 6,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH3'' y ArH5''); 6,05 (m, 1H, H2'''); 5,39 (dd, *J* = 1,8, 17,4 Hz, 1H, H3_a'''); 5,25 (dd, *J* = 1,8, 9,3 Hz, 1H, H3_b'''); 4,63 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H, H2); 4,47 (m, 3H, H1''' y H5); 3,05 (m, 4H, H5' y ArCH₂); 1,95 (s, 3H, H8); 1,84 (m, 2H, H1'); 1,69 (m, 2H, H3'); 1,44 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,28 (m, 4H, H2' y H4').

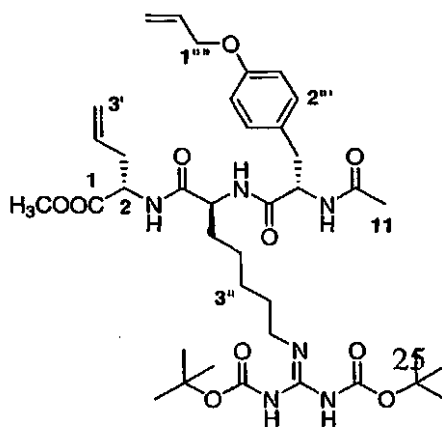
15 **(2S,5S,8S)-2-Alil-8-(4-aliloxibencil)-3,6,9-triaza-5-(4-[terc-butoxicarboxamido]pentil)-4,7,10-trioxoundecanoato de metilo (192)**



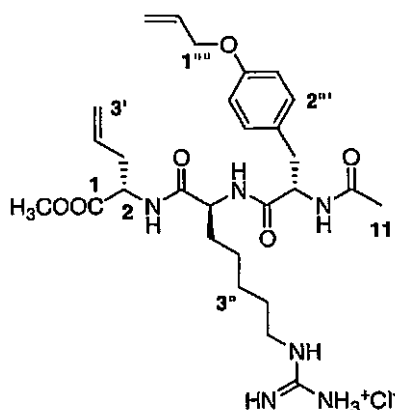
20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de acoplamiento de péptidos (Procedimiento B) a partir de **18** (14 mg, 0,084 mmol) y **191** (35 mg, 0,07 mmol) para proporcionar **192** (31 mg, 0,048 mmol, 69%) en forma de un sólido de color blanquecino. P.f. 130-136 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH2'' y ArH6'''); 6,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH3'' y ArH5'''); 6,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, NH); 6,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, NH);

25 6,43 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, NH); 6,02 (m, 1H, H2'''); 5,67 (m, 1H, H2'); 5,39 (dd, *J* = 1,5, 17,4 Hz, 1H, H3_a'''); 5,26 (dd, 1,5, 10,5 Hz, 1H, H3_b'''); 5,10 (m, 2H, H3'); 4,70 (m, 1H, H2); 4,58 (m, 1H, H5); 4,48 (m, 2H, H1'''); 4,41 (m, 1H, H8); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 3,04 (m, 2H, H5''); 2,98 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, ArCH₂); 2,53 (m, 2H, H1'); 1,96 (s, 3H, H11); 1,76 (m, 2H, H1''); 1,58 (m, 2H, H3''); 1,43 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,28 (m, 4H, H2'' y H4''). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 639 (100%) [MNa⁺], 617 (10%) [MH⁺], 517 (95%) [MH⁺ menos Boc]. HRMS calc. para C₃₂H₄₈N₄O₈Na 639,3370, encontrado 639,3371.

30

(2S,5S,8S)-2-Alil-8-(4-aliloxibencil)-3,6,9-triaza-5-(4-[[di-*tert*-butoxicarbonil]guanidino]pentil)-4,7,10-trioxoundecanoato de metilo (195)

5 A una solución de **192** (20 mg, 0,032 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 3 h. El disolvente se retiró y el intermedio oleoso se solidificó después de la adición de éter dietílico (5 ml) que se decantó y el producto sólido se secó al vacío. A la sal restante se le añadieron *N*1-*tert*-butoxicarboxamido(trifluorometilsulfonilimino)metilpropanamida (34 mg, 0,086 mmol), trietilamina (0,1 ml) y DCM (2 ml). La solución resultante se dejó en agitación durante 16 h en una atmósfera de N₂. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (20:1, DCM/MeOH) para producir el compuesto del título (23 mg, 0,030 mmol, 95%) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,31 (s a, 1H, NH); 7,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH2''' y ArH6'''); 6,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH3''' y ArH5'''); 6,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, NH); 6,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, NH); 6,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, NH); 6,03 (m, 1H, H2'''); 5,65 (m, 1H, H2'); 5,40 (dd, *J* = 1,5, 17,1 Hz, 1H, H3_a'''); 5,27 (dd, 1,5, 10,5 Hz, 1H, H3_b'''); 5,11 (m, 2H, H3'); 4,66 (m, 1H, H2); 4,57 (m, 1H, H5); 4,49 (m, 2H, H1'''); 4,38 (m, 1H, H8); 3,74 (s, 3H, OCH₃); 3,34 (m, 2H, H5''); 2,98 (m, 2H, ArCH₂); 2,52 (m, 2H, H1'); 1,97 (s, 3H, H11); 1,80 (m, 2H, H1''); 1,70 (m, 2H, H3''); 1,49 (s, 18H, C(CH₃)₃); 1,32 (m, 4H, H2'' y H4''). Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 759 (100%) [MH⁺]. HRMS calc. para C₃₈H₅₉N₆O₁₀ 759,4293, encontrado 759,4272.

20 Clorhidrato de (2S,5S,8S)-2-alil-8-(4-aliloxibencil)-3,6,9-triaza-5-(4-guanidinopentil)-4,7,10-trioxoundecanoato de metilo (168)

25 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de *N*-Boc (Procedimiento A) a partir de **195** (20 mg, 0,026 mmol) para producir **168** (10 mg, 0,017 mmol, 65%) en forma de un sólido hidrosκόpio de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH2''' y ArH6'''); 6,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH3''' y ArH5'''); 6,03 (m, 1H, H2'''); 5,76 (m, 1H, H2'); 5,37 (dd, *J* = 1,5, 17,1 Hz, 1H, H3_a'''); 5,22 (dd, 1,5, 10,5 Hz, 1H, H3_b'''); 5,10 (m, 2H, H3'); 4,50 (m, 2H, H1'''); 4,38 (m, 3H, H2, H5 y H8); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 3,15 (m, 2H, H5''); 2,92 (m, 2H, ArCH₂); 2,51 (m, 2H, H1'); 1,90 (s, 3H, H11); 1,78 (m, 2H, H1''); 1,58 (m, 2H, H3''); 1,38 (m, 4H, H2'' y H4''). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 174,1, C7; 173,8, C1; 173,3, C4; 168,9, C10; 159,0, CN₃; 158,6, ArC4''; 134,4, C2'; 131,4, C2''; 131,2, ArCH2''' y ArCH6''; 130,4, ArC1''' 118,9, C3'; 117,4, C3''; 115,7, ArCH3''' y ArCH5''; 69,8, C1''; 56,5, C5; 54,1, OCH₃; 53,6, C8; 52,7, C2; 42,2, C5''; 37,9, ArCH₂; 36,7, C1'; 33,1, C1''; 29,6, C4''; 27,1, C3''; 26,0, C11; 22,3, C2''. Espectro de Masas (ES, +ve) m/z 559 (100%) [M⁺]. HRMS calc. para C₂₈H₄₃N₆O₆ 559,3244, encontrado 559,3226.

