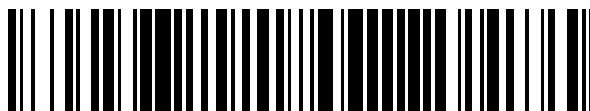


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 817**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01)

C07K 5/02 (2006.01)

C07K 5/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2009 E 09750136 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 2293846**

54 Título: **Depsipéptidos y su uso terapéutico**

30 Prioridad:

22.05.2008 GB 0809324

22.05.2008 GB 0809328

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

11.11.2013

73 Titular/es:

**KARUS THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
93 Innovation Drive Milton Park
Abingdon, Oxfordshire OX14 4RZ, GB**

72 Inventor/es:

**SHUTTLEWORTH, STEPHEN JOSEPH;
SILVA, FRANCK ALEXANDRE;
TOMASSI, CYRILLE DAVY;
CECIL, ALEXANDER RICHARD LIAM y
HILL, THOMAS JAMES**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 428 817 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

Depsipéptidos y su uso terapéutico

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a los depsipéptidos que actúan como inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC) y que, por lo tanto, tienen utilidad terapéutica.

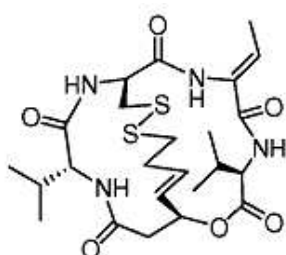
Antecedentes de la invención

10 Las HDACs son metaloenzimas de cinc que catalizan la hidrólisis de los residuos de lisina acetilada. En las histonas, esta devuelve las lisinas a su estado protonado y es un mecanismo global del control de transcripción eucariótica, dando como resultado un ADN firmemente empaquetado en el nucleosoma. Adicionalmente, la acetilación reversible de la lisina es un proceso importante de regulación para las proteínas no histonas. Por consiguiente, los compuestos capaces de modular la HDAC tienen un importante potencial terapéutico.

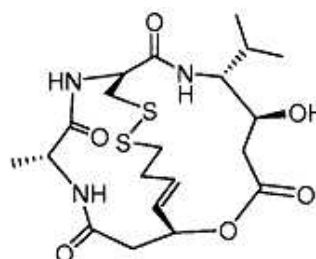
Los productos naturales FK228 (Estructura I) y Espiruchostatina A (Estructura II) son depsipéptidos de los que se ha informado que tienen potencial como inhibidores de HDAC. El término depsipéptido describe una clase de oligopéptidos o polipéptidos que poseen enlaces tanto éster como peptídicos la cadena.

15 FK228 es un depsipéptido cíclico que contiene 4 unidades monómeras junto con un puente de anillo cruzado. Este compuesto, bajo el nombre comercial Romidepsin®, se ha estudiado como elemento terapéutico en ensayos humanos y ha demostrado poseer valiosos efectos sobre una serie de enfermedades.

Espiruchostatina A es un depsipéptido cíclico relacionado estructuralmente con FK228: es un depsipéptido cíclico que contiene un tripéptido, una unidad de estatina y un puente de anillo cruzado.



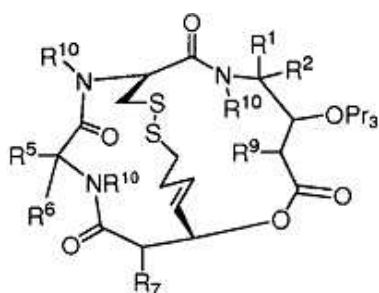
Estructura I



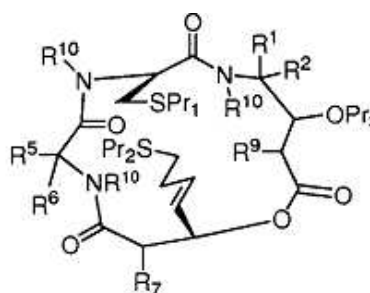
Estructura II

20 Sin embargo, debido a que tanto FK228 como Espiruchostatina A son productos naturales, no son susceptibles de optimización para ser usados como agentes terapéuticos.

25 En el documento PCT/GB2007/050709 se describen análogos de Espiruchostatina A. Pueden exhibir propiedades inhibitorias de HDAC mejoradas con respecto a Espiruchostatina A o FK228, u otras propiedades de tipo farmacológico que los hacen más útiles como medicamentos. Estos compuestos tienen las estructuras generales que se muestran en las Estructuras III y IV, en las que R₁, R₅, R₇ y R₉ son iguales o diferentes y significan hidrógeno o un resto de cadena lateral de aminoácido, en la que el aminoácido es natural o no natural, R₂ y R₆ son hidrógeno, cada R₁₀ es igual o diferente y significa hidrógeno o alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, Pr¹ y Pr² son iguales o diferentes y significan hidrógeno o un grupo protector de tiol, y Pr³ es hidrógeno o un grupo protector de alcohol.

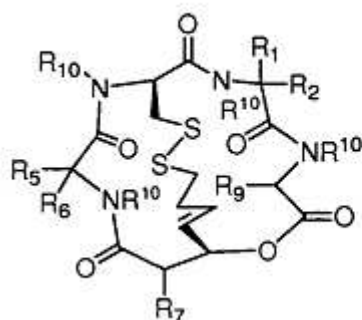


Estructura III

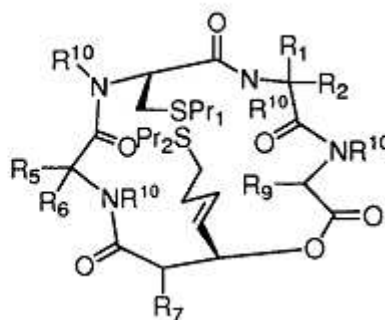


Estructura IV

- 5 En el documento WO2006/129105 se describen análogos de FK228. Pueden exhibir propiedades inhibitorias de HDAC mejoradas con respecto a FK228, u otras propiedades de tipo farmacológico que los hacen más útiles como medicamentos. Estos compuestos tienen las estructuras generales que se muestran en las Estructuras V y VI, en las que R_1 , R_5 , R_7 y R_9 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o un resto de cadena lateral de aminoácido, en la que el aminoácido es natural o no natural, R_2 y R_6 son hidrógeno, cada R_{10} es igual o diferente y significa hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 , alquenoilo C_2 - C_6 o alquiniilo C_2 - C_6 , y Pr^1 y Pr^2 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o un grupo protector de tiol.



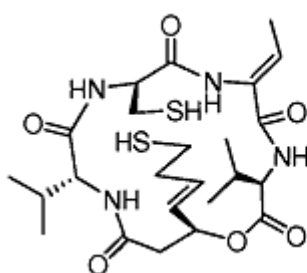
Estructura V



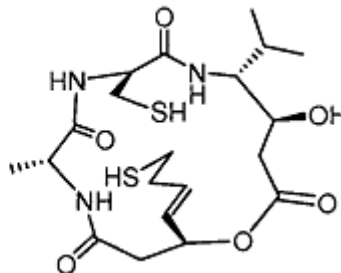
Estructura VI

- 10 En el documento WO2008/062201 se describen análogos de FK228 y Espiruchostatina A con modificaciones en el puente que contiene disulfuro.

Sin estar limitados por la teoría, se cree que las Estructuras VII y VIII se forman en el interior de la célula a partir de las Estructuras I y II, respectivamente, por reducción del enlace disulfuro, y que el 4-tio-butil-1-eno formado de esta manera representa una parte crítica del mecanismo de acción del compuesto, formando un metalófilo capaz de fijar cinc en el sitio activo de HDAC.



Estructura VII



Estructura VIII

- 15 Esta idea está avalada por la observación de que FR-901375, un depsipéptido cíclico inhibidor de HDAC con una estructura de anillo bastante diferente, posee el mismo puente que contiene disulfuro a través del anillo que el que se encuentra en FK228 y Espiruchostatina A.

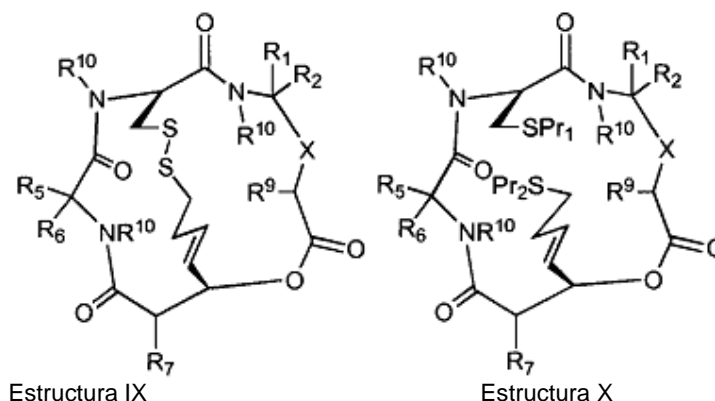
Compendio de la Invención

- 20 La presente invención ofrece las Estructuras III y IV en las que tanto R_1 como R_2 y/o tanto R_5 como R_6 no son hidrógeno. En estos compuestos, la posición 6 en el macrólido de depsipéptido (nomenclatura de IUPAC) y/o la posición 12 (nomenclatura de IUPAC) están bis-sustituidas y contienen dos restos de cadena lateral de aminoácido (ninguno de los cuales es hidrógeno) o un resto espirocíclico.

- 25 La presente invención ofrece también las Estructuras V y VI, en las que ni R_1 ni R_2 son hidrógeno y/o ni R_5 ni R_6 son hidrógeno. En estos compuestos, la posición 6 en el macrólido de depsipéptido (nomenclatura de IUPAC) y/o la posición 12 (nomenclatura de IUPAC) están bis-sustituidas y contienen dos restos de cadena lateral de aminoácido (ninguno de los cuales es hidrógeno) o un resto espirocíclico.

- 30 Estos compuestos, sorprendentemente, demuestran ser inhibidores efectivos de enzimas HDAC y poseen propiedades que indican que pueden tener mayor potencial como tratamientos de la enfermedad humana. En lo sucesivo, estos compuestos se designan como miembros de la clase de compuestos denominados Depsipéptidos Bis-Sustituidos (BSDs).

Los compuestos de la invención se definen por las Estructuras IX y X:



o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas,

en las que:

- 5 X es -C(=O)N(R₁₀)- o -CH(OPr₃)-;

R₇, R₉ y R₁₀ son iguales o diferentes, y significan hidrógeno o un resto de cadena lateral de aminoácido de un aminoácido natural o no natural;

Pr₁ y Pr₂ son iguales o diferentes y significan hidrógeno o un grupo protector de tiol;

Pr₃ es hidrógeno o un grupo protector de alcohol;

- 10 R₁, R₂, R₅ y R₆ son iguales o diferentes y significan hidrógeno o un resto de cadena lateral de aminoácido de un aminoácido natural o no natural, o R₁ y R₂ y/o R₅ y R₆, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un resto espirocíclico;

- 15 cada resto de cadena lateral de aminoácido de un aminoácido no natural se selecciona independientemente de -(CR₁₁R₁₁)_x-NR₁₁C(O)NR₁₁R₁₁, -(CR₁₁R₁₁)_x-NR₁₁C(O)NR₁₁R₁₃, -(CR₁₁R₁₁)_x-NR₁₁C(O)OR₁₄, -(CR₁₁R₁₁)_x-NR₁₁C(O)R₁₄, -(CR₁₁R₁₁)_x-NR₁₁C(O)R₁₃, -(CR₁₁R₁₁)_x-NR₁₁SO₂NR₁₁R₁₁, -(CR₁₁R₁₁)_x-NR₁₁SO₂NR₁₁R₁₃, -(CR₁₁R₁₁)_x-NR₁₁SO₃R₁₄, -(CR₁₁R₁₁)_x-NR₁₁SO₂R₁₄, -(CR₁₁R₁₁)_x-NR₁₁SO₂R₁₃, -(CR₁₁R₁₁)_x-C(O)NR₁₁R₁₁, -(CR₁₁R₁₁)_x-C(O)NR₁₁R₁₃, -(CR₁₁R₁₁)_x-CO₂R₁₁, -(CR₁₁R₁₁)_x-C(O)R₁₃, -(CR₁₁R₁₁)_x-SO₂NR₁₁R₁₁, -(CR₁₁R₁₁)_x-SO₂NR₁₁R₁₃, -(CR₁₁R₁₁)_x-SO₂R₁₃, -(CR₁₁R₁₁)_x-Ar, -CH₂-CH₂OH (homoserina) o -(CH₂)₃NH₂ (ornitina);

x es un número entero de 1 a 10;

- 20 R₁₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ o heteroarilo;

R₁₃ es NR₁₁-C(O)R₁₄, NR₁₁-SO₂R₁₄;

R₁₄ es alquilo C₁-C₆, arilo, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, heteroarilo; y

Ar es un arilo o un anillo heteroarilo,

en donde

- 25 tanto R₁ como R₂ o tanto R₅ como R₆ no son hidrógeno.

La presente invención propone, adicionalmente, el uso de los compuestos de las Estructuras IX y X, definidas anteriormente, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para utilizar como inhibidor de HDAC.

Descripción de la invención

- 30 La síntesis de compuestos de las Estructuras IX y X se lleva a cabo típicamente usando aminoácidos de los cuales -(CO)-CR'R"-NH- forma parte del macrociclo y R' y R" son restos de cadena lateral. De esta forma, se pueden introducir R₁, R₂, R₅ y R₆. R₇ y R₉ pueden ser un resto de cadena lateral de aminoácido, pero pueden no haber sido derivados directa o indirectamente de un aminoácido como tal.

- La Estructura IX o X debe contener un carbono bis-sustituido en la posición 6 (nomenclatura de IUPAC) o en la posición 12 (nomenclatura de IUPAC) en el macrociclo del depsipéptido. En estos compuestos bis-sustituídos, tanto R₁ como R₂ y/o R₅ y R₆ no son hidrógeno, o tanto R₅ como R₆ no son hidrógeno. Preferiblemente, R₁ y R₂ y/o R₅ y R₆, considerados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, forman una molécula espirocíclica.
- 5 Preferiblemente, la molécula espirocíclica tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. De manera alternativa, tanto R₁ como R₂ y/o R₅ y R₆ pueden ser alquilo C₁-C₆. Tal como se usa en este documento, la expresión "resto de cadena de aminoácido" hace referencia a cualquier cadena lateral que pueda estar presente en aminoácidos naturales y no naturales y, por lo tanto, no limita la naturaleza del grupo R. Ejemplos de restos de cadena lateral de aminoácido derivados de aminoácidos no naturales, en donde se muestran entre paréntesis los aminoácidos de los que derivan,
- 10 son -(CH₂)₂-C(O)-O-C(CH₃)₃ (éster terc-butílico de ácido glutámico), -(CH₂)₄-NH-C(O)-O-C(CH₃)₃ (N_ε-(terc-butoxicarbonil)-lisina), -(CH₂)₃-NH-C(O)NH₂ (citrulina), -CH₂-CH₂OH (homoserina) y -(CH₂)₃NH₂ (ornitina). Los ejemplos pueden incluir también alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo, heterociclos saturados y no saturados (funcionalizados y no funcionalizados).
- 15 Un grupo o resto alquilo C₁-C₆ puede ser lineal o ramificado. Típicamente, se trata de un grupo o resto alquilo C₁-C₄, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los ejemplos preferidos incluyen metilo, i-propilo y t-butilo.
- Un grupo o resto alqueno C₂-C₆ puede ser lineal o ramificado. Típicamente, se trata de un grupo o resto alqueno C₂-C₄. Se prefiere que los radicales alqueno sean mono- o diinsaturados, más preferiblemente monoinsaturados. Los ejemplos incluyen vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo.
- 20 Un grupo o resto alquino C₂-C₆ puede ser lineal o ramificado. Típicamente, se trata de un grupo o resto alquino C₂-C₄.
- Preferiblemente, los restos de cadena lateral de aminoácido se derivan de aminoácidos naturales. Ejemplos de restos de cadena lateral de aminoácido derivados de aminoácidos naturales, en donde se muestran entre paréntesis los aminoácidos de los que derivan, son -H (glicina), -CH₃ (alanina), -CH(CH₃)₂ (valina), -CH₂CH(CH₃)₂ (leucina),
- 25 -CH(CH₃)CH₂CH₃ (isoleucina), -(CH₂)₄NH₂ (lisina), -(CH₂)₃-NHC(=NH)NH₂ (arginina), -CH₂-(5-1H-imidazolilo) (histidina), -CH₂CONH₂ (asparagina), -CH₂CH₂CONH₂ (glutamina), -CH₂COOH (ácido aspártico), -CH₂CH₂COOH (ácido glutámico), -CH₂-fenilo (fenilalanina), -CH₂-(4-OH-fenilo) (tirosina), -CH₂-(3-1H-indolilo) (triptófano), -CH₂SH (cisteína), -CH₂CH₂SCH₃ (metionina), -CH₂OH (serina) y -CH(OH)CH₃ (treonina).
- 30 Preferiblemente, cada cadena lateral de aminoácido es un resto de cadena lateral de aminoácido presente en un aminoácido natural, o es -(CH₂)₂-C(O)-O-C(CH₃)₃ (éster terc-butílico de ácido glutámico), -(CH₂)₄-NH-C(O)-O-C(CH₃)₃ (N_ε-(terc-butoxicarbonil)-lisina), -(CH₂)₃-NH-C(O)NH₂ (citrulina), -CH₂-CH₂OH (homoserina) o -(CH₂)₂-CH₂NH₂ (ornitina).
- En la presente invención, cada cadena lateral de aminoácido es un resto de cadena lateral de aminoácido presente en un aminoácido natural o es -(CR₁₁R₁₁)_x-NR₁₁C(O)NR₁₁R₁₁, -(CR₁₁R₁₁)_x-NR₁₁C(O)NR₁₁R₁₃, -(CR₁₁R₁₁)_x-NR₁₁C(O)OR₁₄, -(CR₁₁R₁₁)_x-NR₁₁C(O)R₁₄, -(CR₁₁R₁₁)_x-NR₁₁C(O)R₁₃, -(CR₁₁R₁₁)_x-NR₁₁SO₂NR₁₁R₁₁, -(CR₁₁R₁₁)_x-NR₁₁SO₂NR₁₁R₁₃, -(CR₁₁R₁₁)_x-NR₁₁SO₃R₁₄, -(CR₁₁R₁₁)_x-NR₁₁SO₂R₁₄, -(CR₁₁R₁₁)_x-NR₁₁SO₂R₁₃, -(CR₁₁R₁₁)_x-C(O)NR₁₁R₁₁, -(CR₁₁R₁₁)_x-C(O)NR₁₁R₁₃, -(CR₁₁R₁₁)_x-CO₂R₁₁, -(CR₁₁R₁₁)_x-C(O)R₁₃, -(CR₁₁R₁₁)_x-SO₂NR₁₁R₁₁, -(CR₁₁R₁₁)_x-SO₂NR₁₁R₁₃, -(CR₁₁R₁₁)_x-SO₂R₁₃, -(CR₁₁R₁₁)_x-Ar, en donde x es un número entero entre 1 y 10, en donde R₁₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroarilo, en donde
- 35 R₁₃ es NR₁₁-C(O)R₁₄, NR₁₁-SO₂R₁₄, en donde R₁₄ es alquilo C₁-C₆, arilo, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroarilo, y en donde Ar es un arilo o anillo heteroarilo, incluidos sin limitaciones tiazol, tetrazol, imidazol, oxazol, isoxazol, tiofeno, pirazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina y derivados funcionalizados.
- 40 Preferiblemente, uno o los dos pares de restos de cadena lateral (en donde R₁ y R₂ forman un par, y R₅ y R₆ forman otro par), considerados conjuntamente con el átomo de carbono del macrociclo de depsipéptido al que están unidos,
- 45 forman restos espirocíclicos de manera que el carbono que forma parte del macrociclo de depsipéptido es parte también de un resto cíclico externo, en donde el resto cíclico externo es cicloalquilo u otro grupo cíclico que tiene preferiblemente 3 a 8 átomos, por ejemplo ciclopropilo.
- Como se usa en este documento, "arilo" significa un radical aromático, monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico tal como fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, que puede estar sustituido opcionalmente con hasta cinco sustituyentes,
- 50 seleccionados independientemente del grupo de alquilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, amino, monoalquil-C₁-C₃-amino, bis-alquil-C₁-C₃-amino, acil-C₁-C₃-amino, aminoalquilo C₁-C₃, mono-(alquil-C₁-C₃)-amino alquilo C₁-C₃, bis-(alquil C₁-C₃)-amino alquilo C₁-C₃, acil-C₁-C₃-amino, alquil-C₁-C₃-sulfonilamino, halo, nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, alcoxi-C₁-C₃-carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil-C₁-C₃-aminocarbonilo, bis-alquil-C₁-C₃-aminocarbonilo, -SO₃H, alquil-C₁-C₃-sulfonilo, aminosulfonilo, monoalquil-C₁-C₃-aminosulfonilo y bis-
- 55 alquil-C₁-C₃-aminosulfonilo.

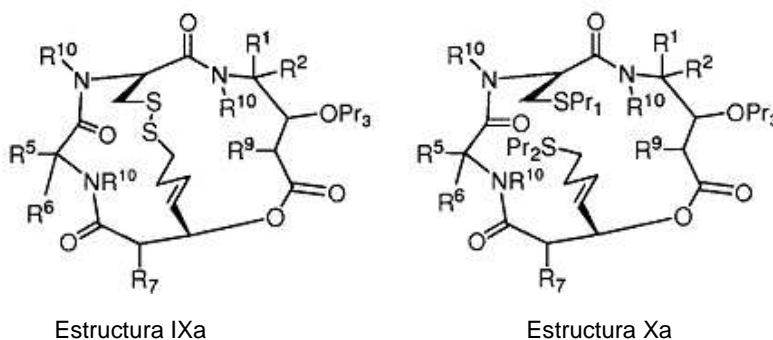
Como se usa en este documento, "heteroarilo" significa un radical aromático, monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico, que contiene hasta cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre tales como tiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tienilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, en donde dicho radical puede estar sustituido opcionalmente con hasta tres sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo de alquilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, amino, monoalquil-C₁-C₃-amino, bis-alquil-C₁-C₃-amino, acil-C₁-C₃-amino, aminoalquilo C₁-C₃, mono-(alquil C₁-C₃)-amino alquilo C₁-C₃, bis-(alquil C₁-C₃)-amino alquilo C₁-C₃, acil-C₁-C₃-amino, alquil-C₁-C₃-sulfonilamino, halo, nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, alcoxi-C₁-C₃-carbonilo, aminocarbonilo, monoalquil-C₁-C₃-aminocarbonilo, bis-alquil-C₁-C₃-aminocarbonilo, -SO₃H, alquil-C₁-C₃-sulfonilo, aminosulfonilo, monoalquil-C₁-C₃-aminosulfonilo y bis-alquil-C₁-C₃-aminosulfonilo.

Los grupos Pr₁ y Pr₂ significan hidrógeno o un grupo protector de tiol. Dicho grupo protector de tiol es típicamente:

- un grupo protector que forma un tioéter para proteger un grupo tiol, por ejemplo un grupo bencilo que está sustituido opcionalmente con alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo, metoxi), acil-C₁-C₆-oxi (por ejemplo, acetoxi), hidroxilo y nitro, picolilo, N-óxido de picolilo, antrilmetilo, difenilmetilo, fenilo, t-butilo, adamantilo, acil-C₁-C₆-oximetilo (por ejemplo, pivaloiloximetilo), terc-butoxi-carbonil-oximetilo);
- un grupo protector que forma un monotio-, ditio- o aminotioacetal para proteger un grupo tiol, por ejemplo alcoxi-C₁-C₆-metilo (por ejemplo, metoximetilo, isobutoximetilo), tetrahidropiranilo, benciltiometilo, feniltiometilo, tiazolidina, acetamidametilo, benzamidometilo;
- un grupo protector que forma un tioéster para proteger un grupo tiol tal como terc-butiloxicarbonilo (BOC), acetilo y sus derivados, benzoilo y sus derivados; o
- un grupo protector que forma un tioéster de ácido carbámico para proteger un grupo tiol tal como carbamoilo, fenilcarbamoilo, alquil-C₁-C₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo y etilcarbamoilo).

Típicamente, Pr₁ y Pr₂ son iguales o diferentes y cada uno significa hidrógeno o un grupo protector que forma un tioéter, un monotio, ditio o aminotioacetal, un tioéster o un tioéster de ácido carbámico para proteger un grupo tiol. Preferiblemente, Pr¹ y Pr² son iguales o diferentes y cada uno significa hidrógeno o un grupo protector seleccionado de un grupo bencilo que está sustituido opcionalmente con alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo, metoxi), acil-C₁-C₆-oxi (por ejemplo, acetoxi), hidroxilo y nitro, picolilo, N-óxido de picolilo, antrilmetilo, difenilmetilo, fenilo, t-butilo, adamantilo, acil-C₁-C₆-oximetilo (por ejemplo, pivaloiloximetilo, terc-butoxicarbonil-oximetilo), alcoxi-C₁-C₆-metilo (por ejemplo, metoximetilo, isobutoximetilo), tetrahidropiranilo, benciltiometilo, feniltiometilo, tiazolidina, acetamidametilo, benzamidometilo, terc-butiloxicarbonilo (BOC), acetilo y sus derivados, benzoilo y sus derivados, carbamoilo, fenilcarbamoilo y alquil-C₁-C₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo y etilcarbamoilo). De forma muy especialmente preferida, Pr₁ y Pr₂ son hidrógeno.

El grupo Pr₃ significa hidrógeno o un grupo protector que forma un éter, un acetal o aminoacetal, un éster o un éster de ácido carbámico para proteger un grupo hidroxilo. Preferiblemente, Pr₃ significa hidrógeno o un grupo protector seleccionado de un grupo bencilo que está sustituido opcionalmente con alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo, metoxi), acil-C₁-C₆-oxi (por ejemplo, acetoxi), hidroxilo y nitro, picolilo, N-óxido de picolilo, antrilmetilo, difenilmetilo, fenilo, t-butilo, adamantilo, acil-C₁-C₆-oximetilo (por ejemplo, pivaloiloximetilo, terc-butoxicarbonil-oximetilo), alcoxi-C₁-C₆-metilo (por ejemplo, metoximetilo, isobutoximetilo), tetrahidropiranilo, benciltiometilo, feniltiometilo, tiazolidina, acetamidametilo, benzamidometilo, terc-butiloxicarbonilo (BOC), acetilo y sus derivados, benzoilo y sus derivados, carbamoilo, fenilcarbamoilo y alquil-C₁-C₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo y etilcarbamoilo). De forma muy especialmente preferida, Pr₃ es hidrógeno.



Preferiblemente, X es -CH(OPr₃), y el compuesto de la invención tiene una de las Estructuras IXa y Xa:

Realizaciones preferidas incluyen los Compuestos XI a XIII:

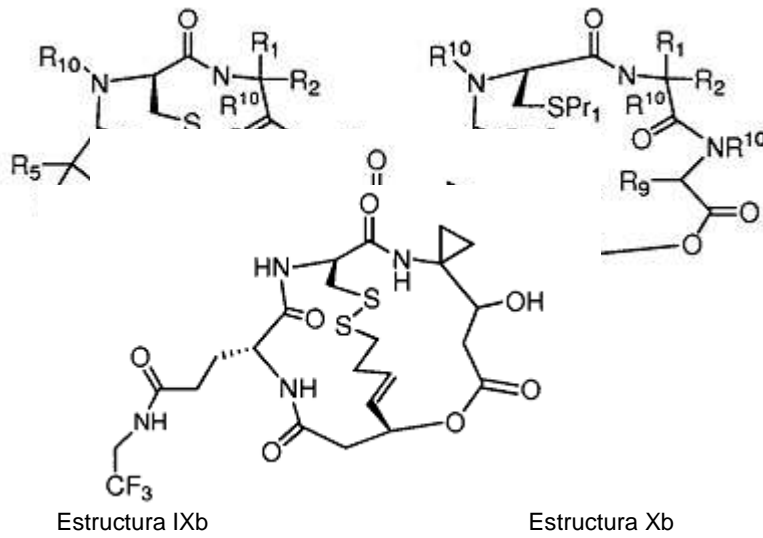
Compuesto XI

Compuesto XII

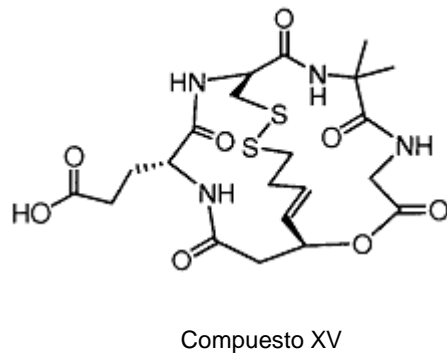
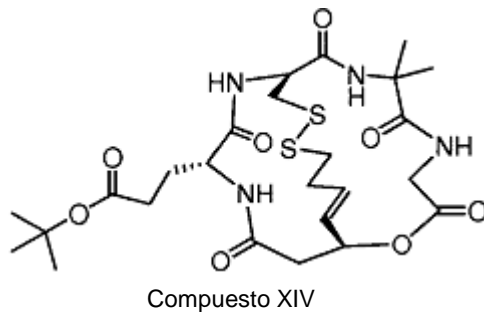
Compuesto XIII

5

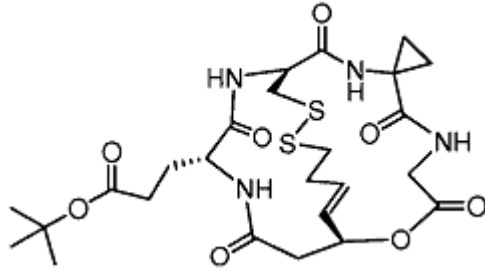
Preferiblemente, X es $-C(=O)N(R_{10})-$, y un compuesto de la invención tiene la Estructura IXb o Xb:



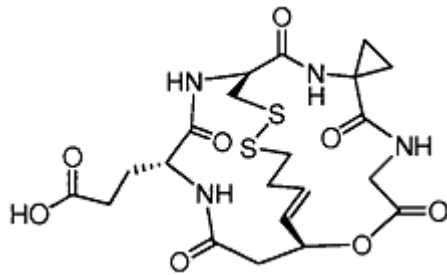
Realizaciones preferidas incluyen los Compuestos XIV a XXXIV:



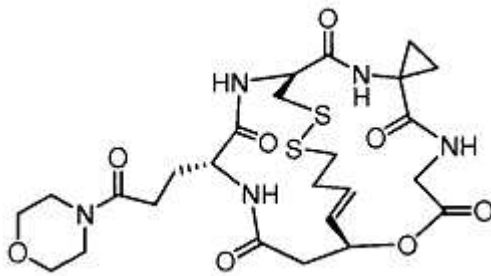
10



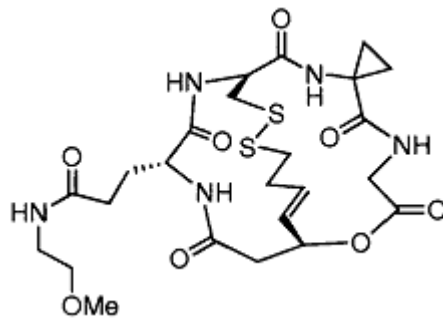
Compuesto XVI



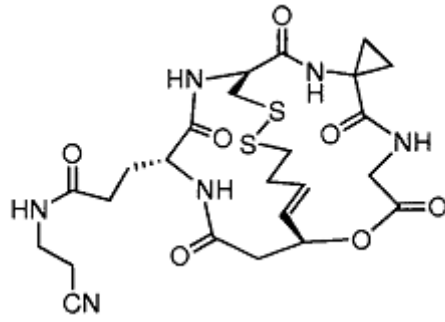
Compuesto XVII



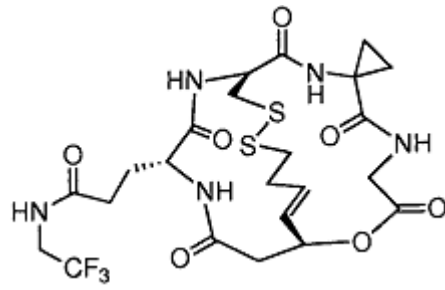
Compuesto XVIII



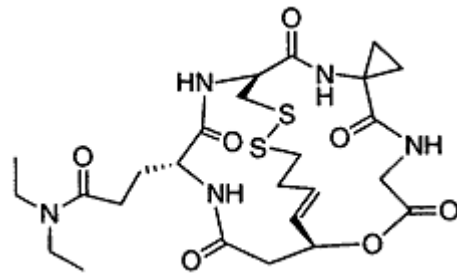
Compuesto XIX



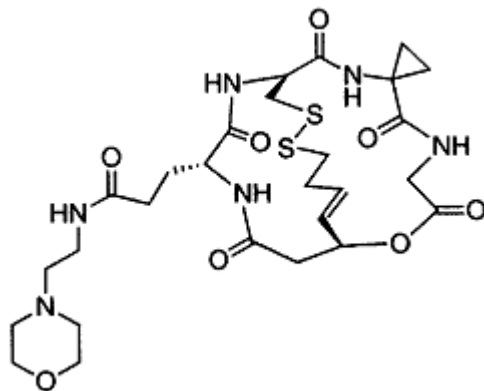
Compuesto XX



Compuesto XXI

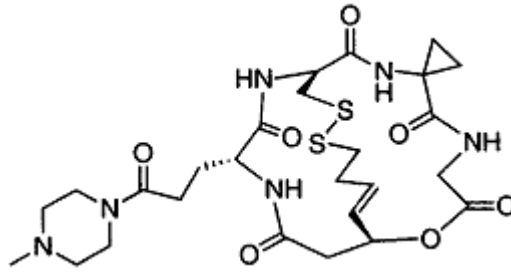


Compuesto XXII

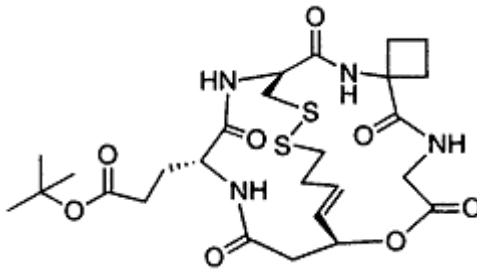


Compuesto XXIII

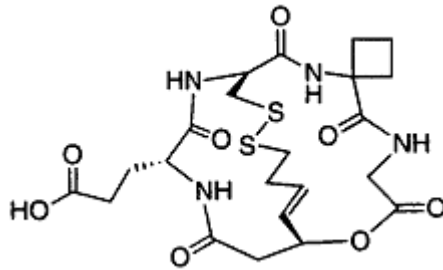
5



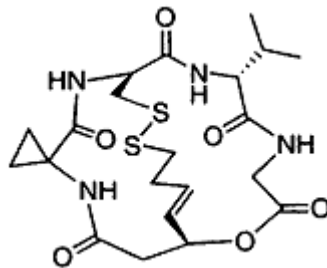
Compuesto XXIV



Compuesto XXV



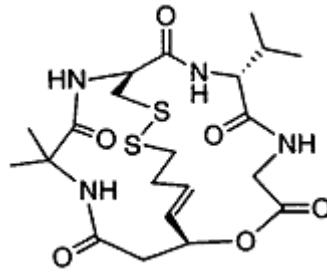
Compuesto XXVI



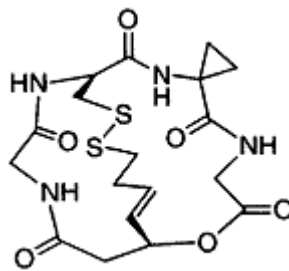
Compuesto XXVII

5

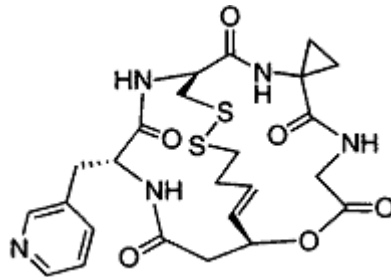
10



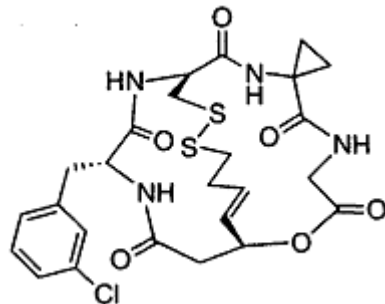
Compuesto XXIX



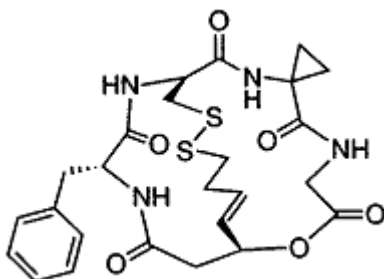
Compuesto XXX



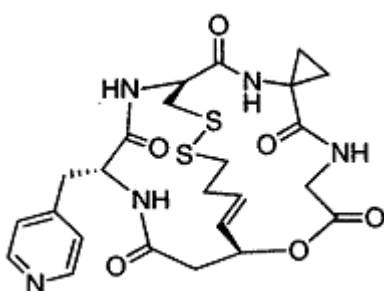
Compuesto XXXI



Compuesto XXXII



Compuesto XXXIII



Compuesto XXXIV

5

10

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula IX o X, un isómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Dicha composición farmacéutica contiene típicamente hasta 85% en peso de un compuesto de la invención. Más típicamente, contiene hasta 50% en peso de un compuesto de la invención. Las composiciones farmacéuticas preferidas son estériles y están libres de pirógenos. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas que ofrece la invención contienen típicamente un compuesto de la invención que es un isómero óptico sustancialmente puro. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Estructura IX o X o un isómero del mismo.

15

Como se usa en este documento, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico o nítrico, como ácidos orgánicos tales como ácidos cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) y de metales alcalino-térreos (por ejemplo, calcio o magnesio), y bases orgánicas tales como alquilaminas, aralquilaminas o aminas heterocíclicas.

20

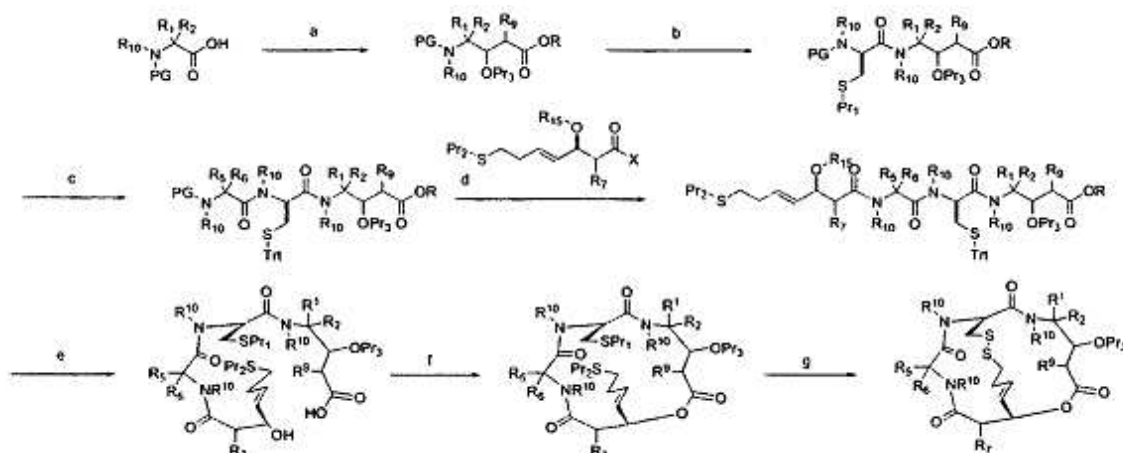
25

Como se usa en este documento, el término "isómero" se refiere a un compuesto resultante del intercambio de un átomo o un grupo de átomos con otro átomo o grupo de átomos que, en líneas generales, son similares. En los compuestos de las Estructuras IX o X, los restos que contienen grupos isostéricos son preferiblemente $-NR_{10}-CHR_1-CO-$, $-NR_{10}-CHR_9-CO-O-$ y $-NR_{10}-CO-CHR_5-NR_{10}-CO-CHR_7-$. Ejemplos de estos isómeros son compuestos de las Estructuras IX o X en los que el resto $-NH-$ ha sido sustituido con $-CH_2-$, $-O-$ o $-S-$, el resto $-CO-$ ha sido sustituido con $-CS-$ o $-C(=NH)-$ y el resto $-O-$ ha sido sustituido con $-S-$, $-CH_2-$ o $-NH-$.

30

Con el fin de evitar dudas, la presente invención abarca también profármacos que reaccionan *in vivo* para dar un compuesto de la presente invención o un isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

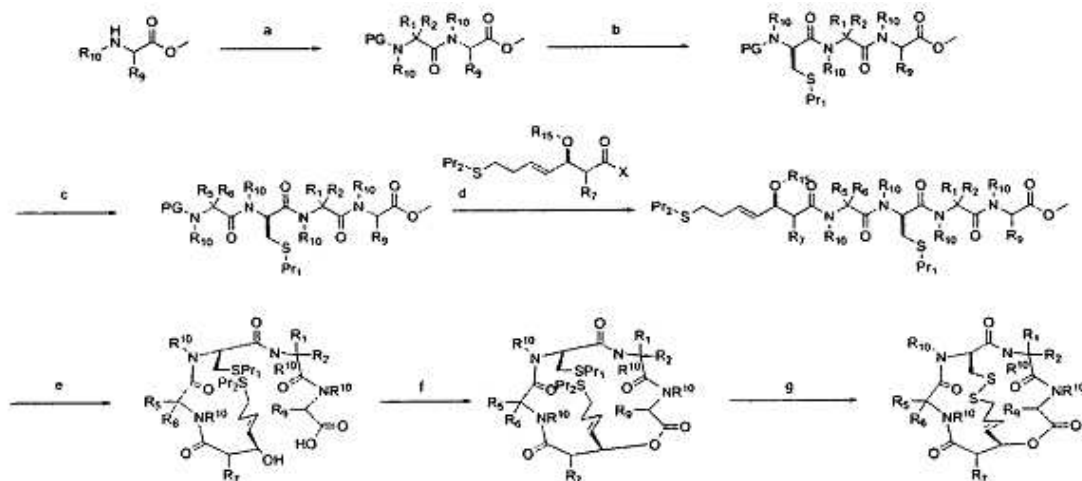
Los compuestos de la invención en los que X es $-CH(OPR_3)-$ de las Estructuras IXa y Xa se pueden preparar por vías convencionales, usando por ejemplo el siguiente Esquema 1, en el que los grupos funcionales son como se han definido anteriormente y PG significa un grupo protector de nitrógeno:



Esquema 1

En el Esquema 1, etapa (a), un aminoácido N-protegido, que porta las cadenas laterales R_1 y R_2 , se condensa con un enolato de éster portador de la cadena lateral R_9 y el intermedio resultante, 1,3-diceto-éster, se reduce a continuación para producir una unidad de estatina, en la que Pr_3 es H o un grupo protector de alcohol extraíble. En la etapa (b), se retira el grupo N-protector y la estatina se acopla con un derivado protegido de cisteína para dar un isómero de péptido. En la etapa (c), el grupo N-protector se retira y el isómero de péptido se acopla con un aminoácido N-protegido que porta las cadenas laterales R_5 y R_6 . En la etapa (d), se retira el grupo N-protector y el intermedio resultante se acopla con un derivado de β -hidroxiácido funcionalizado en el que R_{15} es un grupo de bloqueo temporal, que se puede retirar para dar un compuesto en el que R_{15} es H, y X es un auxiliar quiral, tal como se establece en Yurek-George, A.; Habens, F.; Brimmell, M.; Oackham, G.; Ganesan, A., *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 1030-1031. En la etapa (e), se hidroliza el éster y se facilita la ciclación en la etapa (f), para dar un compuesto de la invención en el que X es $-\text{CH}(\text{OPr}_3)-$ de la Estructura Xa. La formación de enlaces disulfuro tiene lugar en la etapa (g), para dar un compuesto de la invención en el que X es $-\text{CH}(\text{OPr}_3)-$ de la Estructura IXa.