Metodología de exploración antibacteriana para compuestos del Ejemplo 2**Cepa bacteriana**

- 5
- Todos los ensayos usaron la cepa de *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P.
 - Los ensayos descritos en el capítulo 5 usaron adicionalmente las cepas de enterococos resistentes a vancomicina y enterococos sensibles a vancomicina E/243, Ef449, E/820 y Ef487.

Medio de cultivo

- 10
- **Medio de caldo Mueller-Hinton (MHB):** MHB (Oxoid CM405) se preparó con concentraciones finales de 1 µg/ml de MgCl₂ y 2 µg/ml de CaCl₂. El medio de cultivo se pre-calentó durante aproximadamente 2-3 h a 37 °C antes de su uso.
- 15
- **Medio de agar Mueller-Hinton (MHA):** MHB que contenía agar al 1,5% (Agar Merck 1.01614).

Mantenimiento de bacterias

- 20
- A partir de un criovial descongelado, las bacterias se sembraron en estrías en MHA y la placa se incubó durante una noche a 37 °C.
 - A partir de esta placa, se prepararon 10 crioviales haciendo bucles de varias colonias en 0,5 ml de solución de glicerol al 20%. Los crioviales se almacenaron inmediatamente a -140 °C.
- 25

Preparación de cultivos de siembra

- Un criovial se retiró del almacenamiento a -140 °C y se descongeló a temperatura ambiente.
- 30
- Se sembró en estrías una placa MHA con una carga completa de suspensión bacteriana y se incubó durante una noche a 37 °C para crear una placa precursora (P1).
 - Se sembró en estrías una placa hija (D1) desde la placa precursora y se incubó durante una noche a 37 °C. La placa precursora se almacenó a 4 °C.
- 35
- Se usó un bucle de colonias de la placa hija para inocular una matraz de 125 ml que contenía 20 ml de MHB que contenía 25 µg/ml de CaCl₂·2H₂O y 12,5 µg/ml de MgCl₂·6H₂O.
 - El matraz se agitó a 260 rpm durante 18 h a 37 °C en una incubadora de agitación orbital.
- 40
- La placa precursora (P1) se reutilizó en 9 días para generar otra placa hija (D2), que se usó para inocular un cultivo en caldo.
- 45
- Las placas precursoras se usaron dos veces (para generar placas D1 y D2) antes de preparar una nueva a partir del criovial previamente descongelado. La segunda placa precursora (P2) se usó para generar dos placas hijas adicionales usando el procedimiento resumido anteriormente antes de desecharla.
 - Los crioviales se usaron dos veces para preparar placas precursoras (P1 y P2) antes de desecharlos.

Preparación de inóculos estandarizados para ensayos

- Se preparó una dilución 1/10 de cultivos de siembra añadiendo 250 µl de los cultivos a 2.250 µl de MHB en una cubeta desechable.
- 55
- Se leyó la OD₆₅₀ y se multiplicó por un factor de 10 para calcular la densidad óptica del cultivo no diluido.
 - El factor de dilución requerido para la preparación de los inóculos estandarizados se calculó dividiendo la OD₆₅₀ observada por la OD₆₅₀ patrón (previamente determinada como una OD₆₅₀ de 4,75 a partir de estudios de optimización).
- 60
- Se preparó una muestra de 10 ml de inóculos estandarizados como se ilustra por el siguiente ejemplo:

Cálculo de muestra:

$$OD_{650} = 0,492 \text{ (dilución 1/10)}$$

$$5 \quad 10 \times 0,492 = 4,92$$

como; $4,75/4,92 = 0,97$

- Se añaden 0,97 ml de cultivo de siembra de *S. aureus* a 9,03 ml de MHB como la primera dilución.
- Se prepararon suficientes volúmenes de los cultivos de inóculo final en MHB pre-calentado (37 °C) diluyendo los cultivos estandarizados a la concentración final requerida (*S. aureus* requería una dilución 10^8).

Procedimiento de ensayo (para placas de microtitulación de 96 pocillos)

- A cada pocillo de la placa de microtitulación de 96 pocillos se añadieron 50 µl de medio líquido.
- Los compuestos peptoides a ensayar se disolvieron en una solución de MeOH/H₂O al 50% para dar una concentración de 1 mg/ml
- Se añadieron 50 µl de solución de ensayo por triplicado a la fila superior de la placa de microtitulación (se ensayaron 2 muestras de peptoide por placa). También se incluyó una serie de control de vancomicina (triplicado) y una serie de control negativo de compuesto (triplicado) en cada placa (Figura 1).
- El medio de cultivo inoculado se incubó a 37 °C durante 30 min., con agitación a 130 rpm.
- Usando una pipeta multicanal, se mezclaron los contenidos de la primera fila antes de transferir 50 µl a la segunda fila. Se cambiaron las puntas de pipeta y se repitió el proceso transfiriendo 50 µl de las soluciones de caldo mixto en la segunda fila a la tercera fila. Este proceso se repitió hasta que la última fila contuvo el compuesto de ensayo diluido o un control (vancomicina o compuesto-negativo). Se desecharon 50 µl de esta fila final de modo que cada pocillo contuviera 50 µl de medio líquido.
- Usando una pipeta repetidora, se añadieron 50 µl del inóculo a cada pocillo de la placa excepto para la última fila en la serie de control de compuesto-negativo, que recibió 50 µl de caldo líquido.
- Las placas se incubaron a 37 °C durante 18 h, con agitación a 100 rpm en un entorno de aproximadamente un 90% de humedad.
- Los resultados se registraron como la dilución más elevada de compuesto de ensayo que evitaba el crecimiento bacteriano (MIC).

Ensayo antibacteriano de compuestos del Ejemplo 2

Introducción

Los procedimientos de ensayo y protocolos específicos se resumen en la sección "Metodología de exploración antibacteriana para los compuestos del Ejemplo 2". El ensayo antibacteriano se realizó sobre una cepa susceptible a vancomicina de *S. aureus*, y los compuestos que mostraron actividad prometedora se ensayaron posteriormente frente a una diversidad de cepas de enterococos resistentes a vancomicina y sensibles a vancomicina (*Enterococcus faecium*) (véase el Capítulo 5).

Resultados del ensayo antibacteriano

Los resultados de la actividad antibacteriana se miden por la concentración inhibidora mínima (MIC), que es la concentración más baja de compuesto necesaria para prevenir el crecimiento bacteriano. Las actividades variaron desde MIC 7,8 µg/ml para el compuesto 75 hasta MIC > 125 µg/ml (inactivo) para varios compuestos. Algún ensayo se hizo en las fases más tempranas del proyecto a intervalos de concentración más elevados de hasta 500 µg/ml, mientras que el ensayo posterior se realizó con un límite superior de 125 µg/ml. Por cuestiones de coherencia, valores de actividad superiores a 125 µg/ml se han denominado inactivos, mientras que una actividad de 125 µg/ml se considera débilmente activa. Se usó vancomicina como patrón/control y típicamente tuvo un intervalo de MIC de 1,25-2,5 µg/ml. Los resultados del ensayo antibacteriano para *S. aureus* se tabulan en la Tabla 1.