Los compuestos de la invención en los que X es $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})-$ de las Estructuras IXb y Xb se pueden preparar por vías convencionales, usando por ejemplo el siguiente Esquema 2, en el que los grupos funcionales son como se han definido anteriormente:



Esquema 2

En el Esquema 2, etapa (a), se acopla un éster de aminoácido que porta una cadena lateral R_9 con otro aminoácido N-protegido, que porta las cadenas laterales R_1 y R_2 (en donde PG significa un grupo protector convencional), para proporcionar el éster de dipéptido N-protegido. En la etapa (b), se retira el grupo N-protector y el éster de dipéptido resultante se acopla con una cisteína protegida. En la etapa (c), se retira el grupo N-protector y el tripéptido resultante se acopla con un aminoácido portador de las cadenas laterales R_5 y R_6 para liberar un éster de tetrapéptido N-protegido. En la etapa (d), se retira el grupo N-protector y el éster de tetrapéptido resultante se acopla con el derivado de un β -hidroxiácido funcionalizado, en el que R_{15} es un grupo de bloqueo temporal que se puede

5 retirar para producir un compuesto en el que R_{15} es H, y X es un auxiliar quiral, tal como se establece en Yurek-George, A; Habens, F; Brimmell, M.; Oackham, G.; Ganesan, A., *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 1030-1031. En la etapa (e), se hidroliza el éster y la ciclación se facilita en la etapa (f) para dar un compuesto en el que X es -C(=O)N(R_{10})- de la Estructura Xb. La formación del enlace disulfuro tiene lugar en la etapa (g), para dar un compuesto en el que X es -C(=O)N(R_{10})- de la Estructura IXb

Los compuestos de la invención de las Estructuras IX y X en los que R_{10} es diferente de hidrógeno se pueden obtener por alquilación del correspondiente compuesto de la invención o de intermedios en los que R_{10} es hidrógeno, o usando materiales de partida adecuadamente sustituidos.

10 Los compuestos de la Estructura X se pueden obtener por reacción del producto de la etapa (g) de los Esquemas 1 y 2 anteriores, es decir, un compuesto de la Estructura IX, para escindir el enlace disulfuro. La escisión del enlace disulfuro se logra típicamente usando un compuesto de tiol que, por lo general, se emplea para un tratamiento reductor de una proteína que tiene un enlace disulfuro, por ejemplo mercaptoetanol, ácido tioglicólico, 2-mercaptoetilamina, bencenotiol, paratiocresol y ditiotreitol. Preferiblemente, se utilizan mercaptoetanol y ditiotreitol. Se puede retirar un exceso de compuesto de tiol, por ejemplo, por diálisis o filtración sobre gel. De manera alternativa, para escindir el enlace disulfuro se pueden usar, por ejemplo, electrolisis, tetrahidroborato sódico, hidruro o sulfito de litio aluminio.

20 Los compuestos de la Estructura X en los que Pr_1 y/o Pr_2 son diferentes de hidrógeno se pueden preparar introduciendo un grupo protector de tiol en un compuesto correspondiente en el que Pr_1 y/o Pr_2 es/son hidrógeno. En este sentido, un agente apropiado para introducir el grupo protector de tiol que se usa en esta reacción se determina de forma adecuada en función del grupo protector que se vaya a introducir. Ejemplos incluyen cloruros del correspondiente grupo protector (por ejemplo, cloruro de bencilo, cloruro de metoxibencilo, cloruro de acetoxibencilo, cloruro de nitrobencilo, cloruro de picolilo, N-óxido de cloruro de picolilo, cloruro de antrilmetilo, cloruro de isobutoximetilo, cloruro de feniltiommetilo), y alcoholes del grupo protector correspondiente (por ejemplo, alcohol de difenilmetilo, alcohol de adamantilo, alcohol de acetamidametilo, alcohol de benzamidometilo), dinitrofenilo, isobutileno, dimetoximetano, dihidropirano y cloroformiato t-butilico.

25 Como podrá apreciar el experto, cuando uno de R_1 , R_5 , R_7 , R_9 , R_{10} porta un grupo funcional tal como -OH, -SH, -NH₂ o -COOH, puede ser preferible que ese grupo esté protegido para una o múltiples de las etapas de reacción siguientes a su introducción. En este caso, el grupo en cuestión podría ser protegido en una etapa separada, posterior a su introducción o podría estar ya protegido en el momento de su introducción. El experto conoce los grupos protectores apropiados que se pueden usar en este contexto.

30 Los compuestos de la invención obtenidos de esta manera se pueden salificar por tratamiento con un ácido o base adecuados. Las mezclas racémicas obtenidas por cualquiera de los procedimientos anteriores se pueden resolver por técnicas convencionales, por ejemplo elución en una columna de cromatografía quiral.

35 El experto es consciente de que dispone de diversos ensayos apropiados para analizar la inhibición de HDAC y que se pueden emplear para medir la actividad de un compuesto obtenido del Esquema 1, en comparación con el inhibidor conocido de HDAC, SAHA. De este modo, la CI_{50} de un compuesto de prueba frente a HDAC se puede determinar, por ejemplo, en un ensayo *in vitro* y compararla con la CI_{50} de SAHA bajo las mismas condiciones experimentales. Si el valor de CI_{50} del compuesto de prueba es igual o menor que el de SAHA, se entenderá que tiene una actividad inhibitoria de HDAC que es por lo menos igual a la que posee SAHA.

40 En este documento se describe un procedimiento para seleccionar un compuesto que tiene una actividad inhibitoria de HDAC por lo menos igual a la que muestra SAHA, según se ha definido anteriormente, en el que tras la finalización del Esquema 1, la etapa siguiente es un ensayo de HDAC *in vitro*. Típicamente, dicho ensayo comprende hacer contactar un compuesto de prueba y SAHA, a diversas concentraciones, con Extracto Nuclear HeLa diluido para determinar la CI_{50} del compuesto de prueba y de SAHA frente al Extracto Nuclear HeLa. Se entenderá que un compuesto de prueba con un valor de CI_{50} medido frente al Extracto Nuclear HeLa igual o menor que la CI_{50} de SAHA bajo las mismas condiciones experimentales, tiene una actividad inhibitoria que es por lo menos igual a la que exhibe SAHA. Típicamente, dicho ensayo se lleva a cabo usando el kit de ensayo de actividad fluorescente de HDAC (Biomol, RU), y los compuestos de prueba se reducen antes del análisis.

45 Asimismo, se describe un procedimiento para seleccionar un compuesto con actividad inhibitoria del crecimiento de células cancerosas humanas y que sea al menos igual a la que exhibe SAHA; este procedimiento comprende preparar un compuesto de la Estructura IX o X a través del Esquema 1, como se ha definido anteriormente, seguido del análisis del compuesto obtenido de esta forma para medir su actividad como inhibidor del crecimiento de células cancerosas humanas.

50 El experto en la técnica observará que hay diversos ensayos disponibles para estudiar la inhibición del crecimiento de células cancerosas humanas y que se pueden usar para medir la actividad de un compuesto obtenido a través del Esquema 1, en comparación con SAHA. De esta forma, la CI_{50} de un compuesto de prueba frente al crecimiento

de células cancerosas humanas se puede determinar, por ejemplo, en un ensayo *in vitro* y compararla con la CI_{50} de SAHA bajo las mismas condiciones experimentales. Si un compuesto de prueba tiene un valor de CI_{50} igual o menor que el que muestra SAHA, se entenderá que tiene una actividad inhibitoria que es al menos igual a la que exhibe SAHA. Típicamente para esta realización, esta etapa incluye un ensayo *in vitro* que comprende hacer contactar un compuesto de prueba y SAHA, a concentraciones diversas, con una línea celular MCF7 de cáncer de mama, HUT78 de leucemia de células T, A2780 de cáncer de ovario, PC3 o LNCAP de cáncer de próstata, para determinar la CI_{50} del compuesto de prueba y de SAHA frente a esa línea celular. Se entenderá que un compuesto de prueba con un valor de CI_{50} medido frente a cualquiera de estas líneas celulares que sea igual o menor que la CI_{50} de SAHA bajo las mismas condiciones experimentales, tiene una actividad inhibitoria que es por lo menos igual a la de SAHA. Típicamente para esta realización, dicho ensayo se lleva a cabo usando el sistema de ensayo CyQuant® (Molecular Probes, Inc., EE.UU.).

También se describe un procedimiento para seleccionar un compuesto que tiene una actividad antiinflamatoria que es al menos igual a la que muestra SAHA, procedimiento que incluye preparar un compuesto de la Estructura IX o X a través del Esquema 1, como se ha definido anteriormente, seguido por el análisis del compuesto obtenido de esta forma para medir su actividad antiinflamatoria.

El experto en la técnica será consciente de que hay diversos ensayos disponibles para evaluar la actividad antiinflamatoria de un compuesto. La actividad antiinflamatoria de un compuesto de prueba con respecto a SAHA se puede determinar, por ejemplo, midiendo la actividad de un compuesto en la inhibición de la producción de $TNF\alpha$ en las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) en relación con SAHA. De este modo, la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir la producción de $TNF\alpha$ en los PBMCs se puede determinar, por ejemplo, en un ensayo y compararla con la actividad de SAHA bajo las mismas condiciones experimentales. Si un compuesto de prueba tiene una actividad inhibitoria *in vitro* de la producción de $TNF\alpha$ que es igual o mayor que la de SAHA bajo las mismas condiciones experimentales, se entenderá que posee una actividad antiinflamatoria que es, por lo menos, igual a la que exhibe SAHA. Típicamente, esta etapa se lleva a cabo usando el kit de ensayo Quantikine® Human- α (R&D Systems, Abingdon, RU).

La actividad antiinflamatoria de un compuesto de prueba con respecto a SAHA se puede determinar evaluando la actividad de un compuesto en la inhibición de la inflamación en ratones Balb/c con respecto a SAHA. Si un compuesto de prueba tiene *in vivo* una actividad inflamatoria que es igual o mayor que la de SAHA bajo las mismas condiciones experimentales, se entenderá que tiene una actividad antiinflamatoria que es al menos igual a la que exhibe SAHA. Esta etapa se lleva a cabo típicamente evaluando la actividad *in vivo* de un compuesto de prueba y de SAHA para inhibir la inflamación en ratones Balb/c inducida por un estímulo químico. Típicamente, dicho estímulo químico implica la administración tópica al ratón de oxalazona o acetona. Estos compuestos en investigación se pueden aplicar antes o después del estímulo químico.

Asimismo, se describe un procedimiento para seleccionar un compuesto que tiene actividad para inducir una detención predominante en la fase G2/M o la muerte celular en células MCF7 que es al menos igual a la que exhibe SAHA, en donde el procedimiento comprende preparar un compuesto de la Estructura I o X a través del Esquema 1, como se ha definido anteriormente, seguido de un análisis del compuesto obtenido de esta forma para medir la actividad para inducir una detención predominante en la fase G2/M o la muerte celular en células MCF7, con respecto a SAHA.

Los compuestos de la presente invención demuestran ser inhibidores de HDAC. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son terapéuticamente útiles.

Los compuestos de la invención y las composiciones que los incluyen se pueden administrar en una diversidad de formas de dosificación. En una realización, se puede formular una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención en un formato apropiado para la administración oral, rectal, parenteral, intranasal o transdérmica o la administración por inhalación o por supositorio. Las vías de administración típicas son la parenteral, intranasal o transdérmica, o la administración por inhalación.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral, por ejemplo como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o gránulos. Composiciones farmacéuticas preferidas de la invención son composiciones adecuadas para administración oral, por ejemplo comprimidos y cápsulas.

Los compuestos de la invención se pueden administrar también por vía parenteral, ya sea por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, transdérmica o mediante técnicas de infusión. Los compuestos también se pueden administrar como supositorios.

Los compuestos de la invención se pueden administrar igualmente por inhalación. Una ventaja de la medicación inhalada es su aporte directo a una zona fuertemente irrigada por la sangre en comparación con muchos medicamentos tomados por vía oral. De esta forma, la absorción es muy rápida, dado que los alvéolos tienen una enorme superficie de área y un abundante riego sanguíneo, obviándose el metabolismo de primer paso. Una ventaja

adicional puede ser el tratamiento de enfermedades del sistema pulmonar, puesto que el suministro por inhalación deposita los medicamentos en la proximidad de las células que requieren tratamiento.

5 En este documento se describe un dispositivo de inhalación que contiene una composición farmacéutica de este tipo. Típicamente, dicho dispositivo es un inhalador de dosis medida (IDM) que contiene un propelente químico farmacéuticamente aceptable que impulsa la medicación fuera del inhalador.

10 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intranasal. El tejido altamente permeable de la cavidad nasal es muy receptivo a la medicación y la absorbe de manera rápida y eficaz, más que los medicamentos en forma de comprimidos. El suministro nasal de medicamentos es menos doloroso e invasivo que las inyecciones, por lo que provoca menos ansiedad entre los pacientes. Este método asegura una absorción muy rápida y habitualmente se evita el metabolismo de primer paso, lo que reduce la variabilidad entre pacientes. Adicionalmente, la presente invención proporciona también un dispositivo intranasal que contiene una composición farmacéutica de este tipo.

15 Los compuestos de la invención se pueden administrar igualmente por vía transdérmica. Por consiguiente, la presente invención también propone un parche transdérmico que contiene un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía sublingual. La presente invención ofrece, por lo tanto, también un comprimido sublingual que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Un compuesto de la invención se formula típicamente para su administración con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Del mismo modo, se puede formular un compuesto de la invención con un agente que reduce la degradación de la sustancia por procesos diferentes del metabolismo normal del paciente, tales como agentes antibacterianos o inhibidores de las enzimas proteasas que pudieran estar presentes en el paciente o en organismos comensales o parasitarios que viven sobre o en el interior del paciente, y que son capaces de degradar el compuesto.

25 Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser jarabes, emulsiones y suspensiones. Las suspensiones y emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico. Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo agua estéril, aceite de oliva, oleato etílico, glicoles, por ejemplo propilenglicol y, si se desea, una cantidad apropiada de hidrocloreuro de lidocaína.

30 Las soluciones para inyección o infusión pueden contener como vehículo, por ejemplo agua estéril o, preferiblemente, pueden presentarse en forma de soluciones salinas estériles, acuosas e isotónicas.

35 Los compuestos de la presente invención son terapéuticamente útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos mediados por HDAC. Por lo tanto, la presente invención propone el uso de un compuesto de la Estructura IX o X, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno afectado materialmente por la actividad de una HDAC. Los compuestos son útiles en un método para tratar un paciente afectado o susceptible de desarrollar un trastorno mediado por una HDAC, en donde dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la Estructura IX o X, un isómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En una realización, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con otro inhibidor de HDAC conocido tal como SAHA. En esta realización, el producto de combinación se puede formular de manera que comprenda cada uno de los medicamentos para su uso simultáneo, separado o secuencial.

45 La presente invención propone, por lo tanto, también el uso de compuestos según la Estructura IX o X, o un isómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en la fabricación de un medicamento para utilizar en coadministración con otro inhibidor de HDAC conocido tal como SAHA.

50 Los compuestos de la presente invención se pueden usar tanto en el tratamiento como en la prevención del cáncer y se pueden utilizar como monoterapia o en una terapia de combinación. Cuando se emplea en terapia de combinación, los compuestos de la presente invención se usan típicamente junto con pequeños compuestos químicos tales como complejos de platino, antimetabolitos, inhibidores de la ADN topoisomerasa, radiación, terapias basadas en anticuerpos (por ejemplo, herceptina y rituximab), vacunas anti-cáncer, terapia génica, terapias celulares, terapias hormonales o terapias de citoquinas.

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de la invención en combinación con otro agente quimioterapéutico o antineoplásico en el tratamiento de un cáncer. Ejemplos de estos otros agentes

5 quimioterapéuticos o antineoplásicos incluyen mitoxantrona, alcaloides de la vinca, por ejemplo vincristina y vinblastina, antibióticos antraciclínicos, por ejemplo daunorubicina y doxorubicina, agentes alquilantes, por ejemplo clorambucilo y melfalan, taxanos, por ejemplo paclitaxel, antifolatos, por ejemplo metotrexato y tomudex, epipodofilotoxinas, por ejemplo etopósido, camptotecinas, por ejemplo irinotecan y su metabolito activo SN 38, e inhibidores de la metilación de ADN, por ejemplo los inhibidores de la metilación de ADN descritos en el documento WO 02/085400.

10 Por lo tanto, según la invención se proporcionan productos que contienen un compuesto de la invención y otro agente quimioterapéutico o antineoplásico, en forma de preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial dirigido al alivio del cáncer. Asimismo, según la invención se propone el uso de un compuesto de la estructura IX o X, según se ha definido anteriormente, o un isómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para usar en el alivio del cáncer mediante su coadministración con otro agente quimioterapéutico o antineoplásico.

15 El compuesto de la invención y el citado agente adicional se pueden administrar en cualquier orden. En ambos casos, el compuesto de la invención y el agente adicional se pueden administrar conjuntamente o, si se hace por separado, en cualquier orden establecido por el médico.

20 Se piensa que HDAC contribuye a la patología y/o la sintomatología de varias enfermedades diferentes, de manera que la reducción de la actividad de HDAC en un sujeto, por medio de la inhibición de HDAC, se puede usar para abordar terapéuticamente estos estados patológicos. En este documento, se describen ejemplos de las distintas enfermedades que se pueden tratar usando los inhibidores de HDAC de la presente invención, y se incluye en este documento el uso de compuestos de la presente invención, descritos por las Estructuras IX o X. Cabe señalar que es posible que se identifiquen más adelante enfermedades adicionales, más allá de las descritas en este documento, como aplicaciones de los compuestos de la presente invención, a medida que se profundice en el conocimiento de las funciones biológicas que desempeñan las HDAC a través de diferentes vías.

25 La proliferación celular indeseable o incontrolada representa un conjunto de indicaciones de que los inhibidores de HDAC de la presente invención se pueden usar como tratamiento. Estas indicaciones incluyen tumores benignos, diversos tipos de cánceres tales como tumores primarios y metástasis tumorales, reestenosis (por ejemplo, lesiones coronarias, carótidas y cerebrales), la estimulación anormal de células endoteliales (aterosclerosis), lesiones de los tejidos del cuerpo debidas a cirugía, cicatrización anormal, angiogénesis anormal, enfermedades que producen fibrosis de tejidos, trastornos repetidos de movilidad, trastornos de tejidos que no están fuertemente vascularizados y respuestas proliferativas asociadas con trasplantes de órganos. Indicaciones más específicas de los inhibidores de HDAC incluyen, sin limitaciones, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, leucemia aguda, mieloma múltiple, carcinoma de vejiga, carcinoma renal, carcinoma de mama, carcinoma colorrectal, neuroblastoma y melanoma.

35 En una realización, los compuestos son de utilidad en un método para tratar enfermedades asociadas con una proliferación celular indeseada e incontrolada. El método comprende administrar a un sujeto que sufre una proliferación celular incontrolada una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de HDAC según la presente invención, de forma que dicha proliferación incontrolada disminuya. La dosificación particular que se debe utilizar del inhibidor dependerá de la gravedad del estado patológico, la vía de administración, y de factores relacionados que puede determinar el médico responsable del tratamiento. Por lo general, las dosis diarias aceptables y eficaces son cantidades suficientes para ralentizar o eliminar eficazmente la proliferación celular incontrolada.

40 Los inhibidores de HDAC según la presente invención se pueden utilizar también junto con otros agentes para inhibir la proliferación celular indeseada e incontrolada. Ejemplos de otros agentes antiproliferativos que se pueden usar junto con los inhibidores de HDAC de la presente invención incluyen, sin limitaciones, ácido retinoide y sus derivados, 2-metoxiestradiol, proteína angiostatina®, proteína endostatina®, suramin, escualamina, inhibidor tisular de la metaloproteinasa-1, inhibidor tisular de la metaloproteinasa-2, inhibidor del activador del plasminógeno-1, inhibidor del activador del plasminógeno-2, inhibidor derivado del cartílago, paclitaxel, factor plaquetario 4, sulfato de protamina (clupeína), derivados de quitina sulfatada (preparados a partir de conchas del cangrejo de las nieves), complejo de polisacárido sulfatado peptidoglicano (sp-pg), estaurosporina, moduladores del metabolismo de matriz, incluidos por ejemplo los análogos de prolina (ácido 1-azetidina-2-carboxílico (LACA), cis-hidroxi prolina, d,l-3,4-dehidroprolina, tiaprolina), fumarato de beta-amino-propionitrilo, 4-propil-5-(4-piridinil)-2(3H)-oxazolona; metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, suero de 2-macroglobulina, chimp-3, quimostatina, tetradecasulfato de beta-ciclodextrina, eponemicina; fumagilina, aurotiomalato sódico, d-penicilamina (CDPT), suero de beta-1-anticolagenasa, alfa-2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit disódico, ácido n-(2-carboxifenil-4-cloroantranílico o "CCA", talidomida, esteroide angostático, carboxiaminoimidazol; inhibidores de metaloproteinasas tales como BB94. Otros agentes anti-angiogénicos que se pueden usar incluyen anticuerpos, preferiblemente anticuerpos monoclonales contra estos factores de crecimiento angiogénico: bFGF, aFGF, FGF-5, isoformas de VEGF, VEGF-C, HGF/SF y Ang-1/Ang-2. Ferrara N. y Alitalo, K., "Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors" (1999), *Nature Medicine* 5:1359-1364.