Tabla 1: Resultados tabulados del ensayo antibacteriano en *S. aureus*

Compuesto	Actividad antibacteriana (MIC µg/ml)
69	125
70	125
71	125
72	125
73	31,3
74	15,6
75	7,8
76	15,6
77	125
83	125
12	62,5
43	125
48	125
32	62,5
37	125
65	15,6
56	125

Ensayo antibacteriano de péptidos catiónicos lineales del Ejemplo 2**5 Introducción**

El ensayo antibacteriano se realizó usando los mismos protocolos que los usados previamente descritos en la sección "Ensayo antibacteriano de compuestos del Ejemplo 2", usando una cepa susceptible a vancomicina de *S. aureus*, y tres cepas adicionales de enterococos sensibles o parcialmente sensibles a vancomicina (E.f243, E.f449 y E.f987: vancomicina MIC 1,95, 62,5 y <0,98 µg/ml respectivamente) y una cepa de *Enterococcus faecium* completamente resistente a vancomicina (E.f820: vancomicina MIC >125 µg/ml).

Resultados del ensayo antibacteriano

15 Los resultados de ensayo de nuevo se midieron por la concentración inhibidora mínima (MIC), en una escala de 0,98 µg/ml a 125 µg/ml. Se usó vancomicina como patrón/control. Los resultados del ensayo antibacteriano para los péptidos catiónicos lineales se describen en las Tablas 2 y 3

Tabla 2

Compuesto	Actividad antibacteriana $\mu\text{g/ml}$				
	S.a	E.f243	E.f449	E.f820	E.f987
Vancomicina	1,95	1,95	62,5	>125	<0,98
118	31,3	>125	>125	>125	>125
119	15,6	>125	>125	>125	>125
120	3,9	62,5	62,5	62,5	62,5
121	7,8	125	125	125	>125
132	3,9	31,3	31,3	31,3	62,5
90	1,95	31,3	31,3	31,3	31,3
134	3,9	62,5	62,5	62,5	125
135	7,8	125	62,5	62,5	125
136	7,8	125	62,5	62,5	125
137	3,9	62,5	31,3	31,3	62,5
138	3,9	31,3	15,6	15,6	31,3
139	15,6	>125	>125	>125	>125
140	7,8	>125	>125	>125	>125
141	3,9	31,3	31,3	31,25	62,5

Tabla 3

Compuesto	Actividad antibacteriana $\mu\text{g/ml}$				
	S.a	E.f243	E.f449	E.f820	E.f987
155	7,8	>125	125	125	>125
156	3,9	125	125	62,5	62,5
157	15,6	>125	125	125	>125
158	7,8	62,5	62,5	31,3	62,5
159	62,5	125	125	62,5	>125
160	7,8	62,5	62,5	62,5	125
161	15,6	-	-	62,5	-
162	3,9	>125	>125	>125	>125
163	15,6	>125	>125	>125	>125
164	7,8	>125	>125	>125	>125

5 **Ensayo de compuestos del Ejemplo 2 frente a la enzima integrasa de VIH****Resultados de exploración inicial de la integrasa de VIH**

10 Los compuestos sintetizados en el Ejemplo 2 se incluyeron adicionalmente en una estrategia de exploración aleatoria de bases de datos frente a la enzima integrasa de VIH.

Los compuestos que se eligió ensayar frente a la integrasa de VIH fueron **78, 81, 88 y 89** y los resultados se representan en la Tabla 4.

15

Tabla 4

Compuesto	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	% de inhibición
78	50	15%
81	50	70%
88	50	95%
89	50	4%

Estos resultados representan aciertos prometedores ya que los compuestos son significativamente diferentes en estructura de los inhibidores de la integrasa de VIH previamente conocidos. Estos resultados formaron una serie preliminar de relaciones de actividad estructural (SAR) con respecto a la estereoquímica de los restos aminoacídicos

y la longitud y funcionalidad de la cadena lateral básica.

Ensayo frente a la enzima integrasa de VIH

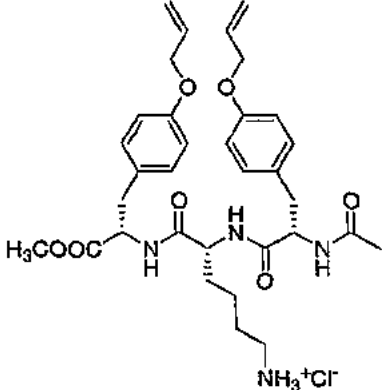
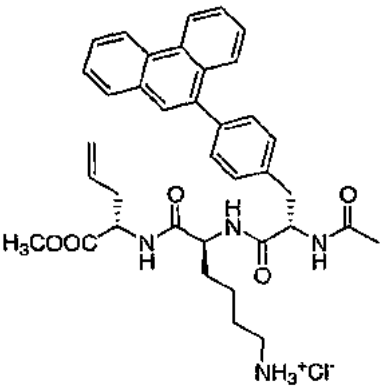
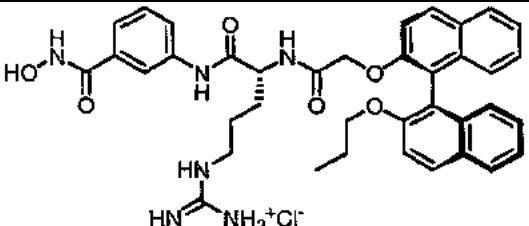
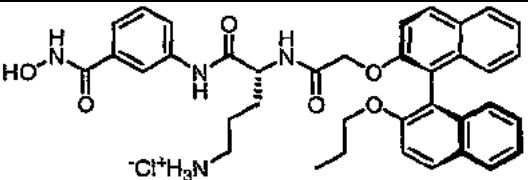
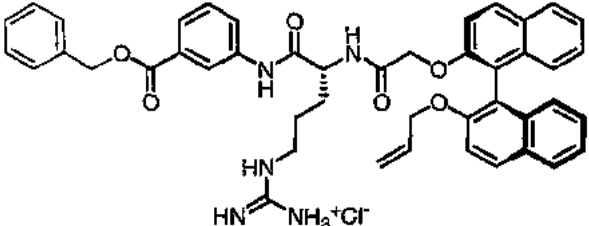
- 5 Los resultados para la exploración de las cuatro moléculas diana **165-168** frente a la enzima integrasa de VIH produjeron algunos resultados alentadores que apoyaron el mecanismo propuesto de unión en el tramo de unión activa de la enzima integrasa de VIH. El procedimiento de ensayo para los cuatro compuestos diana difería de los protocolos de exploración originales empleados. La exploración original medía la inhibición frente a la función de procesamiento 3' de la enzima a la concentración fija de 50 $\mu\text{g/ml}$, mientras que las cuatro moléculas diana se ensayaron en un ensayo adaptado a partir de un procedimiento de la bibliografía,¹⁰⁷ que mide la inhibición frente a la función de transferencia de la hebra 3' de la enzima. Esto permite obtener un resultado como una concentración de constante de inhibición (CI_{50}), que es la medición convencional de la inhibición en la bibliografía. Junto con las cuatro moléculas diana, también se volvió a ensayar **88** en el ensayo de transferencia de la hebra 3' para determinar la CI_{50} para una comparación directa con la bibliografía. Los resultados para el ensayo de las cuatro moléculas diana y el re-ensayo de **88** frente a la integrasa de VIH se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5
Compuesto