5 Por lo general, las células en los tumores benignos conservan sus 5 características diferenciadas y no se dividen de manera completamente incontrolada. Habitualmente, un tumor benigno está localizado y no es metastásico. Tipos específicos de tumores benignos que se pueden tratar usando inhibidores de HDAC de la presente invención incluyen hemangiomas, adenoma hepatocelular, hemangioma cavernoso, hiperplasia nodular focal, neuromas acústicos, neurofibroma, adenoma de los conductos biliares, cistoadenoma de los conductos biliares, fibroma, lipomas, leiomiomas, mesoteliomas, teratomas, mixomas, hiperplasia nodular regenerativa, tracomias y granulomas piogénicos.

10 En el caso de tumores malignos, las células pierden su diferenciación, no responden a las señales de control del crecimiento del organismo y se multiplican de forma incontrolada. Los tumores malignos son invasivos y capaces de diseminarse a sitios distantes (metástasis). En general, los tumores malignos se dividen en dos categorías: primarios y secundarios. Los tumores primarios surgen directamente del tejido en el que se les encuentra. Los tumores secundarios, o metástasis, son tumores originados en cualquier sitio del organismo que ahora se han diseminado a órganos distantes. Las vías habituales para las metástasis son el crecimiento directo hacia estructuras adyacentes, diseminación a través de los sistemas vascular o linfático, y desplazamiento a lo largo de los planos de tejido y espacios corporales (líquido peritoneal, líquido cefalorraquídeo, etc.).

20 Tipos específicos de cánceres o tumores malignos, tanto primarios como secundarios, que pueden ser tratados usando los inhibidores de HDAC de la presente invención incluyen, sin limitaciones, leucemia, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de huesos, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, cáncer de laringe, cáncer de vesícula biliar, páncreas, recto, paratiroides, tiroides, suprarrenales, tejido nervioso, cabeza y cuello, colon, estómago, bronquios, riñones, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas de tipo tanto ulcerativo como papilar, carcinoma metastásico de piel, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de células reticulares, mieloma, tumor de células gigantes, tumor pulmonar de células pequeñas, cálculos biliares, tumor de células de los islotes, tumor cerebral primario, tumores linfocitarios y granulocitarios agudos y crónicos, tumor de células pilosas, adenoma, hiperplasia, carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas mucosos, ganglioneuromas intestinales, tumor del nervio corneal hipertrófico, tumor asociado al hábito marfanóide, tumor de Wilms, seminoma, tumor ovárico, tumor leiomiomatoso, displasia cervical y carcinoma *in situ*, neuroblastoma, retinoblastoma, sarcoma de tejidos blandos, carcinoide maligno, lesión cutánea tópica, micosis fungoide, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma osteogénico y otros, hipercalcemia maligna, tumor de células renales, policitemia vera, adenocarcinoma, glioblastoma multiforme, leucemias, linfomas, melanomas malignos, carcinoides epidermoides, y otros carcinomas y sarcomas.

35 Los inhibidores de HDAC de la presente invención se pueden usar también para tratar la proliferación celular anormal causada por lesiones de los tejidos del cuerpo durante la cirugía. Estas lesiones pueden ser consecuencia de una diversidad de procedimientos quirúrgicos tales como cirugía articular, cirugía intestinal y formación de cicatrices queloides. Las enfermedades que producen tejido fibrótico incluyen enfisema. Los trastornos repetidos del movimiento que pueden ser tratados usando la presente invención incluyen el síndrome del túnel carpiano. Un ejemplo de los trastorno de proliferación celular que se puede tratar según la invención es un tumor óseo.

40 Las respuestas proliferativas asociadas con un trasplante de órgano se pueden tratar usando inhibidores de HDAC de la invención, incluidas las respuestas proliferativas que contribuyen al rechazo potencial del órgano o sus complicaciones asociadas. Específicamente, estas respuestas proliferativas pueden producirse durante el trasplante de corazón, pulmón, hígado, riñón y otros órganos o sistemas orgánicos corporales.

45 La angiogénesis anormal que se puede tratar usando esta invención incluyen los procesos angiogénicos anormales que se asocian con la artritis reumatoide, el edema y la lesión cerebrales relacionados con isquemia-reperusión, la isquemia cortical, la hiperplasia e hipervascularidad ováricas, (síndrome del ovario poliquístico), endometriosis, psoriasis, retinopatía diabética y otras enfermedades angiogénicas oculares tales como retinopatía del niño prematuro (fibroplasia retrolenticular), degeneración macular, rechazo del injerto de córnea, glaucoma neovascular y síndrome de Oster Webber.

50 Ejemplos de enfermedades asociadas con una angiogénesis incontrolada que se pueden tratar según la presente invención incluyen, sin limitaciones, la neovascularización retiniana/coroidal y la neovascularización de la córnea. Ejemplos de neovascularización retiniana/coroidal incluyen, sin limitaciones, enfermedades de Best, miopía, excavación óptica, enfermedades de Stargart, enfermedad de Paget, oclusión venosa, oclusión arterial, anemia falciforme, sarcoide, sífilis, pseudoxantoma elástico, enfermedades apo-obstructivas de la carótida, uveítis/vitritis crónicas, infecciones micobacterianas, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía del niño prematuro, enfermedad de Eales, retinopatía diabética, degeneración macular, enfermedad de Bechet, infecciones que provocan una retinitis o coroiditis, presunta histoplasmosis ocular, pars planitis, desprendimiento crónico de retina, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, traumatismos y complicaciones post-láser, enfermedades asociadas con rubeosis (neovascularización del ángulo) y enfermedades causadas por la proliferación anormal de tejido fibrovascular o fibroso, incluidas todas las formas de vítreo-retinopatía proliferativa. Los ejemplos de neovascularización incluyen, sin limitaciones, queratoconjuntivitis epidémica, déficit de vitamina A, sobreutilización de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, queratoconjuntivitis seca, Sjögren, acné rosácea,

5 flictenulosis, retinopatía diabética, retinopatía del niño prematuro, rechazo del injerto de córnea, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratolisis marginal, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, queratotomía radial penfigoide, glaucoma neovascular y fibroplasia retrolenticular, sífilis, infecciones micobacterianas, degeneración lipídica, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones de herpes simple, infecciones de herpes zóster, infecciones de protozoos y sarcoma de Kaposi.

10 Las enfermedades inflamatorias crónicas asociadas con una angiogénesis incontrolada también se pueden tratar usando inhibidores de HDAC de la presente invención. La inflamación crónica depende de la formación continua de brotes capilares para mantener un aporte de células inflamatorias. El aporte y la presencia de células inflamatorias producen granulomas y, de este modo, mantienen el estado de inflamación crónica. La inhibición de la angiogénesis usando un inhibidor de HDAC solo o junto con otros agentes antiinflamatorios puede prevenir la formación de granulomas y aliviar de esta forma la enfermedad. Ejemplos de enfermedades inflamatorias crónicas incluyen, sin limitaciones, enfermedades inflamatorias del intestino tal como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, psoriasis, sarcoidosis y artritis reumatoide.

15 Las enfermedades inflamatorias del intestino tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se distinguen por inflamación crónica y angiogénesis en distintos puntos del tracto gastrointestinal. Por ejemplo, la enfermedad de Crohn cursa como una enfermedad inflamatoria transmural crónica que afecta con máxima frecuencia al íleon y colon distales, pero que puede producirse también en cualquier parte del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano y la zona perianal. Por lo general, los pacientes con enfermedad de Crohn sufren diarrea crónica asociada con dolor abdominal, fiebre, anorexia, pérdida de peso y tumefacción abdominal. La colitis ulcerosa también es una enfermedad inflamatoria y ulcerativa crónica e inespecífica que se produce en la mucosa del colon y se distingue por diarreas sanguinolentas. Estas enfermedades inflamatorias del intestino son causadas generalmente por inflamación granulomatosa crónica a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, y comprenden brotes capilares rodeados por cilindros de células inflamatorias. La inhibición de la angiogénesis mediante estos inhibidores debería inhibir la formación de los brotes y evitar la formación de granulomas. Las enfermedades inflamatorias del intestino exhiben igualmente manifestaciones extra-intestinales tales como lesiones cutáneas. Estas lesiones se caracterizan por inflamación y angiogénesis y pueden manifestarse en muchos puntos ajenos al tracto gastrointestinal. La inhibición de la angiogénesis con inhibidores de HDAC según la presente invención puede reducir el aporte de células inflamatorias y evitar la formación de lesiones.

20 La sarcoidosis, otra enfermedad inflamatoria crónica, es un trastorno granulomatoso multisistémico. Los granulomas de esta enfermedad pueden formarse en cualquier parte del cuerpo. De esta manera, los síntomas dependen de la localización de los granulomas y de si la enfermedad está activa. Los granulomas están originados por brotes capilares angiogénicos que proporcionan un aporte continuo de células inflamatorias. Con el uso de inhibidores de HDAC según la presente invención para inhibir la angiogénesis es posible inhibir la formación de tales granulomas. La psoriasis, también una enfermedad inflamatoria recurrente y crónica, se distingue por la aparición de pápulas y placas de diversos tamaños. El tratamiento usando estos inhibidores solos o en combinación con otros agentes antiinflamatorios, debería impedir la formación de los nuevos vasos sanguíneos necesarios para mantener las lesiones características y aliviar los síntomas del paciente.

25 La artritis reumatoide (AR) también es una enfermedad inflamatoria crónica que se distingue por la inflamación inespecífica de articulaciones periféricas. Se cree que los vasos sanguíneos del revestimiento sinovial de las articulaciones sufren angiogénesis. Además de formar nuevas redes vasculares, las células endoteliales liberan factores y especies de oxígeno reactivo que dan lugar al crecimiento de pannus (pañó) y la destrucción del cartílago. Los factores que intervienen en la angiogénesis pueden contribuir de manera activa y ayudar a mantener el estado crónicamente inflamado de la artritis reumatoide. El tratamiento usando inhibidores de HDAC según la presente invención, solos o en combinación con otros agentes anti-AR, puede evitar la formación de los nuevos vasos sanguíneos necesarios para mantener la inflamación crónica.

30 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de enfermedades cardiacas/vasculares tales como hipertrofia, hipertensión, infarto de miocardio, reperfusión, cardiopatía isquémica, angina, arritmias, hipercolesterolemia, aterosclerosis e ictus. Los compuestos se pueden utilizar, además, para tratar trastornos neurodegenerativos/trastornos del SNC tales como enfermedades neurológicas agudas y crónicas, incluidos ictus, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Alzheimer.

35 Los compuestos de la presente invención también se pueden usar como agentes antimicrobianos, por ejemplo agentes antibacterianos. Por lo tanto, se describe también un compuesto para usar en el tratamiento de una infección bacteriana. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar como compuestos antiinfecciosos contra infecciones víricas, bacterianas, fúngicas y parasitarias. Ejemplos de infecciones incluyen infecciones parasitarias de protozoos (incluidos plasmodio, *Cryptosporidium parvum*, *Toxoplasma gondi*, *Sarcocystis neurona* y *Eimeria sp*).

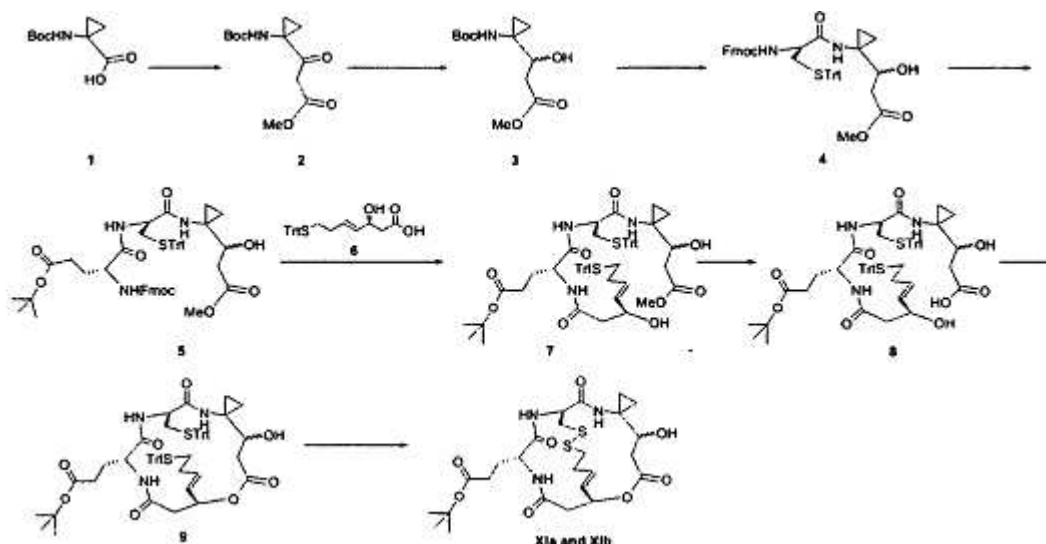
Los compuestos de la presente invención son especialmente apropiados para el tratamiento de la proliferación celular no deseada o incontrolada, preferiblemente para el tratamiento de tumores benignos/hiperplasias y tumores

malignos, más preferiblemente para el tratamiento de tumores malignos y, de forma muy especialmente preferida, para el tratamiento de CCL, cáncer de mama y linfoma de células T.

- 5 En una realización preferida de la invención, se propone el uso de los compuestos según la invención para aliviar el cáncer, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, un trastorno inflamatorio, una enfermedad cardiovascular, una hemoglobinopatía, una talasemia, una enfermedad por células falciformes, un trastorno del SNC, una enfermedad autoinmune, diabetes, osteoporosis, SMD, hiperplasia prostática benigna, leucoplaquia bucal, un trastorno metabólico de tipo genético, una infección, síndrome de Rubens-Taybi, síndrome X frágil, o déficit de antitripsina alfa-1, o para acelerar la cicatrización, proteger los folículos pilosos o como inmunosupresores.
- 10 Típicamente, el citado trastorno inflamatorio es un trastorno inflamatorio de la piel (por ejemplo, psoriasis, acné y eccema), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis reumatoide (AR), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Crohn o colitis.
- Típicamente, el citado cáncer es leucemia linfocítica crónica, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, mesotelioma o linfoma de células T.
- 15 Típicamente, la citada enfermedad cardiovascular es hipertensión, infarto de miocardio (IM), cardiopatía isquémica (CI) (reperfusión), angina de pecho, arritmia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aterosclerosis, ictus, miocarditis, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía primaria y secundaria, es decir, dilatada (congestiva), miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía restrictiva, vasculopatía periférica, taquicardia, tensión arterial alta o trombosis.
- 20 Típicamente, el citado trastorno metabólico de tipo genético es fibrosis quística (FQ), trastorno de la biogénesis del peroxisoma o adrenoleucodistrofia.
- Típicamente, los compuestos de la invención se usan como inmunosupresores después del trasplante de un órgano.
- Típicamente, la citada infección es una infección vírica, bacteriana, fúngica o parasitaria, en particular una infección de *S. aureus*, *P. acne*, *Candida* o *Aspergillus*.
- 25 Típicamente, el citado trastorno del SNC es la enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple o esclerosis lateral amiotrófica.
- En esta realización, los compuestos de la invención pueden ser usados para aliviar el cáncer, la hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, un trastorno inflamatorio, una enfermedad cardiovascular, una hemoglobinopatía, una talasemia, una enfermedad por células falciformes, un trastorno del SNC, una enfermedad autoinmune, diabetes u osteoporosis, o se utilizan como un inmunosupresor.
- 30 Asimismo, los compuestos de la invención se pueden usar para aliviar la leucemia linfocítica crónica, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, mesotelioma, linfoma de células T, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica o un trastorno inflamatorio de la piel, en particular psoriasis, acné o eccema.
- Los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de animales, preferiblemente en el tratamiento de mamíferos y, más preferiblemente, en el tratamiento de seres humanos.
- 35 Si es apropiado, los compuestos de la invención se pueden usar de forma profiláctica para reducir la incidencia de tales trastornos.
- 40 Se administra a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Una dosis típica es de aproximadamente 0,001 a 50 mg por kg de peso corporal, de acuerdo con la actividad del compuesto específico, la edad, peso y estado del sujeto que se debe tratar, el tipo y gravedad de la enfermedad y la frecuencia y vía de administración.

Ejemplos

Compuesto **XIa** y **XIb**: diastereoisómeros del éster terc-butílico de ácido 3-((E)-(1S,9S,20R)-5-hidroxi-6,6-ciclopropil-3,8,18,21-tetraoxo-2-oxa-11,12-ditia-7,19,22-triaza-biciclo[7.7.6]docos-15-en-20-il)-propiónico



5 (2): éster metílico de ácido 3-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclopropil)-3-oxo-propiónico

Al ácido 1-terc-butoxicarbonilamino-ciclopropano-carboxílico **1** (2,077 g, 10,3 mmol) en CH₂Cl₂ (44 ml) se agregó DMAP (258 mg, 2,11 mmol), pentafluorofenol (2,100 g, 11,4 mmol) y EDAC (2,369 g, 12,3 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h 50 min. Se agregó HCl 1M (40 ml), se separaron las capas y, después de lavar con NaHCO₃ saturado (acuoso) (40 ml) y, a continuación, con salmuera saturada (40 ml), se secó la capa orgánica (MgSO₄), se concentró al vacío y se depositó bajo alto vacío. A THF (12,5 ml) a -78°C se agregó LDA (2,0 M, 17 ml, 34 mmol), seguido de acetato metílico (2,6 ml, 32,7 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 30 min y se agregó el éster intermedio de ácido 1-terc-butoxicarbonilamino-ciclopropano-carboxílico en THF (35 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h 20 min. La mezcla se extinguió con HCl 1M (ac.) (50 ml), se separaron las capas y se lavaron con NaHCO₃ saturado (50 ml) y salmuera (50 ml). Después de la extracción con EtOAc, se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía instantánea de columna sobre sílice (eluyente 3:7-4:6-1:1 EtOAc/hexano) para dar **2** (1,0526 g, 4,09 mmol, 40%) como aceite amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 5,24 (s ancho, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,21 (s ancho, 2H). MS (ES⁺) 279,8 (100%, [M+Na]⁺). R_f 0,40 EtOAc/hexano (6:4).

20 (3): éster metílico de ácido 3-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclopropil)-3-hidroxi-propiónico

A **2** (1,053 g, 4,09 mol) en MeOH HPLC (20 ml) a -78°C se agregó en porciones KBH₄ (764,3 mg, 14,2 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 45 min antes de calentarla a -20°C y ser agitada durante 30 min adicionales a esa temperatura. A continuación, la mezcla se calentó a 0°C y se agitó durante 2 h más, tras lo cual la mezcla se extinguió con AcOH hasta que el pH fue menor que 7. Seguidamente, la mezcla se concentró al vacío y se agregó EtOAc (70 ml) seguido de agua (40 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (60 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera saturada (60 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía instantánea de columna sobre sílice (eluyente 3:7-4:6-1:1 EtOAc/hexano) para dar **3** (436 mg, 1,68 mmol, 41%) como sólido blanco (diastereoisómeros, proporción 1:1).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 5,08 (s ancho, 1H) 4,37 (d, J=4,27 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 2,65 (dd, J=6,71, 3,33 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,01 (m, 1H), 0,92 (m, 1H), 0,86-0,73 (m, 2H). MS (ES⁺) 281,8 (100%, [M+Na]⁺). R_f 0,55 EtOAc/hexano (6:4).

(4): éster metílico de ácido 3-{1-[(S)-2-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-3-tritil-sulfanil-propionilamino]-ciclopropil}-3-hidroxipropiónico

- 5 A una solución de **3** (431,3 mg, 1,66 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) a 0°C bajo Ar(g) se agregó, gota a gota, TFA (4 ml, 20% v/v) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h 35 min. Se retiró el disolvente al vacío por debajo de 30°C y, a continuación, se mantuvo a alto vacío durante 2 h. A una solución de PyBOP (734 mg, 1,41 mmol) y Fmoc-D-Cys(STRrt)-OH (825 mg, 1,41 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) a 0°C se agregó diisopropiletilamina (1,2 ml, 6,89 mmol) bajo Ar(g), y la mezcla se agitó durante 2 min. A continuación, se agregó una solución de la amina cruda de **3** en MeCN (15 ml) y la reacción se agitó a 0°C durante 1 h y, entonces, a temperatura ambiente durante 2 h, tiempo tras el cual se retiró el disolvente al vacío. La purificación por cromatografía instantánea de columna sobre sílice (eluyente 4:6-4,5:5,5-5,5:4,5 EtOAc/hexano) dio **4** (924 mg, 1,27 mmol, 90%) como un sólido blanco y como una mezcla de diastereoisómeros que no se resolvió por RMN H¹.
- 10 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,75 (t, J=6,78 Hz, 2H), 7,55 (d, J=6,65 Hz, 2H), 7,44-7,35 (m, 8H), 7,32-7,17 (m, 11H), 6,36 (d, J=7,65 Hz, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,41-4,35 (m, 2H), 4,21-4,15 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,49-3,43 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, J=13,72, 13,72, 6,90, 6,68 Hz, 1H), 2,60-2,49 (m, 3H), 1,01 (m, 1H), 0,83-0,73 (m, 3H). MS (ES⁺) 749,5 (100%, [M+Na]⁺). R_f 0,41 EtOAc/hexano (6:4).
- 15 (**5**): éster terc-butílico de ácido (R)-4-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-4-((S)-1-[1-(1-hidroxi-2-metoxicarbonil-etil)-ciclopropilcarbamoil]-2-tritilsulfanil-etilcarbamoil]-butírico
- 20 A **4** (908 mg, 1,28 mmol) en MeCN (10 ml) se agregó dietilamina (1 ml, 10% v/v) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Entonces, se concentró la mezcla al vacío, se agregó MeCN (3 x 20 ml), se retiró al vacío y la amina cruda se mantuvo a alto vacío durante 2 h. Subsiguientemente, a una solución de PyBOP (705 mg, 1,35 mmol) y Fmoc-D-Glu(O^tBu)-OH (577,8 mg, 1,36 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) a 0°C se agregó diisopropiletilamina (0,70 ml, 4,02 mmol) bajo Ar(g), y la mezcla se agitó durante 2 min. Se agregó una solución del derivado de la amina cruda de **4** en MeCN (15 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y, a continuación, se retiró el disolvente al vacío. La purificación por cromatografía instantánea de columna sobre sílice (eluyente 4:6-6:4 EtOAc/hexano) dio **5** (1,099 g, 1,20 mmol, 94%) como un sólido blanco: R_f 0,54 EtOAc/hexano (6:4), y como una mezcla de diastereoisómeros que no se resolvió por RMN H¹.
- 25 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃+ 10% MeOD) δ_H: 7,70 (d, J= 7,44 Hz, 2H), 7,50 (s ancho, 2H), 7,38-7,28 (m, 6H), 7,26-7,07 (m, 12H), 4,35-4,21 (m, 2H), 4,10-3,92 (m, 3H), 3,55 (d, J=5,84 Hz, 3H), 3,45 (m, 1H), 2,69-2,36 (m, 4H), 2,32-2,22 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 0,91 (s ancho, 1H), 0,82-0,67 (m, 4H). MS (ES⁺) 933,5 (100%, [M+Na]⁺).
- 30 (**7**): éster terc-butílico de ácido (R)-4-((S)-1-[1-(1-hidroxi-2-metoxicarbonil-etil)-ciclopropilcarbamoil]-2-tritilsulfanil-etilcarbamoil]-4-((E)-(S)-3-hidroxi-7-tritilsulfanil-hept-4-enilamino)-butírico
- 35 A **5** (1,088 g, 1,19 mmol) en MeCN/CH₂Cl₂ (20 ml) se agregó dietilamina (2,5 ml, 7,5% v/v), y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 h. Seguidamente, la mezcla se concentró al vacío y se agregó MeCN (4 x 20 ml), se retiró al vacío y la amina cruda de sometió a alto vacío durante 2 h. Subsiguientemente, a una solución de PyBOP (650 mg, 1,25 mmol) y el ácido carboxílico **6** (506,5 mg, 1,21 mmol (preparada según el procedimiento descrito en Yurek-George, A. et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 1030)) en CH₂Cl₂ (15 ml) se agregó diisopropiletilamina (0,65 ml, 3,73 mmol) bajo Ar(g), y la mezcla se agitó durante 3 min. Se agregó una solución de la amina desprotegida resultante de **5** en MeCN (15 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h, tiempo tras el cual se retiró entonces el disolvente al vacío. La purificación por cromatografía instantánea de columna sobre sílice (eluyente 4:6-1:1-6:4-7:3-8:2 EtOAc/hexano) dio **7** (940 mg, 0,862 mmol, 72%) como un sólido blanco, y una mezcla de diastereoisómeros que no se resolvió por RMN H¹.
- 40 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,39-7,29 (m, 10H), 7,28-7,11 (m, 20H), 5,47 (, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,97 (td, J=6,85, 3,53 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,49-3,31 (m, 2H), 2,54-1,79 (m, 14H), 1,37 (s, 9H), 0,96-0,63 (m, 4H). MS (ES⁺) 1111,5 (100%, [M+Na]⁺). R_f 0,17 EtOAc/hexano (6:4).
- 45 (**8**): éster terc-butílico de ácido (R)-4-((S)-1-[1-(2-carboxi-1-hidroxi-etil)-ciclopropilcarbamoil]-2-tritilsulfanil-etilcarbamoil]-4-((E)-(S)-3-hidroxi-7-tritilsulfanil-hept-4-enilamino)-butírico
- 50 A **7** (927,1 mg, 0,850 mmol) en THF (12 ml) a 0°C se agregó LiOH (30,6 mg, 1,28 mmol) en agua (3 ml), y se agitó la mezcla de reacción durante 3,25 h. A continuación, se extinguió la mezcla con HCl 1M (acuoso) (20 ml), se diluyó con agua (20 ml), y se trató con EtOAc (60 ml). Las capas se separaron y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el producto **8** (789,1 mg, 86%) como un sólido blanco (proporción de diastereoisómeros 1:1). El compuesto **8** se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. [MS (ES⁺) 1097,4 (100%, [M+Na]⁺).
- (**9**): éster terc-butílico de ácido 3-[(6S,9R,13S)-17-hidroxi-5,8,11,15-tetraoxo-13-((E)-4-tritilsulfanil-but-1-enil)-6-tritilsulfanilmetil-14-oxa-4,7,10-triaza-espiro[2.14]heptadec-9-il]-propiónico

5 A una solución de MNBA (303,7 mg, 0,882 mmol) y DMAP (215,6 mg, 1,76 mmol) en CH₂Cl₂ (135 ml) se agregó, gota a gota, una solución del ácido **8** (787 mg, 0,731 mmol) en CH₂Cl₂ (550 ml) durante 3 h, y a continuación, la mezcla se agitó durante 16 h; subsiguientemente, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar un sólido pardo. La purificación por cromatografía de columna sobre sílice (eluyente 0:1-1:99-2:98-3:97 MeOH/CH₂Cl₂) dio **9** (430,2 mg, 0,407 mmol, 56%) como un sólido blanco. Los diastereoisómeros fueron separables por cromatografía instantánea de columna, si bien en la reacción siguiente se usaron en forma de mezcla.

10 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,90 (d, J=3,26 Hz, 1H), 7,85 (d, J=3,39 Hz, 1H), 7,44 (t, 23H), 7,37-7,17 (m, 37H), 7,11 (s 1H), 6,49-6,37 (m, 2H), 5,73-5,57 (m, 3H), 5,42-5,28 (m, 3H), 4,63-4,54 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,50-3,37 (m, 2H), 3,12 (dd, J=11,98, 5,85 Hz, 1H), 2,91-2,33 (m, 14H), 2,29-1,88 (m, 15H), 1,47 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 1,16-0,99 (m, 4H), 0,92-0,81 (m, 3H), 0,79-0,67 (m, 2H). R_f 0,39 + 0,35 (MeOH/CH₂Cl₂ (5:95)).

Compuestos **Xla** y **Xlb**: éster terc-butílico de ácido 3-((E)-(1S,9S,20R)-5-hidroxi-6,6-ciclopropil-3,8,18,21-tetraoxo-2-oxa-11,12-ditia-7,19,22-triaza-biciclo[7.7.6]docos-15-en-20-il)-propiónico.

15 A una solución de yodo (1,045 g, 4,12 mmol) en CH₂Cl₂/MeOH (9:1) (0,84 L) se agregó, gota a gota, una solución de **9** (430,2 mg, 0,410 mmol) en CH₂Cl₂/MeOH (9:1) (0,22 L) durante 4 h 40 min. La mezcla de reacción se agitó entonces durante 30 min adicionales, tras lo cual se agregó tiosulfato sódico (300 ml, 100 equiv). A continuación, se separaron las capas resultantes y se extrajo el producto con EtOAc (3 x 250 ml). Seguidamente, se aislaron las capas orgánicas, se combinaron y se secaron (MgSO₄), y el disolvente se retiró al vacío. Se llevó a cabo entonces la purificación usando cromatografía de columna sobre sílice (eluyente 1:99-2:98-3:97 MeOH/CH₂Cl₂) para dar el isómero 1, **compuesto Xla** (73,8 mg, 0,129 mmol, 32%) como un sólido blanco, y el isómero 2, **compuesto Xla** (60,27 mg, 0,105 mmol, 26%) como un sólido blanco.

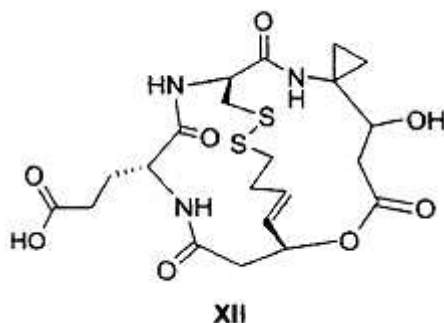
Isómero 1 (compuesto **Xla**):

25 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,35 (d, J=2,51 Hz, 1H), 7,59 (s ancho, 1H), 6,82 (d, J=8,66 Hz, 1H), 6,46 (s ancho, 1H), 5,80 (d, J=15,18 Hz, 1H), 5,47 (s ancho, 1H), 5,17 (d, J=10,16 Hz, 1H), 4,93 (s ancho, 1H), 4,01 (ddd, J=10,89, 3,92, 3,64 Hz, 1H), 3,59 (s ancho, 1H), 3,40 (td, J=10,60, 5,77 Hz, 1H), 3,22 (dd, J=13,18, 6,78 Hz, 2H), 3,08 (s ancho, 1H), 2,90 (dd, J=13,30, 5,77 Hz, 1H), 2,71 (ddd, J=18,26, 7,28, 2,45 Hz, 3H), 2,56 (d, J=11,29 Hz, 2H), 2,50 (dd, J=13,24, 1,32 Hz, 1H), 2,38 (ddd, J=18,35, 9,76, 2,51 Hz, 1H), 2,15-2,02 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,39-1,33 (m, 1H), 1,13-1,07 (m 1H), 0,87-0,77 (m, 2H). MS (ES⁺) 593,7 (100%, [M+Na]⁺). R_f 0,46 CH₂Cl₂/MeOH (95:5).

Isómero 2 (compuesto **Xlb**):

30 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,57 (d, J=3,14 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,85 (d, J=9,79 Hz, 1H), 6,22 (m, 1H), 5,82 (s ancho, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,39 (d, J=10,04 Hz, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,80 (td, J=9,25, 3,58 Hz, 1H), 3,42 (dd, J=14,81, 8,41 Hz, 1H), 3,17 (ddd, J=7,75, 5,74, 5,58 Hz, 1H), 3,07 (dd, J=14,87, 3,45 Hz, 1H), 2,98 (dd, J=13,05, 6,78 Hz, 1H), 2,88 (dd, J=14,12, 3,70 Hz, 1H), 2,79-2,63 (m, 4H), 2,52 (dd, J=13,11, 1,32 Hz, 2H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,19 (m, 1H), 0,99-0,81 (m, 3H). MS (ES⁺) 593,7 (100%, [M+Na]⁺). R_f 0,38 CH₂Cl₂/MeOH (95:5).

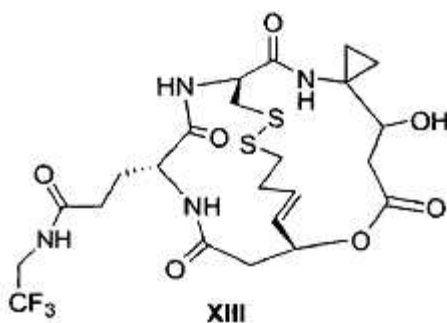
35 Compuesto **XII**: ácido 3-((E)-(1S,9S,20R)-5-hidroxi-6,6-ciclopropil-3,8,18,21-tetraoxo-2-oxa-11,12-ditia-7,19,22-triaza-biciclo[7.7.6]docos-15-en-20-il)-propiónico



40 Al compuesto **Xla** (35,94 mg, 0,0629 mmol) se agregó TFA (2 ml) y trietilsilano (100 μl, 0,626 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h 40 min. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y se llevó a cabo la purificación por cromatografía instantánea de columna sobre sílice (eluyente 1:99-2:98-3:97-4:96 MeOH/CH₂Cl₂) para dar el compuesto **XII** (14,1 mg, 0,0343 mmol, 44%) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + 10\% \text{ MeOD}$) δ_{H} : 8,48 (d, $J=2,51$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,84 (d, $J=8,78$ Hz, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,76 (d, $J=15,18$ Hz, 1H), 5,40 (s ancho, 1H), 4,83 (s ancho, 1H), 3,98 (td, $J=7,22, 3,14$ Hz, 1H), 3,45-3,27 (m, 6H), 3,13 (dd, $J=13,05, 6,90$ Hz, 2H), 2,83 (dd, $J=13,36, 5,71$ Hz, 1H), 2,75-2,38 (m, 6H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,31 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 0,84-0,73 (m, 2H). MS (ES^+) 538,2 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$). R_f 0,17 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:5).

- 5 Compuesto **XIII**: 3-((E)-(1S,9S,20R)-5-hidroxi-6,6-ciclopropil-3,8,18,21-tetraoxo-2-oxa-11,12-ditia-7,19,22-triaza-biciclo[7.7.6]docos-15-en-20-il)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-propionamida.



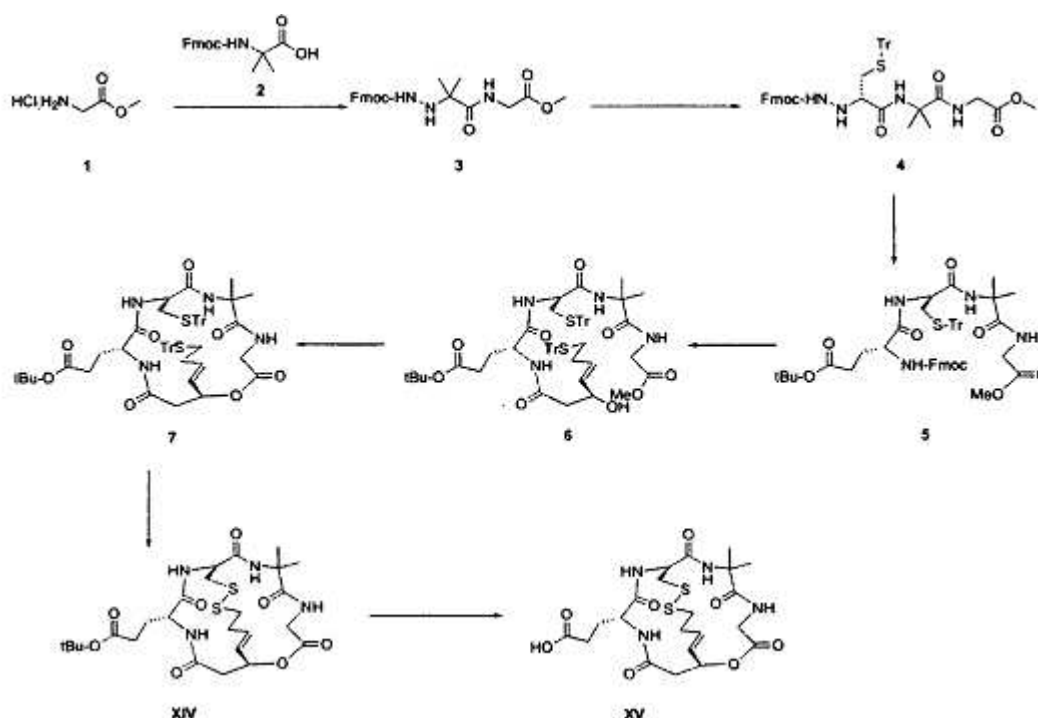
- 10 Al compuesto **XII** (14,1 mg, 0,0273 mmol), EDC (21,23 mg, 0,111 mmol) y HOBt (4,40 mg, 0,0326 mmol) se agregó THF (0,32 ml), seguido de CHCl_3 (1,3 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min. Se agregó 2,2,2-trifluoroetilamina (25 μl , 0,314 mmol) y, subsiguientemente, la mezcla se agitó durante 18 h. A continuación, la mezcla se concentró al vacío, se agregó CH_2Cl_2 y, entonces, HCl 1M (acuoso), se separaron las capas y el producto crudo se extrajo con EtOAc. Se combinaron los extractos orgánicos y se secaron (MgSO_4), y la purificación se llevó a cabo por cromatografía instantánea de columna sobre sílice (eluyente 1:99-2:98-3:97-4:96 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para dar **XIII** (9,49 mg, 0,0159 mmol, 58%) como un sólido blanco.

- 15 RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + 10\% \text{ MeOD}$) δ_{H} : 8,97 (s ancho, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,89 (d, $J=7,40$ Hz, 1H), 6,25 (s ancho, 1H), 5,87 (d, $J=15,31$ Hz, 1H), 5,45 (s ancho, 1H), 4,85 (s ancho, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,94-3,76 (m, 2H), 3,40 (dd, $J=10,85, 5,83$ Hz, 1H), 3,17 (dd, $J=13,05, 6,90$ Hz, 1H), 2,88 (dd, $J=13,43, 5,77$ Hz, 1H), 2,71-2,56 (m, 3H), 2,56-2,45 (m, 3H), 2,43-2,32 (m, 6H), 2,19-2,02 (m, 2H), 1,34 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 0,87-0,76 (m, 2H). MS (ES^+) 619,2 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$). R_f 0,17 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (94:6)).

- 20 Compuesto **XIV**: éster terc-butílico de ácido 3-((E)-(1S,10S,21R)-7,7-dimetil-3,6,9,19,22-pentaoxo-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-en-21-il)-propiónico

y

Compuesto **XV**: ácido 3-((E)-(1S,10S,21R)-7,7-dimetil-3,6,9,19,22-pentaoxo-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-en-21-il)-propiónico



(3): éster metílico de ácido [2-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-2-metil-propionilamino]-acético

5 A una solución de **2** disponible en el comercio (1,29 g, 3,96 mmol, 1,1 eq.) y PyBOP (2,06 g, 3,96 mmol, 1,1 eq.) en MeCN (60 ml) se agregó, gota a gota y a 0°C, diisopropiletilamina (1,88 ml, 10,8 mmol, 3,0 eq.). Después de 5 min, se agregó a la mezcla de reacción, gota a gota, una solución de H-Gly-(OMe).HCl, **1** (452 mg, 3,6 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ (60 ml). A continuación, la solución se calentó a temperatura ambiente durante la noche y, subsiguientemente, el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía de columna sobre sílice (usando hexano/EtOAc, 1:3) dio **3** (1,42 g, 3,59 mmol, 99%) como un sólido blanco.

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃ + 10% MeOD) δ_H: H 7,72 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,57 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,23-7,40 (m, 4H), 4,30-4,48 (m, 2H), 4,12-4,22 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,44 (s ancho, 6H). MS (ES⁺) 419,7 (100%, [M+Na]⁺). R_f (hexano/EtOAc, 1:3) = 0,35.

(4): éster metílico de ácido {2-[(S)-2-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-3-tritilsulfanil-propionilamino]-2-metil-propionilamino}-acético

15 A una solución de **3** (1,60 g, 4,04 mmol, 1 eq.) en MeCN (80 ml) se agregó, gota a gota y a temperatura ambiente, dietilamina (8 ml, 10% v/v). Después de 1 h, la solución se concentró al vacío y se co-evaporó con MeCN (2 x 20 ml) y, a continuación, con CH₂Cl₂/hexano (10 ml). El aceite resultante se secó entonces a alto vacío durante 3 h. A una solución de Fmoc-D-Cys-(Trt)-OH (2,60 g, 4,44 mmol, 1,1 eq.) y PyBOP (2,31 g, 4,44 mmol, 1,1 eq.) en MeCN (60 ml) se agregó, gota a gota y a 0°C, diisopropiletilamina (1,76 ml, 10,1 mmol, 2,5 eq.). Después de 5 min, se agregó, gota a gota, la solución de amina cruda en CH₂Cl₂ (60 ml) a la mezcla de reacción. A continuación, la solución se calentó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía de columna sobre sílice (hexano/EtOAc, 1:1) dio **4** (2,79 g, 3,76 mmol, 93%) como un sólido blanco.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ + 10% MeOD) δ_H: 7,69 - 7,74 (m, 2H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 8H), 7,16-7,27 (m, 11H), 4,26-4,38 (m, 2H), 4,15-4,19 (m, 2H), 3,75 (d, J=6,0 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,46-2,62 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,44 (s, 3H). MS (ES⁺) 764,6 (100%, [M+Na]⁺). R_f (hexano/EtOAc, 1:3) = 0,45.

25 (5): éster terc-butílico de ácido (R)-4-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-4-[(S)-1-[1-(metoxicarbonilmetil-carbamoi)-1-metil-etilcarbamoi]-2-tritilsulfanil-etilcarbamoi]-butírico

30 A una solución de **4** (1,29 g, 1,74 mmol, 1 eq.) en MeCN (35 ml) se agregó, gota a gota y a temperatura ambiente, dietilamina (3,5 ml, 10% v/v). Después de 1 h, la solución se concentró al vacío y se co-evaporó con MeCN (2 x 10 ml) y, a continuación, con CH₂Cl₂/hexano (5 ml). El aceite resultante se secó entonces a alto vacío durante 3 h. A una solución de Fmoc-D-Glu-(OtBu)-OH (814 mg, 1,91 mmol, 1,1 eq.) y PyBOP (996 mg, 1,91 mmol, 1,1 eq.) en MeCN (25 ml) se agregó, gota a gota y a 0°C, diisopropiletilamina (0,76 ml, 4,4 mmol, 2,5 eq.). Después de 5 min, se

agregó, gota a gota, la solución de amina cruda en CH₂Cl₂ (25 ml) a la mezcla de reacción. A continuación, la solución se calentó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía de columna sobre sílice (eluyendo con hexano/EtOAc, 2:3) dio **5** (1,60 g, 1,73 mmol, 95%) como un sólido blanco.

- 5 RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃ + 10% MeOD) δ_H: 7,06-7,79 (m, 23H), 4,16-4,41 (m, 2H), 3,95-4,12 (m, 2H), 3,77-3,90 (m, 2H), 3,59 (s ancho, 5H), 2,46-2,67 (m, 1H), 2,22-2,34 (m, 1H), 1,74-1,98 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,20 (s ancho, 6H). MS (ES⁺) 949,4 (100%, [M+Na]⁺). R_f (hexano/EtOAc, 2:3) = 0,25.