<p>CI_{50} 12 μM 88</p>	<p>CI_{50} 60 μM 165</p>
<p>CI_{50} 50 μM 166</p>	<p>30% de inhibición a 100 μM 167</p>
<p>CI_{50} 12 μM 168</p>	

5 Después de haber establecido estos compuestos y los estudios de modelado por ordenador, todos los compuestos que se enviaron para la exploración en el ensayo antibacteriano después también se ensayaron de forma cruzada para su capacidad de inhibir la enzima integrasa de VIH. Varios compuestos son activos con niveles moderados de inhibición y el compuesto 163, uno de los derivados binaftilo de ácido hidroxámico, parece ser casi tan activo como el principal original 88, y es de nuevo estructuralmente único con el resto binaftilo hidrófobo grande. Los resultados de estos compuestos se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6
Compuesto

 <p style="text-align: center;">Cl_{50} 55 μM 83</p>	 <p style="text-align: center;">Cl_{50} 41 μM 119</p>
 <p style="text-align: center;">Cl_{50} 25 μM 164</p>	 <p style="text-align: center;">Cl_{50} 15 μM 163</p>
 <p style="text-align: center;">Cl_{50} 95 μM 158</p>	

10 Durante toda esta memoria descriptiva se entenderá que la palabra "comprender", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", implicará la inclusión de un elemento, entero o etapa indicado, o grupo de elementos, enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, entero o etapa, o grupo de elementos, enteros o etapas.

15 Cualquier análisis de documentos, actas, materiales, dispositivos, artículos o similares que se ha incluido en la presente memoria descriptiva es únicamente con el fin de proporcionar un contexto para la presente invención. No se debe tomar como una admisión de que cualquiera o todos estos contenidos forman parte de la base de técnica previa o eran conocimiento general común en el campo relevante para la presente invención que existía en cualquier parte antes de la fecha de prioridad de cada reivindicación de esta solicitud.

20

Referencias

- (1) Dineen, P.; Homan, W. P.; Grafe, W. R. *Annals of Surgery* 1976, 184, 717-22.
- 5 (2) Neu, H. C. *Science* 1992, 257, 1064-72.
- (3) Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C. *Sci. Am.* 2001, 284, 54-61.
- (4) Noble, W. C.; Virani, Z.; Cree, R. G. A. *FEMS Microbiol. Lett.* 1992, 93, 195-8.
- 10 (5) Guiot, H. F.; Peetermans, W. E.; Sebens, F. W. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1991, 10, 32-4.
- (6) Handwerger, S.; Raucher, B.; Altarac, D.; Monka, J.; Marchione, S.; Singh, K. V.; Murray, B. E.; Wolff, J.; Walters, B. *Clin. Infect. Dis.* 1993, 16, 750-5.
- 15 (7) Sievert, D. M. *Morbid. Mortal. Wkly Rep.* 2002, 51, 565-7.
- (8) Daly, J. S.; Eliopoulos, G. M.; Willey, S.; Moellering, R. C., Jr. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1988, 32, 1341-6.
- 20 (9) Tsiodras, S.; Gold, H. S.; Sakoulas, G.; Eliopoulos, G. M.; Wennersten, C.; Venkataraman, L.; Moellering, R. C.; Ferraro, M. J. *Lancet* 2001, 358, 207-8.
- (10) Gonzales, R. D.; Schreckenberger, P. C.; Graham, M. B.; Kelkar, S.; DenBesten, K.; Quinn, J. P. *Lancet* 2001, 357, 1179.
- 25 (11) Halls, G. *The Complete Guide to Anti-infectives*; PJB Publications: Richmond Surrey UK, 1999.
- (12) Stover, C. K.; Pham, X. Q.; Erwin, A. L.; Mizoguchi, S. D.; Warrenner, P.; Hickey, M. J.; Brinkman, F. S.; Hufnagle, W. O.; Kowalik, D. J.; Lagrou, M.; Garber, R. L.; Goltry, L.; Tolentino, E.; Westbrook-Wadman, S.; Yuan, Y.; Brody, L. L.; Coulter, S. N.; Folger, K. R.; Kas, A.; Larbig, K.; Lim, R.; Smith, K.; Spencer, D.; Wong, G. K.; Wu, Z.; Paulsen, I. T.; Reizer, J.; Saier, M. H.; Hancock, R. E.; Lory, S.; Olson, M. V. *Nature* 2000, 406, 959-64.
- 30 (13) Perna, N. T.; Plunkett, G., 3rd; Burland, V.; Mau, B.; Glasner, J. D.; Rose, D. J.; Mayhew, G. F.; Evans, P. S.; Gregor, J.; Kirkpatrick, H. A.; Posfai, G.; Hackett, J.; Klink, S.; Boutin, A.; Shao, Y.; Miller, L.; Grotbeck, E. J.; Davis, N. W.; Lim, A.; Dimalanta, E. T.; Potamousis, K. D.; Apodaca, J.; Anantharaman, T. S.; Lin, J.; Yen, G.; Schwartz, D. C.; Welch, R. A.; Blattner, F. R. *Nature* 2001, 409, 529-33.
- 35 (14) Kuroda, M.; Ohta, T.; Uchiyama, I.; Baba, T.; Yuzawa, H.; Kobayashi, I.; Cui, L.; Oguchi, A.; Aoki, K.; Nagai, Y.; Lian, J.; Ito, T.; Kanamori, M.; Matsumaru, H.; Maruyama, A.; Murakami, H.; Hosoyama, A.; Mizutani-Ui, Y.; Takahashi, N. K.; Sawano, T.; Inoue, R.; Kaito, C.; Sekimizu, K.; Hirakawa, H.; Kuhara, S.; Goto, S.; Yabuzaki, J.; Kanehisa, M.; Yamashita, A.; Oshima, K.; Furuya, K.; Yoshino, C.; Shiba, T.; Hattori, M.; Ogasawara, N.; Hayashi, H.; Hiramatsu, K. *Lancet* 2001, 357, 1225-40.
- 40 (15) Payne, D. J.; Wallis, N. G.; Gentry, D. R.; Rosenberg, M. *Curr. Opin. Drug Discovery & Development* 2000, 3, 177-90.
- (16) Searls, D. B. *Drug Discovery Today* 2000, 5, 135-143.
- 50 (17) Moir, D. T.; Shaw, K. J.; Hare, R. S.; Vovis, G. F. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999, 43, 439-46.
- (18) Loferer, H. *Mol. Med. Today* 2000, 6, 470-4.
- 55 (19) Dessen, A.; Mouz, N.; Gordon, E.; Hopkins, J.; Dideberg, O. J. *Biol. Chem.* 2001, 276, 45106-12.
- (20) Dowson, C. G.; Hutchison, A.; Brannigan, J. A.; George, R. C.; Hansman, D.; Linares, J.; Tomasz, A.; Smith, J. M.; Spratt, B. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989, 86, 8842-6.
- 60 (21) Severin, A.; Figueiredo, A. M. S.; Tomasz, A. J. *Bacteriol.* 1996, 178, 1788-92.
- (22) Bush, K.; Jacoby, G. A.; Medeiros, A. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995, 39, 1211-33.
- 65 (23) Swaren, P.; Golemi, D.; Cabantous, S.; Bulychev, A.; Maveyraud, L.; Mobashery, S.; Samama, J. P. *Biochemistry* 1999, 38, 9570-6.