(6): éster terc-butílico de ácido (R)-4-((E)-(S)-3-hidroxi-7-tritilsulfanil-hept-4-enoilamino)-4-((S)-1-[1-(metoxicarbonilmetil-carbamoi)]-1-metil-etilcarbamoi]-2-tritilsulfanil-etilcarbamoi]-butírico

- 10 A una solución de **5** (1,60 g, 1,73 mmol, 1 eq.) en MeCN (35 ml) se agregó, gota a gota y a temperatura ambiente, dietilamina (3,5 ml, 10% v/v). Una hora más tarde, la solución se concentró al vacío y se co-evaporó con MeCN (2 x 10 ml) y, a continuación, con CH₂Cl₂/hexano (5 ml). El aceite resultante se secó entonces a alto vacío durante 3 h. A una solución de ácido (E)-(S)-3-hidroxi-7-tritilsulfanil-hept-4-enoico (758 mg, 1,81 mmol, 1,05 eq.) y PyBOP (988 mg, 1,90 mmol, 1,1 eq.) en MeCN (25 ml) se agregó, gota a gota y a 0°C, diisopropiletamina (0,75 ml, 4,3 mmol, 2,5 eq.).
- 15 Después de 5 min, se agregó, gota a gota, la solución de amina cruda en CH₂Cl₂ (25 ml) a la mezcla de reacción. A continuación, la solución se calentó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía de columna sobre sílice (eluyendo con hexano/EtOAc, 1:4) dio **6** (1,61 g, 1,46 mmol, 85%) como un sólido blanco.

- 20 RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃ + 10% MeOD) δ_H: 7,09-7,44 (m, 30H), 5,28-5,58 (m, 2H), 4,23-4,38 (m, 1H), 4,02-4,14 (m, 1H), 3,73-3,94 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,01-2,59 (m, 10H), 1,43 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). MS (ES⁺) 1127,7 (100%, [M+Na]⁺). R_f (hexano/EtOAc, 1:4) = 0,25.

(7): éster terc-butílico de ácido 3-[(9S,12R,16S)-6,6-dimetil-2,5,8,11,14-pentaoxo-16-((E)-4-tritilsulfanil-but-1-enil)-9-tritilsulfanilmetil-1-oxa-4,7,10,13-tetraaza-ciclohexadec-12-il]-propiónico

- 25 A una solución de **6** (1,61 g, 1,46 mmol, 1 eq.) en THF (4 ml) se agregó, gota a gota y a 0°C, una solución de LiOH (52,4 mg, 2,19 mmol, 1,5 eq.) en H₂O (9 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 h y entonces se extinguió con HCl 1N (12 ml) y salmuera (10 ml). Se aisló la capa orgánica y la capa acuosa resultante se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 15 ml) y CH₂Cl₂ (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El ácido carboxílico resultante se secó a alto vacío durante 2 h. A una solución de MNBA (603 mg, 1,75 mmol, 1,2 eq.) y DMAP (428 mg, 3,5 mmol, 2,4 eq.) en CH₂Cl₂ (1,3 L) se agregó, gota a gota durante 3 h, una solución del ácido carboxílico crudo en CH₂Cl₂ (220 ml) y THF (30 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía de columna sobre sílice (eluyendo con hexano/EtOAc, 1:4) dio **7** (982 mg, 0,92 mmol, 63%) como un sólido amarillo pálido.

- 35 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃ + 10% MeOD) δ_H: 7,09-7,40 (m, 30H), 5,51-5,62 (m, 1H), 5,37-5,45 (m, 1H), 5,27-5,37 (m, 1H), 4,03-4,10 (m, 1H), 3,94-4,02 (m, 1H), 3,75-3,84 (m, 1H), 3,59 (t, J=6,8 Hz; 1H), 2,49-2,59 (m, 3H), 2,35-2,44 (m, 2H), 2,07-2,31 (m, 4H), 1,66-2,02 (m, 4H), 1,49 (s, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,31 (s, 3H). MS (ES⁺) 1095,7 (100%, [M+Na]⁺). R_f (hexano/EtOAc, 1:5) = 0,25.

Compuesto **XIV**: éster terc-butílico de ácido 3-((E)-(1S,10S,21R)-7,7-dimetil-3,6,9,19,22-pentaoxo-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-en-21-il)-propiónico

La reacción se llevó a cabo en dos lotes iguales.

- 40 A una solución de I₂ (1,16 g, 4,55 mmol, 10 eq.) en CH₂Cl₂/MeOH (1,30 L, 9:1) se agregó, gota a gota, una solución de **7** (490 mg, 0,45 mmol, 1 eq.) durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con una solución de Na₂S₂O₃ (0,1 M, 250 ml) y salmuera (50 ml). Se combinaron ambas capas acuosas y se extrajeron con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml) y EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía de columna sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 49:1) dio el compuesto **XIV** (433 mg, 0,74 mmol, 81%) como un sólido blanco.

- 50 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃ + 10% MeOD) δ_H: 5,79-5,90 (m, 1H), 5,66-5,77 (m, 2H), 4,59-4,68 (m, 1H), 4,33 (d, J=17,8 Hz, 1H), 4,04-4,09 (m, 1H), 3,77 (d, J=17,7 Hz, 1H), 3,11-3,22 (m, 1H), 2,98-3,10 (m, 2H), 2,93 (dd, J=15,7, 3,9 Hz, 1H), 2,82 (dd, J=13,1 Hz, 1H), 2,52-2,75 (m, 3H), 2,38-2,51 (m, 2H), 1,96-2,16 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,38 (s, 3H); RMN C¹³ (100 MHz, CDCl₃ + 5% MeOD) δ H 174,6, 173,8, 173,7, 170,7, 170,0, 168,5, 130,9, 130,7, 82,1, 70,3, 57,1, 56,5, 56,3, 43,5, 38,7, 37,2, 32,7, 31,9, 31,5, 28,3, 27,8, 25,5, 23,0. MS (ES⁺) 609,7 (100%, [M+Na]⁺). R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 49:1) = 0,35.

Compuesto **XV**: ácido 3-((E)-(1S,10S,21R)-7,7-dimetil-3,6,9,19,22-pentaoxo-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-en-21-il)-propiónico

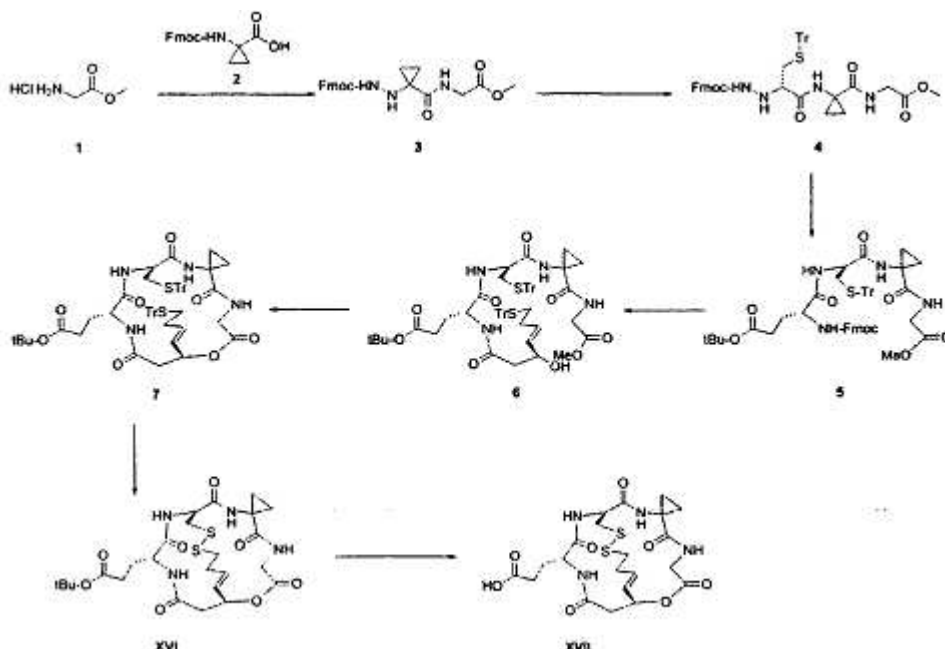
A una solución del compuesto **XIV** (387,4 mg, 0,66 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (5 ml) se agregó a 0°C TFA (11 ml, 96 mmol, 150 eq.) y, a continuación, trietilsilano (0,51 ml, 3,17 mmol, 4,8 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, y se calentó entonces a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía de columna sobre sílice (CH_2Cl_2 :MeOH, 19:1->12:1)/AcOH:0,1% dio el compuesto **XV** (290 mg, 0,55 mmol, 83%) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 + 10% MeOD) δ_{H} : 7,59 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,10 (d, $J=4,1$ Hz, 1H), 5,81-5,92 (m, 1H), 5,67-5,77 (m, 2H), 4,60-4,69 (m, 1H), 4,27-4,40 (m, 3H), 4,11 (dd, $J=8,5, 6,3$ Hz, 1H), 3,78 (dd, $J=17,7, 2,2$ Hz, 1H), 3,17 (dd, $J=15,7, 11,4$ Hz, 1H), 2,96-3,09 (m, 2H), 2,92 (dd, $J=15,7, 3,9$ Hz, 1H), 2,81 (dd, $J=13,1, 7,2$ Hz, 1H), 2,49-2,74 (m, 5H), 1,49 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 + 5% MeOD) δ_{C} : 176,1, 174,8, 174,0, 170,9, 170,1, 168,5, 130,83, 130,79, 70,4, 57,2, 56,7, 56,4, 43,7, 38,7, 37,2, 34,2, 31,5, 31,3, 27,8, 25,4, 23,0. MS (ES^+) 553,7 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$). R_f (CH_2Cl_2 /MeOH, 15:1) = 0,30.

Compuesto **XVI**: éster terc-butílico de ácido 3-((E)-(1S,10S,21R)-7,7-ciclopropil-3,6,9,19,22-pentaoxo-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-en-21-il)-propiónico

y

Compuesto **XVII**: ácido 3-((E)-(1S,10S,21R)-7,7-ciclopropil-3,6,9,19,22-pentaoxo-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-en-21-il)-propiónico



(3): éster metílico de ácido {[1-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-ciclopropano-carbonil]-amino}-acético

A una solución de ácido Fmoc-1-aminociclopropano-carboxílico **2** (850 mg, 2,63 mmol, 1,1 eq.) disponible en el comercio, y PyBOP (1,37 g, 2,63 mmol, 1,1 eq.) en MeCN (40 ml) se agregó, gota a gota y a 0°C, diisopropiletilamina (1,25 ml, 7,17 mmol, 3,0 eq.). Después de 5 min, se agregó, gota a gota, a la mezcla de reacción una solución de H-Gly-(OMe).HCl, **1** (300 mg, 2,39 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (40 ml). Seguidamente, la solución se calentó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía de columna sobre sílice (eluyendo con hexano/EtOAc, 2:3) dio **3** (940 mg, 2,38 mmol, 99%) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 + 10% MeOD) δ_{H} : 7,46-7,78 (m, 4H), 7,35 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,21-7,30 (m, 2H), 4,43 (d, $J=6,3$ Hz, 2H), 4,16 (t, $J=6,2$ Hz, 1H), 3,91 (s ancho, 2H), 3,68 (s ancho, 3H), 1,29-1,57 (m, 2H), 0,84-1,10 (m, 2H). MS (ES^+) 417,6 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$). R_f (hexano/EtOAc, 2:3) = 0,25.

(4): éster metílico de ácido ((1-[(S)-2-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-3-tritilsulfanil-propionilamino]-ciclopropanocarbonil)-amino)-acético

A una solución de **3** (0,94 g, 2,38 mmol, 1 eq.) en MeCN (50 ml) se agregó, gota a gota y a temperatura ambiente, dietilamina (5 ml, 10% v/v). Después de 1 h, la solución se concentró al vacío y se co-evaporó con MeCN (2 x 20 ml) y, a continuación, CH_2Cl_2 /hexano (10 ml). El aceite resultante se secó entonces a alto vacío durante 3 h. A una solución de Fmoc-D-Cys-(Trt)-OH (1,60 g, 2,70 mmol, 1,1 eq.) y PyBOP (1,35 g, 2,70 mmol, 1,1 eq.) en MeCN se

agregó, gota a gota y a 0°C, diisopropiletilamina (1,03 ml, 6,2 mmol, 2,5 eq.). Después de 5 min, la solución de amina cruda en CH₂Cl₂ (25 ml) se agregó gota a gota a la mezcla de reacción. A continuación, la solución se calentó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía de columna sobre sílice (eluyendo con hexano/EtOAc, 2:3) dio **4** (2,79 g, 3,76 mmol, 93%) como un sólido blanco.

5 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃ + 10% MeOD) δ_H: 8,49 (s, 1H), 7,13-7,81 (m, 23H), 4,25-4,40 (m, 2H), 4,13-4,23 (m, 1H), 3,63-3,85 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,51-2,69 (m, 2H), 1,37-1,56 (m, 2H), 0,95-1,08 (m, 2H). MS (ES⁺) 762,9 (100%, [M+Na]⁺). R_f (hexano/EtOAc, 2:3) = 0,32.

(5): éster terc-butílico de ácido (R)-4-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-4-((S)-1-[1-(metoxicarbonilmetil-carbamoi)-ciclopropilcarbamoi]-2-tritilsulfanil-etilcarbamoi]-butírico

10 A una solución de **4** (0,83 g, 1,12 mmol, 1 eq.) en MeCN (22 ml) se agregó, gota a gota y a temperatura ambiente, dietilamina (2,0 ml, 10% v/v). Después de 1 h, la solución se concentró al vacío y se co-evaporó con MeCN (2 x 10 ml) y, a continuación, CH₂Cl₂/hexano (5 ml). Seguidamente, el aceite resultante se secó a alto vacío durante 3 h. A una solución de Fmoc-D-Glu-(OtBu)-OH (522 mg, 1,23 mmol, 1,1 eq.) y PyBOP (638 mg, 1,23 mmol, 1,1 eq.) en MeCN (20 ml) se agregó, gota a gota y a 0°C, diisopropiletilamina (0,49 ml, 2,8 mmol, 2,5 eq.). 5 min más tarde, la solución de amina cruda en CH₂Cl₂ (20 ml) se agregó gota a gota a la mezcla de reacción. La solución se calentó, entonces, a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía de columna sobre sílice (hexano/EtOAc, 2:3) dio **5** (0,97 g, 1,05 mmol, 94%) como un sólido blanco.

15 RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃ + 10% MeOD) δ_H: 7,09-7,74 (m, 23H), 4,20-4,37 (m, 2H), 3,94-4,13 (m, 2H), 3,71-3,84 (m, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,48-2,72 (m, 2H), 2,18-2,36 (m, 2H), 1,73-1,98 (m, 2H), 1,41-1,51 (m, 2H), 1,38 (s ancho, 9H), 0,96 (s ancho, 2H). MS (ES⁺) 948,0 (100%, [M+Na]⁺). R_f (hexano/EtOAc, 2:3) = 0,20.

(6): éster terc-butílico de ácido (R)-4-((E)-(S)-3-hidroxi-7-tritilsulfanil-hept-4-enoilamino)-4-((S)-1-[1-(metoxicarbonilmetil-carbamoi)-ciclopropilcarbamoi]-2-tritilsulfanil-etilcarbamoi]-butírico

25 A una solución de **5** (0,97 g, 1,05 mmol, 1 eq.) en MeCN (21 ml) se agregó, gota a gota y a temperatura ambiente, dietilamina (2,1 ml, 10% v/v). Después de 1 h, la solución se concentró al vacío y se co-evaporó con MeCN (2 x 5 ml) y, a continuación, CH₂Cl₂/hexano (5 ml). Entonces, el aceite resultante se secó a alto vacío durante 3 h.

30 A una solución de ácido (E)-(S)-3-hidroxi-7-tritilsulfanil-hept-4-enoico (461 mg, 1,10 mmol, 1,05 eq.) y PyBOP (601 mg, 1,16 mmol, 1,1 eq.) en MeCN (20 ml) se agregó, gota a gota y a 0°C, diisopropiletilamina (0,46 ml, 2,6 mmol, 2,5 eq.). Después de 5 min, la solución de amina cruda en CH₂Cl₂ (20 ml) se agregó gota a gota a la mezcla de reacción. Seguidamente, la solución se calentó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía de columna sobre sílice (eluyendo con hexano/EtOAc, 1:4) dio **6** (1,06 g, 0,96 mmol, 91%) como un sólido blanco.

35 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃ + 10% MeOD) δ_H: 7,14-7,39 (m, 30H), 5,346-5,56 (m, 1H), 5,35-5,43 (m, 1H), 4,29-4,37 (m, 1H), 4,14-4,21 (m, 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 3,71-3,83 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,51-2,63 (m, 2H), 2,25-2,35 (m, 4H), 2,15-2,23 (m, 2H), 2,00-2,11 (m, 3H), 1,78-1,93 (m, 1H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,95-1,04 (m, 2H). MS (ES⁺) 1125,6 (100%, [M+Na]⁺). R_f (hexano/EtOAc, 1:4) = 0,20.

(7): éster butílico de ácido 3-[(6S,9R,13S)-5,8,11,15,18-pentaoxo-13-((E)-4-tritilsulfanil-but-1-enil)-6-tritissulfanilmetil-14-oxa-4,7,10,17-tetraaza-espiro[2,15]octadec-9-il]-propiónico

40 A una solución de **6** (1,06 g, 0,96 mmol, 1 eq.) en THF (32 ml) se agregó, gota a gota y a 0°C, una solución de LiOH (34,5 mg, 1,44 mmol, 1,5 eq.) en H₂O (6 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 h y, entonces, se extinguió con HCl 1N (6 ml) y salmuera (5 ml). Se aisló la capa orgánica y la capa acuosa resultante se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El ácido carboxílico resultante se secó entonces a alto vacío durante 2 h. A una solución de MNBA (397 mg, 1,13 mmol, 1,2 eq.) y DMAP (281 mg, 2,3 mmol, 2,4 eq.) en CH₂Cl₂ (0,80 L) se agregó, gota a gota, una solución del ácido carboxílico crudo en CH₂Cl₂ (320 ml) y THF (15 ml) durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró entonces al vacío. La purificación por cromatografía de columna sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 32:1 -> 19:1) dio **7** (300 mg, 0,28 mmol, 29%) como un sólido amarillo pálido.

45 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃ + 10% MeOD) δ_H: 7,18-7,46 (m, 3H), 5,58-5,70 (m, 1H), 5,39-5,50 (m, 2H), 4,23-4,40 (m, 2H), 3,73 (dd, J=16,3, 3,8 Hz, 1H), 2,96-3,18 (m, 2H), 2,84 (dd, J=13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,51-2,62 (m, 2H), 2,34-2,43 (m, 2H), 2,17-2,30 (m, 2H), 1,76-2,13 (m, 4H), 1,46-1,63 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,03-1,14 (m, 1H). MS (ES⁺) 1094,0 (100%, [M+Na]⁺). R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 19:1) = 0,25.

50 Compuesto **XVI**: éster terc-butílico de ácido 3-((E)-(1S,10S,21R)-7,7-ciclopropil-3,6,9,19,22-pentaoxo-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-en-21-il)-propiónico

5 A una solución de I₂ (0,71 g, 2,80 mmol, 10 eq.) en CH₂Cl₂/MeOH (700 ml, 9:1) se agregó, gota a gota y a temperatura ambiente, una solución de **7** (300 mg, 0,28 mmol, 1 eq.) durante 2 h. La mezcla se extinguió con una solución de Na₂S₂O₃ (0,1 M, 250 ml) y salmuera (50 ml). Se combinaron las dos capas acuosas y se extrajeron con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml) y EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía de columna sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 32:1 -> 19:1) dio el compuesto **XVI** (107 mg, 0,18 mmol, 65%) como un sólido blanco.

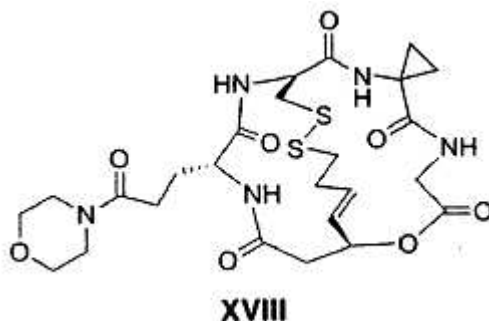
10 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃ + 10% MeOD) δ_H: 8,38 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,38-7,49 (m, 2H), 6,81-6,90 (m, 1H), 5,85-5,97 (m, 1H), 5,74-5,83 (m, 2H), 4,74 (ddd, J=10,2, 7,8, 3,8 Hz, 1H), 4,09-4,27 (m, 3H), 3,36 (dd, J=15,4, 10,3 Hz, 1H), 3,10 (dd, J=15,5, 3,8 Hz, 1H), 3,00-3,06 (m, 2H), 2,96 (dd, J=13,2, 7,0 Hz, 1H), 2,64 (dd, J=7,8, 2,5 Hz, 1H), 2,55 (d, J=13,1 Hz, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,08-2,28 (m, 2H), 1,80 (ddd, J=10,2, 7,2, 4,4 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H); 0,95-1,16 (m, 2H). MS (ES⁺) 607,9 (100%, [M+Na]⁺). R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 19:1) = 0,30.

Compuesto **XVII**: ácido 3-((E)-(1S,10S,21R)-7,7-ciclopropil-3,6,9,19,22-pentaoxo-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-en-21-il)-propiónico

15 A una solución de compuesto **XVI** (105 mg, 0,18 mmol, 1 eq.) en TFA (1,35 ml, 18 mmol, 100 eq.) se agregó a 0°C trietilsilano (86 µl, 0,54 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y, a continuación, se calentó hasta temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía de columna sobre sílice (eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH, 32:1 -> 9:1)/AcOH:0,1% dio el compuesto **XVII** (90,3 mg, 0,17 mmol, 95%) como un sólido blanco.