- (24) Blanpain, P. C.; Nagy, J. B.; Laurent, G. H.; Durant, F. V. *J. Med. Chem.* 1980, 23, 1283-92.
- (25) Lee, W.; McDonough, M. A.; Kotra, L. P.; Li, Z.-H.; Silvaggi, N. R.; Takeda, Y.; Kelly, J. A.; Mobashery, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98, 1427-31.
- 5 (26) McCormick, M., Stark, W. M., Pittenger, G. E., Pittenger, R. C. y McGuire, J. M.; Welch, H. a. M.-I., F., Ed.; *Medical Encyclopedia: New York*, 1956, p606-11.
- (27) Griffith, R S. a. P., F. GB.; Welsh, H. a. M.-I., F., Ed.; *Medical Encyclopedia: New York*, 1956, p619-22.
- 10 (28) Anderson, R. C., Worth, H. M., Harris, P. N., y Chen, K. K.; Welch, H. a. M.-I., F., Ed.; *Medical Encyclopedia: New York*, 1957, p75-81.
- (29) Harris, C. M.; Harris, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 4293-5.
- 15 (30) Marshall, F. J. *J. Med. Chem.* 1965, 8, 18-22.
- (31) Williams, D. H.; Kalman, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 2768-74.
- 20 (32) Sheldrick, G. M.; Jones, P. G.; Kennard, O.; Williams, D. H.; Smith, G. A. *Nature* 1978, 271, 223-5.
- (33) Kaplan, J.; Korty, B. D.; Axelsen, P. H.; Loll, P. J. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 1837-40.
- 25 (34) Ge, M.; Chen, Z.; Onishi, H. R.; Kohler, J.; Silver, L. L.; Kerns, R; Fukuzawa, S.; Thompson, C.; Kahne, D. *Science* 1999, 284, 507-11.
- (35) Williams, D. H., Westwell, M. S., Beauregard, D. A, Sharman, G. J., Dancer, R J., Try, A. C., y Bardsley, B. en *Anti-infectives. Recent Advances in Chemistry and Structure Activity Relationships* (Bently, P.H.; O'HANlon, P.J.) *Royal Society of Chem., Cambridge*, 1997, p3-14.
- 30 (36) Williams, D. H.; Williamson, M. P.; Butcher, D. W.; Hammond, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 1332-9.
- (37) Gale, T. F.; Gortitzer, J.; O'Brien, S. W.; Williams, D. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1999, 2267-70.
- 35 (38) Wright, G. D.; Walsh, C. T. *Acc. Chem. Res.* 1992, 25, 468-73.
- (39) Gold, H. S.; Moellering, R. C., Jr. *New Engl. J. Med.* 1996, 335, 1445-53.
- 40 (40) Sussmuth, R. D. *ChemBioChem* 2002, 3, 295-8.
- (41) Beauregard, D. A.; Williams, D. H.; Gwynn, M. N.; Knowles, D. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995, 39,781-5.
- 45 (42) Westwell, M. S.; Gerhard, U.; Williams, D. H. *J. Antibiot.* 1995, 48, 1292-8.
- (43) Slee, A. M.; Wuonola, M. A.; McRipley, R J.; Zajac, I.; Zawada, M. J.; Bartholomew, P. T.; Gregory, W. A.; Forbes, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1987, 31, 1791-7.
- 50 (44) Nicas, T. I.; Zeckel, M. L.; Braun, D. K. *Trends Microbiol.* 1997, 5, 240-9.
- (45) Eliopoulos, G. M.; Wennersten, C. B.; Gold, H. S.; Moellering, R. C., Jr. *Antimicrob. Agents Chemother:* 1996,40,1745-7.
- 55 (46) Ford, C. W.; Hamel, J. C.; Stapert, D.; Moerman, J. K.; Hutchinson, D. K.; Barbachyn, M. R.; Zurenko, G. E. *Trends Microbiol.* 1997, 5, 196-200.
- (47) Ford, C. W.; Hamel, J. C.; Wilson, D. M.; Moerman, J. K.; Stapert, D.; Yancey, R. J., Jr.; Hutchinson, D. K.; Barbachyn, M. R.; Brickner, S. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996, 40, 1508-13. 2416-9.
- 60 (51) Jones, R. N.; Barrett, M. S.; Erwin, M. E. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, 41, 488-93.
- (52) Zelenitsky, S. A.; Karlowsky, J. A.; Zhanel, G. G.; Hoban, D. J.; Nicas, T. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, 41, 1407-8.
- 65 (53) Baltch, A. L.; Smith, R P.; Ritz, W. J.; Bopp, L. H. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998, 42, 2564-8.

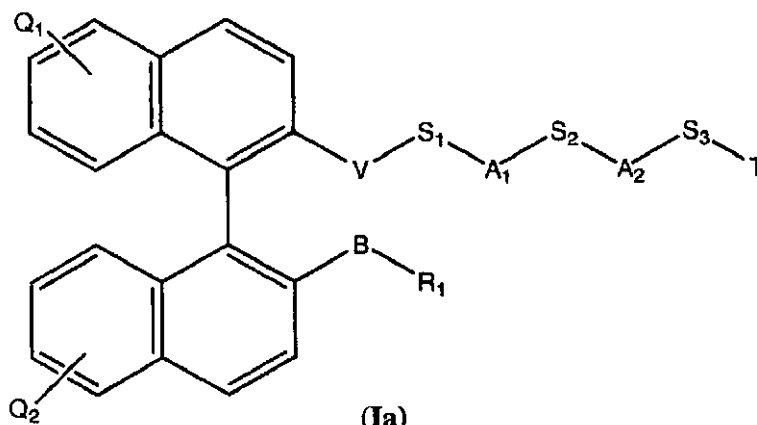
- (54) Kerns, R.; Dong, S. D.; Fukuzawa, S.; Carbeck, J.; Kohler, J.; Silver, L.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 12608-9.
- 5 (55) Ge, M.; Chen, Z.; Onishi, H. R.; Kohler, J.; Silver, L. L.; Kerns, R.; Fukuzawa, S.; Thompson, C.; Kahne, D. *Science* 1999, 284, 507-11.
- (56) Van Heijenoort, J. *Glycobiol.* 2001, 11, 25R-36R.
- 10 (57) Wang, Q. M.; Peery, R. B.; Johnson, R. B.; Alborn, W. E.; Yeh, W. K.; Skatrud, P. L. *J. Bacteriol.* 2001, 183, 4779-85.
- (58) Sundram, U. N.; Griffin, J. H.; Nicas, T. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 13107-8.
- 15 (59) Hinzen, B.; Seiler, P.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta.* 1996, 79, 942-60.
- (60) Xu, R.; Greiveldinger, G.; Marenus, L. E.; Cooper, A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 4898-9.
- 20 (61) Miller, C. T.; Weragoda, R.; Izbicka, E.; Iverson, B. L. *Bioorg. Med. Chem.* 2001, 9, 2015-24.
- (62) Monnee, M. C. F.; Brouwer, A. J.; Verbeek, L. M.; van Wageningen, A. M. A.; Liskamp, R. M. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 1521-5.
- 25 (63) Chiosis, G.; Boneca, I. G. *Science* 2001, 293, 1484-7.
- (64) Hoffmann, J. A.; Kafatos, F. C.; Janeway, C. A.; Ezekowitz, R. A. *Science* 1999, 284, 1313-8.
- (65) Thennarasu, S.; Nagaraj, R. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999, 254, 281-283.
- 30 (66) Saido-Sakanaka, H.; Ishibashi, J.; Sagisaka, A.; Momotani, E.; Yamakawa, M. *Biochem. J.* 1999, 338, 29-33.
- (67) Tossi, A.; Tarantino, C.; Romeo, D. *Eur. J. Biochem.* 1997, 250, 549-58.
- 35 (68) Strom, M. B.; Rekdal, O.; Svendsen, J. S. *J. Pept. Res.* 2000, 56, 265-74.
- (69) Haug, B. E.; Svendsen, J. S. *J. Pept. Sci.* 2001, 7, 190-6.
- 40 (70) Haug, B. E.; Skar, M. L.; Svendsen, J. S. *J. Pept. Sci.* 2001, 7, 425-32.
- (71) Strom, M. B.; Rekdal, O.; Svendsen, J. S. *J. Pept. Sci.* 2002, 8, 431-7.
- 45 (72) Strom, M. B.; Haug, B. E.; Skar, M. L.; Stensen, W.; Stiberg, T.; Svendsen, J. S. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 1567-70.
- (73) Mosca, D. A.; Hurst, M. A.; So, W.; Viajar, B. S.; Fujii, C. A.; Falla, T. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 44, 1803-8.
- 50 (74) Toney, J. H. *Cur. Opin. Invest. Drugs* 2002, 3, 225-8.
- (75) Oh, H.-S.; Kim, S.; Cho, H.; Lee, K.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 1109-13.
- 55 (76) Houghten, R. A.; Pinilla, C.; Blondelle, S. E.; Appel, J. R.; Dooley, C. T.; Cuervo, J. H. *Nature* 1991, 354, 84-6.
- (77) Abiraj, K.; Prakasha Gowda, A. S.; Channe Gowda, D. *Let. Pept. Sci.* 2003, 9, 283-90.
- 60 (78) Bremner, J. B.; Coates, J. A.; Coghlan, D. R.; David, D. M.; Keller, P. A.; Pyne, S. G. *N. J. Chem.* 2002, 26, 1549-51.
- (79) Bremner, J. B.; Coates, J. A.; Keller, P. A.; Pyne, S. G.; Witchard, H. M. *Synlett* 2002, 219-22.
- 65 (80) Bremner, J. B.; Coates, J. A.; Keller, P. A.; Pyne, S. G.; Witchard, H. M. *Tetrahedron* 2003, 59, 8741-55.
- (81) Bremner, J. B.; Pyne, S. G.; Keller, P. A.; Coghlan, D. R., Personal Communication.

- (82) McGrady, K. A. W.; Overberger, C. G. *Polymer J.* 1987, 19, 539-55.
- (83) Garnet, J. P.; Jacquier, R.; Verducci, J. *Tetrahedron* 1984, 40, 1995-2001.
- 5 (84) Luening, B.; Norberg, T.; Tejbrant, J. *Chem. Commun.* 1989, 1267-8.
- (85) Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1997, 36, 2037-56.
- (86) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 18-29.
- 10 (87) Brummer, O.; Ruckert, A.; Blechert, S. *Chem. Europ. J.* 1997, 3, 441-6.
- (88) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Blackwell, H. E.; (California Institute of Technology, USA). Application: US, 1998, 21 pp.
- 15 (89) Miller, S. J.; Blackwell, H. E.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 9606-14.
- (90) Miller, S. J.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 5855-6.
- 20 (91) Feichtinger, K.; Zapf, C.; Sings, H. L.; Goodman, M. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 3804-5.
- (92) Weerapana, E.; Imperiali, B. *Org. Biomol. Chem.* 2003, 1, 93-9.
- (93) Lei, H.; Stoakes, M. S.; Schwabacher, A. W.; Herath, K. P. B.; Lee, J. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 4206-10.
- 25 (94) Morera, E.; Ortar, G. *Synlett* 1997, 1403-5.
- (95) Wilbur, D. S.; Hamlin, D. K.; Srivastava, R. R.; Bums, H. D. *Biocon. Chem.* 1993, 4, 574-80.
- 30 (96) Stille, J. K. *Angew. Chem.* 1986, 98, 504-19.
- (97) Burke, T. R., Jr.; Fesen, M. R.; Mazumder, A.; Wang, J.; Carothers, A. M.; Grunberger, D.; Driscoll, J.; Kohn, K.; Pommier, Y. *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4171-8.
- 35 (98) Yi, J.; Arthur, J. W.; Dunbrack, R. L., Jr.; Skalka, A. M. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 38739-48.
- (99) Andrade, M. D.; Skalka, A. M. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 19633-6.
- 40 (100) O'Brien, C. *Science* 1994, 266, 1946.
- (101) Hickman, A. B.; Palmer, I.; Engelman, A.; Craigie, R.; Wingfield, P. *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 29279-87.
- 45 (102) Goldgur, Y.; Craigie, R.; Cohen, G. H.; Fujiwara, T.; Yoshinaga, T.; Fujishita, T.; Sugimoto, H.; Endo, T.; Murai, H.; Davies, D. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96, 13040-3.
- (103) Los estudios de modelado se realizaron por AMRAD en colaboración con el Victorian College of Pharmacy. Para detalles experimentales y procedimientos de acoplamiento véase: Wielens, J. PhD Thesis, Victorian College of Pharmacy (Monash University), 2004.
- 50 (104) van Benthem, R. A. T. M.; Michels, J. J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Synlett* 1994, 368-70.
- (105) Beaulieu, P. L.; Schiller, P. W. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 2019-22. (106) Dong, Z. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 7725-6.
- 55 (107) Hwang, Y.; Rhodes, D.; Bushman, F. *Nucl. Acids Res.* 2000, 28, 4884-92.
- (108) Nieto, M.; Perkins, H. R. *Biochem. J.* 1971, 123, 789-803.
- 60 (109) Mackay, J. P.; Gerhard, U.; Beauregard, D. A.; Williams, D. H.; Westwell, M. S.; Searle, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 4581-90.
- (110) Linsdell, H.; Toiron, C.; Bruix, M.; Rivas, G.; Menendez, M. *J. Antibiot.* 1996, 49, 181-93.
- 65 (111) Searle, M. S.; Sharman, G. J.; Groves, P.; Benhamu, B.; Beauregard, D. A.; Westwell, M. S.; Dancer,