20 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃ + 10% MeOD) δ_H: 7,56 (s, 1H), 7,39 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,88 (s ancho, 1H), 5,73-5,87 (m, 1H), 5,57-5,69 (m, 2H), 4,51-4,63 (m, 1H), 4,00-4,12 (m, 2H), 3,85-3,95 (m, 1H), 3,11-3,27 (m, 1H), 2,82-3,00 (m, 2H), 2,76 (dd, J=13,1, 6,9 Hz, 1H), 2,56 (s ancho, 2H), 2,34-2,50 (m, 2H), 1,92-2,11 (m, 2H), 1,57-1,66 (m, 1H), 1,07-1,21 (m, 2H), 0,87-1,00 (m, 2H); RMN C¹³ (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 177,7, 174,6, 173,10, 173,08, 172,4, 169,1, 132,4, 131,9, 72,0, 58,0, 57,2, 45,0, 40,7, 38,7, 37,2, 36,7, 33,7, 32,7, 26,6, 18,2, 17,9. MS (ES⁺) 551,7 (100%, [M+Na]⁺). R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) = 0,20.

25 Compuesto **XVIII**: (E)-(1S,10S,21R)-7,7-ciclopropil-21-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentaona

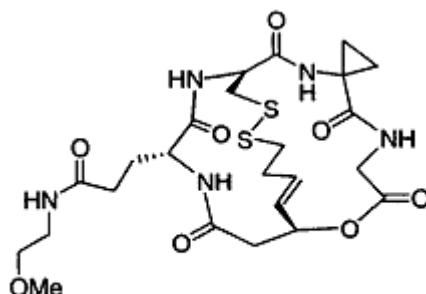


30 A una solución de compuesto **XVII** (20,4 mg, 0,039 mmol, 1 eq.) en MeCN (700 µl) se agregó, bajo Ar, PyBOP (22,0 mg, 0,042 mmol, 1,1 eq.) y diisopropiletilamina (18 µl, 0,096 mmol, 2,5 eq.) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y seguidamente se agregó, gota a gota, una solución de morfolina (3,7 µl, 0,042 mmol, 1,05 eq.) en CH₂Cl₂ (700 µl) a la mezcla. La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía de columna (CH₂Cl₂/MeOH, 1:0 -> 32:1), seguido del uso de un cartucho SCX3 con (CH₂Cl₂/MeOH, 1:0 -> 99:1) dio el compuesto **XVIII** (6,1 mg, 27%) como un sólido blanco.

35 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 9,27 (d, J=3,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,92 (t, J=3,9 Hz, 1H), 5,84-5,94 (m, 1H), 5,75-5,82 (m, 2H), 4,77 (ddd, J=10,3, 8,0, 4,0 Hz, 1H), 4,20 (t, J=3,6 Hz, 1H), 4,17 (d, J=4,3 Hz, 2H), 3,58-3,76 (m, 5H), 3,50 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,23-3,34 (m, 2H), 3,16 (dd, J=15,5, 3,9 Hz, 1H), 2,95-3,11 (m, 2H), 2,92 (dd, J=13,2, 6,9 Hz, 1H), 2,48-2,77 (m, 5H), 2,33-2,44 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H), 1,92-1,97 (m, 1H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,09-1,17 (m, 2H), 0,98-1,05 (m, 1H); RMN C¹³ (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 174,9, 172,2,170,8, 170,3, 167,3, 130,6, 129,6, 790,6, 66,6, 60,6, 56,3, 47,2, 43,4, 38,9, 35,1, 34,9, 33,2, 32,7, 30,8, 16,6, 16,5. MS (ES⁺) 620,9 (100%, [M+Na]⁺). R_f (CH₂Cl₂/MeOH, 11:1) = 0,35.

40

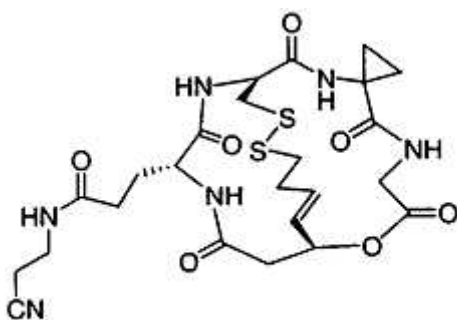
Compuesto **XIX**: 3-((E)-(1S,10S,21R)-7,7-ciclopropil-3,6,9,19,22-pentaoxo-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-en-21-il)-N-(2-metoxietil)-propion-amida

**XIX**

A una solución de compuesto **XVII** (26 mg, 0,05 mmol, 1 eq.) en MeCN (1 ml) a 0°C se agregaron PyBOP (28,0 mg, 0,05 mmol, 1,1 eq.) y N-etil-diisopropilamina (22 µl, 0,12 mmol, 2,5 eq.) bajo Ar(g). A continuación, se agregó, gota a gota, a la mezcla una solución de 2-metoxi-etilamina (4,7 µl, 0,05 mmol, 1,1 eq.) disuelta en CH₂Cl₂ (1 ml). Entonces, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró entonces al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de columna sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (1:0 -> 19:1) y, seguidamente, por cartucho SCX-3 con CH₂Cl₂/MeOH (1:0 -> 32:1) para dar el compuesto **XIX** como un sólido blanco (13,5 mg, 47%).

5
10
RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,46 (d, J=7,7 Hz, 1H), 5,86-5,96 (m, 1H), 5,66-5,78 (, 2H), 4,61 (ddd, J=10,8, 7,5, 3,6 Hz, 1H), 4,11-4,19 (m, 1H), 4,05 (dd, J=9,2, 5,1 Hz, 1H), 3,95-4,02 (m, 1H), 3,40 (d, J=4,7 Hz, 2H), 3,33-3,38 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,20 (dd, J=15,5, 10,7 Hz, 1H), 3,02 (d, J=3,7 Hz, 1H), 2,97 (dd, J=6,7, 4,9 Hz, 2H), 2,83 (dd, J=13,2, 6,8 Hz, 1H), 2,69 (d, J=13,0 Hz, 1H), 2,59-2,66 (m, 2H), 2,33-2,50 (m, 2H), 2,00-2,17 (m, 2H), 1,71 (ddd, J=10,2, 7,2, 4,5 Hz, 1H), 1,20-1,28 (m, 2H), 0,92-1,07 (m, 2H). MS (ES⁺) 608,9 (100%, [M+Na]⁺).

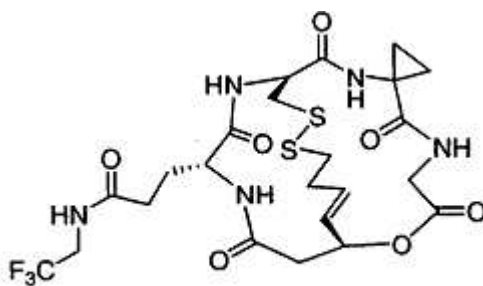
15
Compuesto **XX**: N-(2-ciano-etil)-3-((E)-(1S,10S,21R)-7,7-ciclopropil-3,6,9,19,22-pentaoxo-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-en-21-il)-propionamida

**XX**

A una solución de compuesto **XVII** (25 mg, 0,05 mmol, 1 eq.) en MeCN (1 ml) a 0°C se agregaron PyBOP (27 mg de 0,05 mmol, 1,1 eq.) y N-etil-diisopropilamina (21 µl, 0,12 mmol, 2,5 eq.) bajo Ar(g). A continuación a la mezcla se agregó, gota a gota, una solución de 3-aminopropanonitrilo (3,6 µl, 0,05 mmol, 1,1 eq.) disuelto en CH₂Cl₂ (1 ml). Entonces, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante la noche. Seguidamente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de columna sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (19:1) y, después, por cartucho SCX-3 con CH₂Cl₂/MeOH (1:0 -> 9:1) para dar el compuesto **XX** como un sólido blanco (8,0 mg, 29%).

20
25
RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃ + 10% MeOH) δ_H: 7,46 (d, J=7,2 Hz, 1H), 5,82-5,93 (m, 1H), 5,67-5,77 (m, 2H), 4,61 (ddd, J=10,8, 7,5, 3,7 Hz, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,04 (dd, J=8,4, 6,1 Hz, 1H), 3,95-4,02 (m, 1H), 3,36-3,44 (m, 2H), 3,21 (dd, J=15,5, 10,8 Hz, 1H), 2,94-3,04 (m, 3H), 2,83 (dd, J=13,2, 7,0 Hz, 1H), 2,59-2,69 (m, 3H), 2,55 (t, J=6,5 Hz, 2H), 2,40-2,49 (m, 1H), 2,29-2,38 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 2H), 1,66-1,75 (m, 1H), 1,20-1,27 (m, 2H), 0,92-1,07 (m, 2H). MS (ES⁺) 603,6 (100%, [M+Na]⁺).

30
Compuesto **XXI**: 3-((E)-(1S,10S,21R)-7,7-dimetil-3,6,9,19,22-pentaoxo-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-en-21-il)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-propionamida

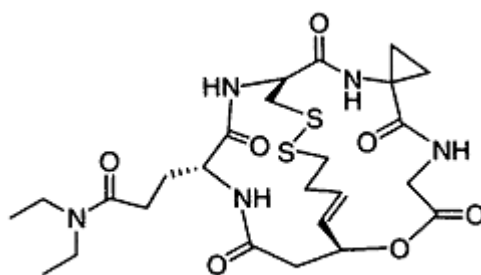


XXI

5 A una solución de compuesto **XVII** (26,7 mg, 0,05 mmol, 1 eq.) en MeCN (1 ml) a 0°C se agregaron PyBOP (29 mg, 0,05 mmol, 1,1 eq.) y N-etil-diisopropilamina (22 μ l, 0,12 mmol, 2,5 eq.) bajo Ar(g). A continuación, se agregó, gota a gota, a la mezcla una solución de 3,3,3-trifluoropropanamina (4,8 μ l, 0,05 mmol, 1,1 eq.) disuelta en CH₂Cl₂ (1 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar entonces a temperatura ambiente durante la noche. Seguidamente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de columna sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (19:1) y, después, por cartucho SCX-3 con CH₂Cl₂/MeOH (1:0 -> 19:1) para dar el compuesto **XXI** como un sólido blanco (6,6 mg, 22%).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ _H: 7,39 (d, J=7,0 Hz, 2H), 5,74-5,86 (m, 1H), 5,59-5,69 (m, 2H), 4,54 (td, J=7,0, 2,9 Hz, 1H), 4,02-4,10 (m, 1H), 3,97 (dd, J=5,8, 2,2 Hz, 1H), 3,86-3,94 (m, 1H), 3,63-3,79 (m, 2H), 3,14 (ddd, J=15,3, 10,9, 1,9 Hz, 1H), 2,97-3,04 (m, 1H), 2,85-2,96 (m, 3H), 2,70-2,79 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 3H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,24-2,35 (m, 1H), 1,95-2,08 (m, 2H), 1,56-1,65 (m, 1H), 1,22-1,30 (m, 1H), 1,12-1,19 (m, 2H), 0,85-0,96 (m, 2H). MS (ES⁺) 632,9 (100%, [M+Na]⁺).

Compuesto **XXII**: 3-((E)-(1S,10S,21R)-7,7-cicloporopil-3,6,9,19,22-pentaoxo-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-en-21-il)-N,N-dietil-propionamida

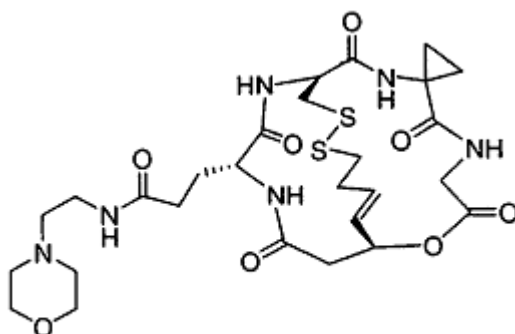


XXII

15 A una solución de compuesto **XVII** (25,8 mg, 0,05 mmol, 1 eq.) en MeCN (1 ml) a 0°C se agregaron PyBOP (28 mg, 0,05 mmol, 1,1 eq.) y N-etil-diisopropilamina (21 μ l, 0,12 mmol, 2,5 eq.) bajo Ar(g). A continuación, se agregó, gota a gota, a la mezcla una solución de dietilamina (5,3 μ l, 0,05 mmol, 1,1 eq.) disuelta en CH₂Cl₂ (1 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar entonces a temperatura ambiente durante la noche. Seguidamente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de columna sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (49:1 -> 24:1) para dar el compuesto **XXII** como un sólido blanco (13,1 mg, 46%).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ + 10% MeOH) δ _H: 7,58 (s, 1H), 7,44 (d, J=7,8 Hz, 1H), 5,84-5,94 (m, 1H), 5,70-5,79 (m, 2H), 4,63-4,71 (m, 1H), 4,15 (dd, J=18,4, 4,0 Hz, 1H), 4,08-4,11 (m, 1H), 4,04 (dd, J=18,5, 3,7 Hz, 1H), 3,57-3,69 (m, 3H), 3,19-3,43 (, 4H), 3,05-3,15 (m, 4H), 2,96-3,04 (m, 2H), 2,60-2,69 (m, 3H), 2,39-2,49 (m, 1H), 2,17-2,29 (dddd, J=13,8, 9,1, 9,1, 4,4 Hz, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,83 (ddd, J=6,4, 3,5, 3,3 Hz, 2H), 1,73 (ddd, J=10,2, 7,4, 4,6 Hz, 1H), 1,23-1,30 (m, 2H), 1,14 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,10 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,03-1,07 (m, 1H), 0,94-1,02 (m, 1H); MS (ES⁺) 607,0 (100%, [M+Na]⁺).

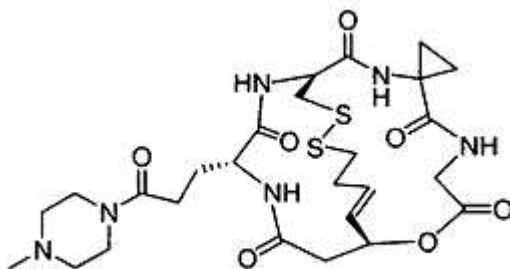
Compuesto **XXIII**: 3-((E)-(1S,10S,21R)-7,7-ciclopropil-3,6,9,19,22-pentaoxo-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-en-21-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-propionamida

**XXIII**

5 A una solución de compuesto **XVII** (20,7 mg, 0,04 mmol, 1 eq.) en MeCN (1 ml) a 0°C se agregaron PyBOP (22 mg, 0,04 mmol, 1,1 eq.) y N-etil-diisopropilamina (17 μ l, 0,10 mmol, 2,5 eq.) bajo Ar(g). A continuación, se agregó a la mezcla, gota a gota, una solución de 2-morfolinoetanamina (5,7 μ l, 0,04 mmol, 1,1 eq.) disuelta en CH₂Cl₂ (1 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar entonces a temperatura ambiente durante la noche. Seguidamente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de columna sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (12:1 -> 9:1) y, después, por cartucho SCX-3 con CH₂Cl₂/MeOH (1:0 -> 9:1) para dar el compuesto **XXIII** como un sólido blanco (8,5 mg, 34%).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ + 10% MeOH) δ _H: 7,52-7,57 (m, 1H), 7,40-7,47 (m, 1H), 6,88-6,94 (m, 1H), 5,82-5,92 (m, 1H), 5,59-5,76 (m, 3H), 5,54 (dd, J=15,8, 4,5 Hz, 1H), 4,59 (ddd, J=10,8, 7,6, 3,7 Hz, 1H), 4,39 (dd, J=10,5, 3,4 Hz, 1H), 4,10-4,18 (m, 2H), 4,00-4,07 (m, 1H), 3,91 (dd, J=5,7, 2,5 Hz, 2H), 3,64-3,67 (m, 4H), 2,79-2,87 (m, 2H), 2,56-2,68 (m, 6H), 2,44-2,50 (m, 4H), 2,23-2,29 (m, 3H), 1,91-1,99 (m, 1H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,48 (dd, J=10,4, 3,6 Hz, 1H), 1,42 (dd, J=9,8, 3,0 Hz, 1H), 1,18-1,25 (m, 2H), 0,98-1,04 (m, 1H), 0,91-0,95 (m, 1H). MS (ES⁺) 664,0 (100%, [M+Na]⁺).

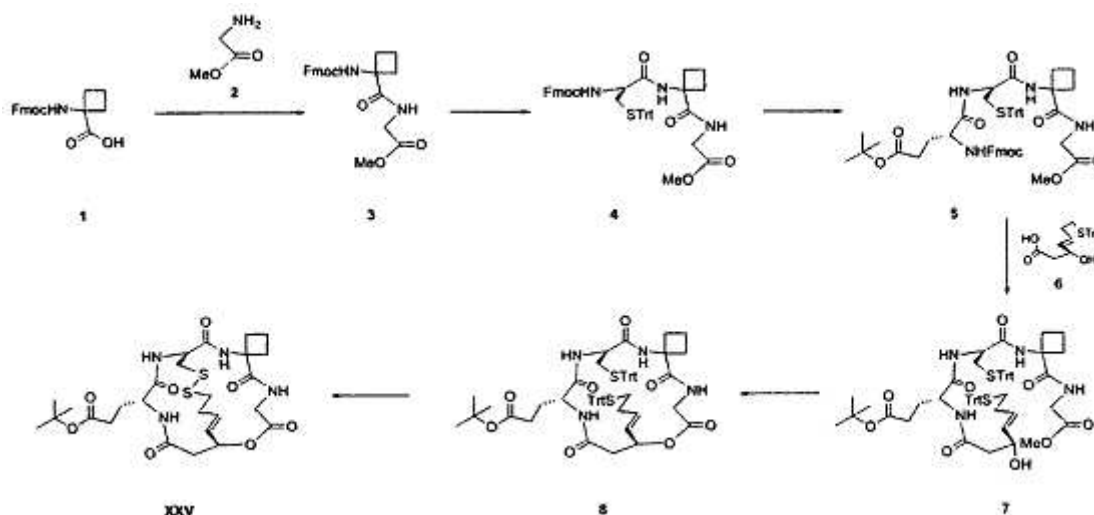
15 Compuesto **XXIV**: ((E)-(1S,10S,21R)-7,7-ciclopropil-21-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxopropil]-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentaona

**XXIV**

20 A una solución de compuesto **XVII** (27,6 mg, 0,05 mmol, 1 eq.) en MeCN (1 ml) a 0°C se agregaron PyBOP (30 mg, 0,05 mmol, 1,1 eq.) y N-etil-diisopropilamina (23 μ l, 0,13 mmol, 2,5 eq.) bajo Ar(g). A continuación, se agregó a la mezcla, gota a gota, una solución de N-metilpiperazina (6,0 μ l, 0,05 mmol, 1,1 eq.) disuelta en CH₂Cl₂ (1 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar entonces a temperatura ambiente durante la noche. Seguidamente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de columna sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (19:1 -> 9:1) y, después, por cartucho SCX-3 con CH₂Cl₂/MeOH (1:0 -> 0:1) y MeOH/H₂O/NH₃ (9:1:0,1) para dar el compuesto **XXIV** como un sólido blanco (15,0 mg, 47%).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ + 10% MeOH) δ _H: 8,90 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,89 (t, J=3,8 Hz, 1H), 5,71-5,82 (m, 1H), 5,59-5,67 (m, 2H), 4,49-4,58 (m, 1H), 4,07 (d, J=5,2 Hz, 1H), 3,95-4,00 (m, 1H), 3,85-3,93 (m, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,37-3,45 (m, 3H), 3,10 (dd, J=15,5, 10,9 Hz, 1H), 2,87-2,97 (m, 3H), 2,70-2,78 (m, 1H), 2,48-2,58 (m, 4H), 2,33-2,44 (m, 4H), 2,24 (s ancho, 3H), 2,03-2,13 (m, 1H), 1,94 (s, 1H), 1,56-1,64 (m, 1H), 1,19-1,17 (m, 1H), 0,87-0,98 (m, 3H). MS (ES⁺) 633,6 (100%, [M+Na]⁺).

Compuesto **XXV**: 3-((1S,10S,21R,E)-3,6,9,19,22-pentaoxo-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-espiro[biciclo[8.7.6]-tricos[16]eno-7,1'-ciclobutano]-21-il)propanoato de terc-butilo



(3): éster metílico de ácido ([1-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-ciclobutano-carbonil]-amino)-acético

5 Al ácido 1-(9H-fluoren-9-il-metoxi-carbonilamino)-ciclobutanocarboxílico, **1** (2,0 g, 5,93 mmol) y PyBOP (3,393 g, 6,52 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) a temperatura ambiente y bajo Ar(g) se agregó N,N-diisopropiletilamina (2,60 ml, 14,82 mmol). Después de 10 min se agregaron MeCN (150 ml) y HCl.GlyOMe, **2** (819 mg, 6,52 mmol). Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc (2:1 a 1:3) para dar **3** como un sólido blanco (2,373 g, 98%).

10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,78 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J=6,5$ Hz, 2H), 7,41 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 7,32 (td, $J=7,3$, 0,7 Hz, 2H), 7,01 (s ancho, 1H), 5,37 (s ancho, 1H), 4,49 (d, $J=5,8$ Hz, 2H), 4,17-4,27 (m, 1H), 4,02 (s ancho, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,69 (s ancho, 2H), 2,17 (s ancho, 2H), 1,98 (t, $J=6,6$ Hz, 2H). MS (ES^+): 431,8 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 840,1 (80%, $[\text{2M}+\text{Na}]^+$).