- R. J.; Maguire, A. J.; Try, A. C.; Williams, D. H. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1996, 2781-6.
- (112) Dancer, R. J.; Try, A. C.; Sharman, G. J.; Williams, D. H. Chem. Commun. 1996, 1445-6.
- 5 (113) Allen, N. E.; LeTourneau, D. L.; Hobbs, J. N., Jr. Antimicrob. Agents Chemother. 1997, 41, 66-71.
- (114) Barna, J. C. J.; Williams, D. H.; Williamson, M. P. Chem. Commun. 1985, 254-6.
- 10 (115) Williamson, M. P.; Williams, D. H.; Hammond, S. J. Tetrahedron 1984, 40, 569-77.
- (116) Rodriguez-Tebar, A.; Vazquez, D.; Perez Velazquez, J. L.; Laynez, J.; Wadso, I. J. Antibiot. 1986, 39, 1578-83.
- 15 (117) Jorgensen, T. J. D.; Staroske, T.; Roepstorff, P.; Williams, D. H.; Heck, A. J. R. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1999, 1859-63.
- (118) Jorgensen, T. J. D.; Roepstorff, P.; Heck, A. J. R. Anal. Chem. 1998, 70, 4427-32.
- 20 (119) Van de Kerk-Van Hoof, A.; Heck, A. J. R. J. Antimicrob. Chemother. 1999, 44, 593-9.
- (120) Perrin, D. D. A., W. L. F. Purification of Laboratory Chemicals; 3^a ed.; Pergamon Press Ltd.: Oxford, 1988.
- 25 (121) Hellwinkel, D. Systematic Nomenclature of Organic Chemistry; 1^a ed.; Springer: Berlin, 2001.
- (122) Tous, G.; Bush, A.; Tous, A.; Jordan, F. J. Med. Chem. 1990, 33, 1620-34.
- (123) Meyer, L.; Poirier, J.-M.; Duhamel, P.; Duhamel, L. J. Org. Chem. 1998, 63, 8094-5.
- 30 (124) Pearson, A. J.; Bruhn, P. R. J. Org. Chem. 1991, 56, 7092-7.
- (125) Pirrung, M. C.; Shuey, S. W. J. Org. Chem. 1994, 59, 3890-7.
- 35 (126) Erickson, S. D.; Simon, J. A.; Still, W. C. J. Org. Chem. 1993, 58, 1305-8.
- (127) Ma, D.; Tang, W.; Kozikowski, A. P.; Lewin, N. E.; Blumberg, P. M. J. Org. Chem. 1999, 64, 6366-73.
- (128) Abbott, S. D.; Lane-Bell, P.; Sidhu, K. P. S.; Vederas, J. C. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 6513-20.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula Ia,



5

o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, donde:

10 cada uno de Q₁ y Q₂ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₆, alquiloxi C₁-C₁₂, nitro, halógeno, hidroxilo, amino, mono o dialquilamino, ácido carboxílico o una sal o éster del mismo, ácido sulfónico o una sal o éster del mismo, ácido fosfórico o una sal o éster del mismo, o un grupo que contiene nitrógeno, tal como carboxamida, sulfonamida o fosforamida, donde cada alquilo C₁-C₁₂, alquiloxi C₁-C₁₂ o cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, ácido carboxílico o una sal o éster del mismo, ácido sulfónico o una sal o éster del mismo, ácido fosfórico o una sal o éster del mismo, o un grupo que contiene nitrógeno tal como carboxamida, sulfonamida o fosforamida;

15 B se selecciona entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NH-, y -N(alquilo C₁-C₆)-;

R₁ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, un polioxialqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y cuando B es -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NH- o -N(alquilo C₁-C₆)- entonces R₁ puede ser hidroxilo;

20 V es un grupo enlazador seleccionado entre -O-, -O-L-C(O)-, -O-L-NR₆-, -C(O)-, -NR₆-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-L-S(O)-, -S(O)₂-L- C(O)-, -S(O)₂-L-NR₆-, P(O)₂O-;

donde L se selecciona entre alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, polioxialqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, arilo C₆-C₁₀ y alquil C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀ y donde R₆ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₁₂;

25 cada uno de A₁ y A₂ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en lisina, arginina y ornitina;

cada uno de S₁, S₂ y S₃ está presente o ausente y es un resto α- o β-aminoácido seleccionado independientemente;

T está presente o ausente y se selecciona entre -C(O)OR₈, -OR₈, -NHR₈, NHOR₈, -NH-aril C₆-CO-R₈, -NH-aril C₆-CO-NHR₈, -NH-aril C₆-CONHOR₈, -NH-aril C₆-CONHOH, -C(O)NHR₈, -(NH)-SO₂arilo C₆, -(NH)COR₈;

30 o T forma un isómero de carboxilato, opcionalmente sustituido con R₈, que reemplaza al grupo ácido carboxílico del aminoácido al que está conectado T;

donde dicho isómero de carboxilato es un tetrazol, isoxazol, oxazol o tiazol;

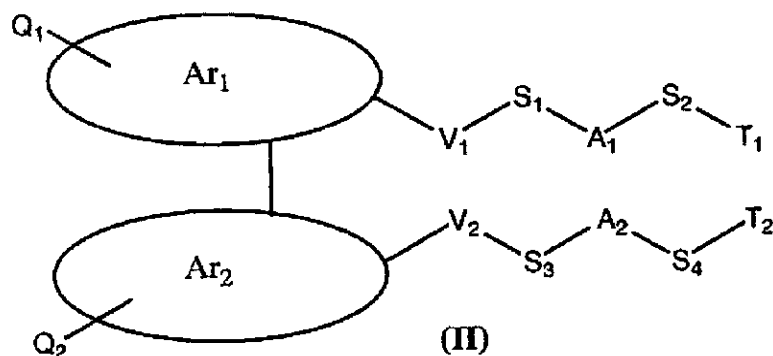
donde R₈ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquil C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆ y alquino C₂-C₆; y

35 donde, cuando T está conectado con el extremo C de un resto aminoácido, entonces el grupo carbonilo del resto aminoácido puede estar reducido para dar metileno.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde A₁ se selecciona entre lisina y ornitina y A₂ se selecciona entre arginina.

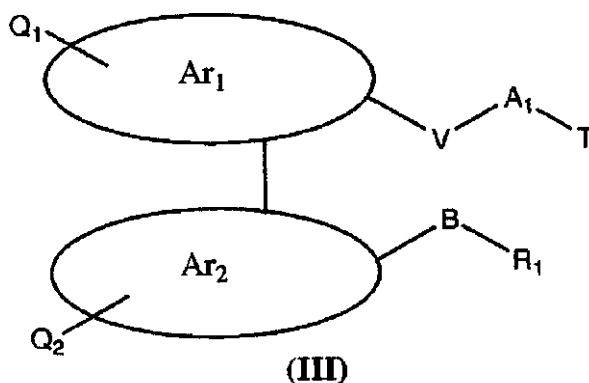
40 3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 donde S₁ y S₂ están ausentes.

4. Un compuesto de fórmula II,



o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, donde:

- 5 Ar₁-Ar₂ es 1,1'-binaftilo 2,2'-sustituido;
 cada uno de Q₁ y Q₂ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₆,
 alquiloxi C₁-C₁₂, nitro, halógeno, hidroxilo, amino, mono o dialquilamino, ácido carboxílico o una sal o éster del
 mismo, ácido sulfónico o una sal o éster del mismo, ácido fosfórico o una sal o éster del mismo, o un grupo que
 contiene nitrógeno tal como carboxamida, sulfonamida o fosforamida, donde cada alquilo C₁-C₁₂, alquiloxi C₁-C₁₂
 10 o cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, ácido carboxílico o una sal o éster del
 mismo, ácido sulfónico o una sal o éster del mismo, ácido fosfórico o una sal o éster del mismo, o un grupo que
 contiene nitrógeno tal como carboxamida, sulfonamida o fosforamida;
 cada uno de V₁ y V₂ es un grupo enlazador seleccionado independientemente entre -O-, -O-L-C(O), -O-L-NR₆-,
 -C(O)-, -NR₆-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-L-S(O)-, -S(O)₂-L-C(O)-, -S(O)₂-L-NR₆-, -P(O)₂O-;
 15 donde L se selecciona entre alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, polioxialqueno que tiene de 2 a 6
 átomos de carbono, arilo C₆-C₁₀ y alquil C₁-C₁₆-arilo C₆-C₁₀ y donde R₆ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₁₂;
 cada uno de A₁ y A₂ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en lisina, arginina y ornitina;
 cada uno de S₁, S₂, S₃ y S₄ está presente o ausente y es un resto α- o β-aminoácido seleccionado
 independientemente;
 20 T₁ está presente o ausente y se selecciona independientemente entre -C(O)OR₈, -OR₈, -NHR₈, -NHR₈, -NH-aril
 C₆-COR₈, -NH-aril C₆-CONHR₈, -NH-aril C₆-CONHOR₈, -NH-aril C₆-CONHOH, -C(O)NHR₈, -(NH)-SO₂arilo, -
 (NH)COR₈;
 o T₁ forma un isómero de carboxilato, opcionalmente sustituido con R₈, que reemplaza al grupo ácido carboxílico
 del aminoácido al que está conectado T₁;
 25 donde dicho isómero de carboxilato es un tetrazol, isoxazol, oxazol o tiazol;
 donde R₈ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquil C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆,
 alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆; y
 donde, cuando T₁ está conectado con el extremo C de un resto aminoácido, entonces el grupo carbonilo del
 resto aminoácido puede estar reducido para dar metileno;
 30 T₂ está presente o ausente y se selecciona independientemente entre -C(O)OR₉, -OR₉, -NHR₉, NHOR₉, -NH-aril
 C₆-CO-R₉, -NH-aril C₆-CO-NHR₉, -NH-aril C₆-CONHOR₉, -NH-aril C₆-CONHOH, -C(O)NHR₉, -(NH)-SO₂arilo C₆,
 -(NH)COR₉;
 o T₂ forma un isómero de carboxilato, opcionalmente sustituido con R₉, que reemplaza al grupo ácido carboxílico
 del aminoácido al que está conectado T₂;
 35 donde dicho isómero de carboxilato es un tetrazol, isoxazol, oxazol o tiazol;
 donde R₉ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquil C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆,
 alqueno C₂-C₆ y alquino C₂-C₆; y
 donde, cuando T₂ está conectado al extremo C de un resto aminoácido, entonces el grupo carbonilo del resto
 aminoácido puede estar reducido para dar metileno.
 40
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 donde A₁ y A₂ son iguales.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 donde S₁, S₂, S₃ y S₄ están ausentes.
- 45 7. Un compuesto de fórmula III,



o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, donde:

- 5 Ar₁-Ar₂ es 1,1'-binaftilo 2,2'-sustituido;
 cada uno de Q₁ y Q₂ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₆,
 alquilo C₁-C₁₂, nitro, halógeno, hidroxilo, amino, mono o dialquilamino, ácido carboxílico o una sal o éster del
 mismo, ácido sulfónico o una sal o éster del mismo, ácido fosfórico o una sal o éster del mismo, o un grupo que
 contiene nitrógeno, tal como carboxamida, sulfonamida o fosforamida, donde cada alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂
 10 o cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, ácido carboxílico o una sal o éster del
 mismo, ácido sulfónico o una sal o éster del mismo, ácido fosfórico o una sal o éster del mismo, o un grupo que
 contiene nitrógeno, tal como carboxamida, sulfonamida o fosforamida;
 B se selecciona entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NH-, y -N(alquilo C₁-C₆)-;
 R₁ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀,
 15 alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, un polioxialqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, u cuando B es -S-,
 -S(O)-, -S(O)₂-, -NH- o -N(alquilo C₁-C₆)-, entonces R₁ puede ser hidroxilo;
 V₁ es un grupo enlazador seleccionado entre -O-, -O-L-C(O)-, -O-L-NR₆-, -C(O)-NR₆-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-L-S(O)-,
 -S(O)₂-L-C(O)-, -S(O)₂-L-NR₆-, P(O)₂O-
 donde L se selecciona entre alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, polioxialqueno que tiene de 2 a 6
 20 átomos de carbono, arilo C₆-C₁₀ y alquil C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀ y donde R₆ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₁₂;
 A₁ se selecciona entre lisina, arginina y ornitina;
 T está presente o ausente y se selecciona entre -C(O)OR₈, -OR₈, -NHR₈, -NHR₈, -NH-aril C₆-COR₈, -NH-aril C₆-
 CONHR₈, -NH-aril C₆-CONHOR₈, -NH-aril C₆-CONHOH, -C(O)NHR₈, -(NH)-SO₂-aril C₆, -(NH)COR₈;
 o T forma un isómero de carboxilato, opcionalmente sustituido con R₈, que reemplaza al grupo ácido carboxílico
 25 del aminoácido al que está conectado T;
 donde dicho isómero de carboxilato es un tetrazol, isoxazol, oxazol, o tiazol;
 donde R₈ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquil C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆,
 alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆; y
 donde, cuando T está conectado al extremo C de un resto aminoácido, entonces el grupo carbonilo del resto
 30 aminoácido puede estar reducido para dar metileno.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal del mismo, junto con uno o más vehículos o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

- 35 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal del mismo, para su uso en un método para tratar una infección bacteriana en un mamífero.

FIGURA 1

Conc. Pocillo µg/ml	Peptoide de Ensayo Compuesto 1			Peptoide de Ensayo Compuesto 2			Vancomicina Control			Compuesto- Control Negativo		
	T1	T1	T1	T2	T2	T2	VC	VC	VC	NC	NC	NC
125	T1	T1	T1	T2	T2	T2	VC	VC	VC	NC	NC	NC
62,5	T1	T1	T1	T2	T2	T2	VC	VC	VC	NC	NC	NC
31,3	T1	T1	T1	T2	T2	T2	VC	VC	VC	NC	NC	NC
15,6	T1	T1	T1	T2	T2	T2	VC	VC	VC	NC	NC	NC
7,8	T1	T1	T1	T2	T2	T2	VC	VC	VC	NC	NC	NC
3,9	T1	T1	T1	T2	T2	T2	VC	VC	VC	NC	NC	NC
1,9	T1	T1	T1	T2	T2	T2	VC	VC	VC	NC	NC	NC
1	T1	T1	T1	T2	T2	T2	VC	VC	VC	NC	NC	NC