15 (4): éster metílico de ácido ([1-[(S)-2-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-3-tritilsulfanil-propionilamino]-ciclobutanocarboxil]-amino)-acético

20 A temperatura ambiente, se agregó Et_2NH (2 ml) a **3** (2,202 g, 5,39 mmol) en MeCN (18 ml) bajo Ar(g). Después de 1 h de agitación, se retiró el disolvente a presión reducida y, seguidamente, se disolvió nuevamente el residuo, se evaporó con MeCN (4 x 20 ml) y hexano (2 x 20 ml). El producto crudo se secó a alto vacío durante al menos 3 h. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (2,35 ml, 13,47 mmol) a Fmoc-D-Cys(Trt)OH (3,473 g, 5,93 mmol) y PyBOP (3,086 g, 5,93 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) a -10°C , bajo Ar(g). Después de agitar durante 10 min, la mezcla se transfirió a la amina cruda, se solubilizó en MeCN (150 ml) a -10°C bajo Ar(g). Se dejó calentar entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (80:20 y, luego, 40:60) para dar **4** como un sólido blanco (1,467 g, 36%).

25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,77 (dd, $J=7,5$, 3,5 Hz, 2H), 7,57 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 7,38-7,45 (m, 7H), 7,17-7,33 (m, 13H), 6,24 (s, 1H), 5,01 (d, $J=6,7$ Hz, 1H), 4,44 (dd, $J=10,7$, 6,9 Hz, 1H), 4,40 (dd, $J=10,7$, 6,5 Hz, 1H), 4,19 (t, $J=6,4$ Hz, 1H), 3,92 (dd, $J=18,4$, 5,9 Hz, 1H), 3,84 (dd, $J=18,3$, 6,1 Hz, 1H), 3,65-3,69 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,62-2,78 (m, 4H), 2,06-2,17 (m, 2H), 1,84-2,05 (m, 2H). MS (ES^+): 777,2 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

30 (5): éster terc-butílico de ácido (R)-4-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-4-[(S)-1-[1-(metoxicarbonilmetil-carbamoil)-ciclobutilcarbamoil]-2-tritilsulfanil-etilcarbamoil]-butírico

35 A temperatura ambiente, se agregó Et_2NH (2 ml) a **4** (1,467 g, 1,95 mmol) en MeCN (28 ml), bajo Ar(g). Después de 1 h de agitación, se retiró el disolvente a presión reducida, a continuación el residuo se disolvió nuevamente, se evaporó con MeCN (4 x 20 ml) y hexano (2 x 20 ml). El producto crudo se secó a alto vacío durante al menos 3 h antes de usarlo en la etapa siguiente. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,85 ml, 4,87 mmol) a Fmoc-D-Glu(tBu)=H (910 mg, 2,14 mmol) y PyBOP (1,114 g, 2,14 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a 0°C , bajo Ar(g). Después de agitar durante 10 min, la mezcla se transfirió a la amina cruda, se solubilizó en MeCN (100 ml) a 0°C bajo Ar(g). Se dejó

calentar entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (70:30 hasta 35:65) para dar **5** como un sólido blanco (1,485 g, 81%).

5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,77 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,54 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 7,37-7,44 (m, 8H), 7,10-7,34 (m, 13H), 6,68 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 4,33 (dd, $J=10,4, 7,7$ Hz, 1H), 4,24 (dd, $J=9,9, 7,2$ Hz, 1H), 4,08 (t, $J=6,9$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,02 (dd, $J=13,1, 5,8$ Hz, 1H), 2,74-2,84 (m, 1H), 2,63-2,73 (m, 2H), 2,52 (dd, $J=12,8, 5,0$ Hz, 2H), 2,37 (ddd, $J=17,1, 8,7, 4,1$ Hz, 2H), 2,18-2,31 (m, 2H), 1,83-2,03 (m, 4H), 1,49 (s, 9H). MS (ES^+): 961,8 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

(6): ácido (E)-(S)-3-hidroxi-7-tritilsulfanil-hept-4-enoico

10 A una solución de (S,E)-3-hidroxi-1-((R)-4-isopropil-2-tioxotiazolidin-3-il)-7-(trilitio)hept-4-en-1-ona (934 mg, 1,66 mmol, preparada según el procedimiento de Yurek-George, A. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 1030) se agregó, a 0°C, una solución de LiOH (196,1 mg, 8,19 mmol) en H_2O (10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h, tras lo cual se agregó HCl 1M hasta que el pH alcanzó 2. A continuación, se agregó EtOAc (30 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml), se combinaron las capas orgánicas, se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía instantánea de columna (eluyente 3:7-1:1-1:0 EtOAc/hexano) dio **6** como un sólido blanco (600 mg, 1,43 mmol, 86%).

15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,48-7,38 (m, 6H), 7,35-7,18 (m, 9H), 5,60 (m, 1H), 5,43 (m, 1H), 4,46 (q, $J=6,28$, 1H), 2,59-2,51 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,09 (q, $J=6,47$ Hz, 2H). MS (ES^+) 417 (100%, $[\text{M}-\text{H}]^+$). R_f 0,52 EtOAc + 2 gotas de AcOH; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} - 4,15$ (c 0,975, CH_2Cl_2).

20 (7): éster terc-butílico de ácido (R)-4-((E)-(S)-3-hidroxi-7-tritilsulfanil-hept-4-enoilamino)-4-((S)-1-[1-(metoxi-carbonilmetil-carbamoi)-ciclobutilcarbamoi]-2-tritilsulfanil-etilcarbamoi]-butírico

A temperatura ambiente, se agregó Et_2NH (3 ml) a **5** (1,480 g, 1,57 mmol) en MeCN (27 ml), bajo Ar(g). Después de 1 h de agitación, se retiró el disolvente a presión reducida, a continuación el residuo se disolvió nuevamente, se evaporó con MeCN (4 x 20 ml) y hexano (2 x 20 ml). El producto crudo se secó a alto vacío durante al menos 3 h antes de usarlo en la etapa siguiente. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,685 ml, 3,92 mmol) a una solución de **6** (724 mg, 1,73 mmol) y PyBOP (899 mg, 1,73 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a 0°C, bajo Ar(g). Después de agitar durante 10 min, la mezcla se transfirió a la amina cruda, lo que dio como resultado la desprotección de **5**, se disolvió en MeCN (100 ml) a 0°C bajo Ar(g) y, entonces, se dejó calentar entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de 18,5 h, la reacción finalizó y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (80:20 hasta 20:80) para dar **7** como un sólido blanco (1,322 g, 75%).

35 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,66 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,39-7,44 (m, 6H), 7,34-7,39 (m, 6H), 7,27-7,33 (m, 8H), 7,16-7,27 (m, 12H), 5,52 (dt, $J=15,2, 6,5$ Hz, 1H), 5,36 (dd, $J=15,4, 6,7$ Hz, 1H), 4,45 (sxt, $J=4,4$ Hz, 1H), 4,28-4,35 (m, 1H), 4,19 (dt, $J=7,6, 4,8$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,69-2,77 (m, 1H), 2,67 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 2,64 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 2,60 (dd, $J=8,4, 4,3$ Hz, 1H), 2,56 (dd, $J=9,2, 4,3$ Hz, 1H), 2,54 (t, $J=4,5$ Hz, 1H), 2,43 (dd, $J=7,9, 4,4$ Hz, 1H), 2,38 (dd, $J=7,4, 4,5$ Hz, 1H), 2,27-2,35 (m, 3H), 2,14-2,26 (m, 4H), 2,06-2,12 (m, 2H), 1,87-2,00 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). MS (ES): 1140,5 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

(8): éster terc-butílico de ácido 3-[(7R,10R,14R)-6,9,12,16,19-pentaoxo-14-((E)-4-tritilsulfanil-but-1-enil)-7-tritilsulfanilmetil-15-oxa-5,8,11,18-tetraaza-espiro[3.15]-nonadec-10-il]-propiónico

40 Se agregó LiOH (42 mg, 1,77 mmol) en agua (4 ml) a **7** (1,322 g, 1,18 mmol) en THF (16 ml) a 0°C. Después de agitar durante 1,5 h a 0°C, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 0,5M acuoso y, luego se agregaron salmuera (50 ml) y EtOAc (50 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 25 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y, a continuación, se concentraron a presión reducida. El producto crudo se secó a alto vacío antes de usarlo en la etapa siguiente. Se agregó, gota a gota, el ácido carboxílico crudo en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ (740 ml, 12:1 v/v) durante un periodo de 3 h a anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (487 mg, 1,42 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (346 mg, 2,83 mmol) en CH_2Cl_2 (300 ml) a temperatura ambiente bajo Ar(g). Después de 16 h, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{isopropanol}$ (100:4 y, luego, 100:8) para dar **8** como un sólido blanco (648 mg, 51%).

50 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,42 (dd, $J=16,0, 8,2$ Hz, 12H), 7,27-7,33 (m, 8H), 7,25-7,27 (m, 5H), 7,18-7,25 (m, 6H), 7,06 (t, $J=5,3$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,58-5,69 (m, 1H), 5,36-5,47 (m, 2H), 4,18 (dd, $J=17,0, 6,7$ Hz, 1H), 3,98-4,12 (m, 2H), 3,86 (dd, $J=17,3, 4,2$ Hz, 1, 3,34 (q, $J=7,8$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J=13,6, 8,3$ Hz, 1H), 2,82 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 2,78 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 2,54 (dd, $J=14,8, 4,1$ Hz, 1H), 2,47 (dd, $J=14,8, 6,1$ Hz, 1H), 2,37 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 2,34 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 2,17-2,30 m, 3H), 2,08 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 2,05 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 1,84-1,98 (m, 2H), 1,72-1,84 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). MS (ES): 1107,8 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

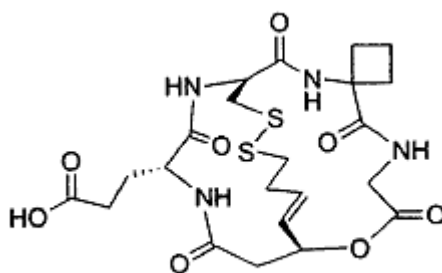
55

Compuesto **XXV**: éster terc-butílico de ácido 3-((E)-(1S,10S,21R)-7-ciclobutil-3,6,9,19,22-pentaoxo-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-en-21-il)-propiónico

5 El compuesto **8** (648 mg, 0,60 mmol) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (472 ml, 9:1 v/v) se agregó, gota a gota, durante un periodo de 30 min a I_2 (1,515 mg, 6,0 mmol) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (828 ml, 9:1 v/v) a temperatura ambiente bajo Ar(g) . Después de agitar durante 2 h, se agregaron $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso 0,1M (500 ml) y salmuera (150 ml). Se separaron las fases y, entonces, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (200 ml) y EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y, a continuación, se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (100:3) para dar el compuesto **XXV** como un sólido blanco (335 mg, 93%).

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,33 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 5,82-5,94 (m, 1H), 5,71-5,80 (m, 2H), 4,83 (ddd, $J=10,4, 7,9, 3,7$ Hz, 1H), 4,37 (dd, $J=18,1, 6,4$ Hz, 1H), 4,16 (m, $J=9,8, 4,3, 4,3$ Hz, 1H), 3,96 (dd, $J=18,1, 2,6$ Hz, 1H), 3,30 (dd, $J=15,6, 10,4$ Hz, 1H), 2,95-3,10 (m, 4H), 290 (dd, $J=13,1, 7,1$ Hz, 1H), 2,59-2,78 (m, 3H), 2,47-2,55 (m, 2H), 2,42 (ddd, $J=18,3, 9,5, 2,9$ Hz, 1H), 2,08-2,26 (m, 4H), 1,91-2,07 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 175,55, 172,53, 172,20, 169,62, 169,51, 168,07, 130,33, 130,26, 82,41, 69,31, 59,13, 57,24, 55,07, 42,98, 38,56, 38,21, 35,97, 32,80, 32,15, 32,08, 30,14, 28,02, 24,35 (3 C), 15,65. MS (ES): 621,4 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Compuesto **XXVI**: ácido 3-((E)-(1S,10S,21R)-7-ciclobutil-3,6,9,19,22-pentaoxo-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-en-21-il)-propiónico



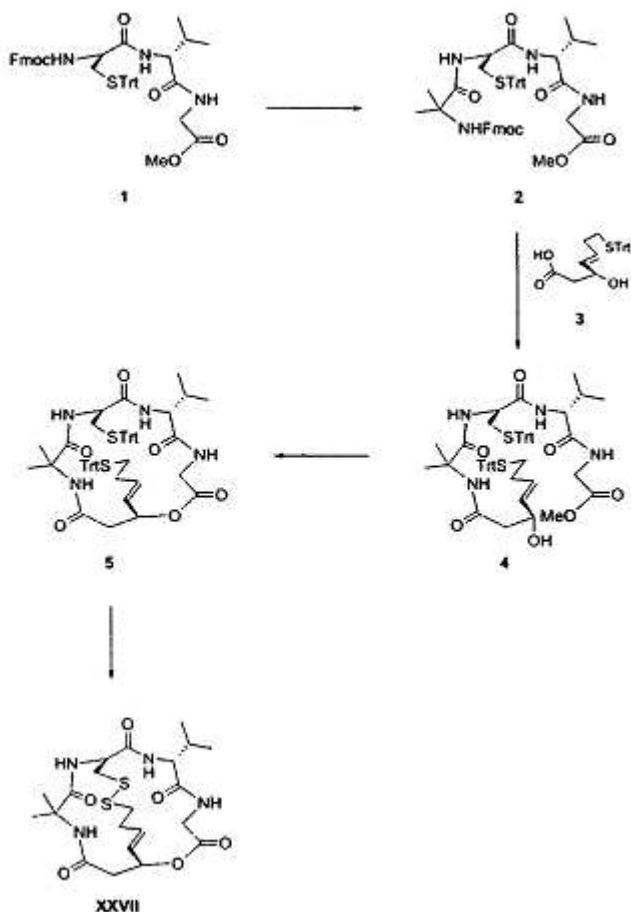
XXVI

20 Al compuesto **XXV** (273 mg, 0,416 mmol) se agregó Et_3SiH (0,37 ml, 2,3 mmol), seguido de ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h 15 min y, a continuación, se concentró a presión reducida. Se retiró el ácido trifluoroacético remanente por co-evaporación del producto crudo con tolueno (4 x 5 ml) a presión reducida. El residuo se purificó entonces por cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (100:5) para dar el compuesto **XXVI** como un sólido blanco (191 mg, 76%).

25 RMN ^1H (400 MHz, 9/1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ_{H} : 7,65 (s, 1H), 7,49 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 5,82-5,95 (m, 1H), 5,68-5,80 (m, 2H), 4,78 (ddd, $J=10,9, 7,6, 3,7$ Hz, 1H), 4,40 (dd, $J=18,0, 6,6$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J=8,7, 5,8$ Hz, 1H), 3,88 (dd, $J=17,9, 2,3$ Hz, 4H), 3,25 (dd, $J=15,6, 10,8$ Hz, 1H), 2,95-3,10 (m, 4H), 2,86 (dd, $J=13,2, 7,0$ Hz, 1H), 2,64-2,75 (m, 2H), 2,61 (dt, $J=17,6, 6,9$ Hz, 1H), 2,54 (dt, $J=17,4, 6,8$ Hz, 1H), 2,37-2,47 (m, 1H), 2,07-2,25 (m, 4H), 1,98 (quin, $J=8,5$ Hz, 2H). (100 MHz, 9/1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ_{C} : 175,93, 172,80, 172,71, 170,11, 169,59, 167,90, 130,27, 130,09, 69,74, 58,97, 56,03, 55,19, 42,69, 38,46, 36,76, 34,68, 32,02, 31,46, 30,82, 29,81, 24,55, 15,31.

30

Compuesto **XXVII**: (E)-(1S,7R,10S)-7-isopropil-21,21-dimetil-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentaona



(2): éster metílico de ácido ((R)-2-[(S)-2-[2-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-2-metil-propionilamino]-3-tritilsulfanil-propionilamino]-3-metil-butirilamino)-acético

Al éster metílico de ácido {(R)-2-[(S)-2-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-3-tritilsulfanil-propionilamino]-3-metil-butirilamino}-acético **1** (500 mg, 0,66 mmol, preparado según el documento WO 2006/129105) en MeCN (27 ml) se agregó Et₂NH (3 ml) a temperatura ambiente bajo Ar(g). Después de agitar durante 1 h, se retiró el disolvente a presión reducida y, entonces, el residuo se disolvió nuevamente, se evaporó con MeCN (4 x 20 ml) y hexano (2 x 20 ml). El producto crudo se secó a alto vacío durante al menos 3 h antes de usarlo en la etapa siguiente. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,29 ml, 1,65 mmol) a Fmoc-Me-Ala-OH (237 mg, 0,73 mmol) y PyBOP (378 mg, 0,73 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a 0°C bajo Ar(g). Después de agitar durante 10 min, la mezcla se transfirió a la amina cruda resultante de la desprotección de éster metílico del ácido {(R)-2-[(S)-2-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-3-tritilsulfanil-propionilamino]-3-metil-butirilamino}-acético **1** solubilizado en MeCN (30 ml) a 0°C bajo Ar(g). Entonces, se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc (50:50 y, luego, 20:80) para dar **2** como un sólido blanco (410 mg, 74%).

RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,69 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,00-7,58 (m, 23H), 6,77 (d, J=5,4 Hz, 1H), 4,46-4,60 (m, 1H), 4,30-4,35 (m, 1H), 4,24 (dd, J=9,7, 7,9 Hz, 1H), 3,98-4,18 (m, 3H), 3,73 (d, J=17,4 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,83-3,03 (m, 1H), 2,35-2,42 (m, 1H), 2,31 (dd, J=12,5, 4,1 Hz, 1H), 1,97 (d, J=1,8 Hz, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 0,97 (t, J=7,5 Hz, 6H). MS (ES): 883,7 (100%, [M+Na]⁺).

(3): ácido (E)-(S)-3-hidroxi-7-tritilsulfanil-hept-4-enoico

A una solución de (S,E)-3-hidroxi-1-((R)-4-isopropil-2-tioxotiazolidin-3-il)-7-(trilitio)hept-4-en-1-ona (934 mg, 1,66 mmol, preparada según el procedimiento de Yurek-George, A. et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 1030) en THF

5 (30 ml) a 0°C se agregó una solución de LiOH (196,1 mg, 8,19 mmol) en H₂O (10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h, tras lo cual se agregó HCl 1M hasta que el pH alcanzó el valor de 2. Se agregó entonces EtOAc (30 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía instantánea de columna (eluyente 3:7-1:1-1:0 de EtOAc/hexano) dio **3** como un sólido blanco (600 mg, 1,43 mmol, 86%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,48-7,38 (m, 6H), 7,35-7,18 (m, 9H), 5,60 (m, 1H), 5,43 (m, 1H), 4,46 (q, J=6,28, 1H), 2,59-2,51 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,09 (q, J=6,47 Hz, 2H). MS (ES⁺) 417 (100%, [M-H]⁺). R_f 0,52 EtOAc + 2 gotas de AcOH; [α]_D²⁷ - 4,15 (c 0,975, CH₂Cl₂).

10 (**4**): éster metílico de ácido ((R)-2-((S)-2-[2-((E)-(S)-3-hidroxi-7-tritilsulfanil-hept-4-enoilamino)-2-metil-propionilamino]-3-tritilsulfanil-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-acético

15 A **2** (410 mg, 0,49 mmol) en MeCN (36 ml) se agregó Et₂NH a temperatura ambiente bajo Ar(g). Después de agitar durante 1 h 15 min, se retiró el disolvente a presión reducida y, entonces, el residuo se disolvió nuevamente y se evaporó con MeCN (4 x 20 ml) y hexano (2 x 20 ml). El producto crudo se secó a alto vacío al menos durante 3 h antes de usarlo en la etapa siguiente. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,214 ml, 1,22 mmol) a una solución de **3** (226 mg, 0,54 mmol) y PyBOP (279 mg, 0,54 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) a 0°C bajo Ar(g). Después de agitar durante 10 min, la mezcla se transfirió a la amina cruda resultante de la desprotección de **2** disuelto en MeCN (40 ml) a 0°C bajo Ar(g) y, entonces, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc para dar **4** como un sólido blanco (257 mg, 51%).

20 RMN ¹H (400 MHz, 9/1 CDCl₃/CD₃OD) δ_H: 7,09-7,44 (m, 33H), 5,39 (dt, J=15,4, 5,9 Hz, 1H), 5,30 (dd, J=15,3, 5,9 Hz, 1H), 4,21-4,29 (m, 1H), 4,19 (d, J=6,0 Hz, 1H), 3,95-3,99 (m, 1H), 3,92 (d, J=17,6 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,69 (d, J=8,0 Hz, 1H), 2,66 (d, J=8,0 Hz, 1H), 2,48 (d, J=4,9 Hz, 1H), 2,45 (d, J=5,0 Hz, 1H), 2,33-2,42 (m, 2H), 2,29 (quin, J=6,7 Hz, 2H), 2,11-2,22 (m, 4H), 1,40 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 0,92 (d, J=1,4 Hz, 3H), 0,90 (d, J=1,5 Hz, 3H). MS (ES): 1042,0 (100%, [M+Na]⁺).

25 (**5**): (6R,9S,16R)-6-isopropil-12,12-dimetil-16-((E)-4-tritilsulfanil-but-1-enil)-9-tritil-sulfanilmetil-1-oxa-4,7,10,13-tetraaza-ciclohexadecano-2,5,8,11,14-pentaona

30 Se agregó LiOH (9 mg, 0,37 mmol) en agua (2 ml) a **4** (255 mg, 0,25 mmol) en THF (8 ml) a 0°C. Después de agitar durante 45 min 0°C, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl acuoso 0,5M y, entonces se agregaron salmuera (40 ml) y EtOAc (40 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron entonces a presión reducida. El producto crudo se secó a alto vacío antes de usarlo en la etapa siguiente. El ácido carboxílico crudo en CH₂Cl₂/THF (200 ml, 12:1 v/v) se agregó, gota a gota, durante un periodo de 3 h a anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (103 mg, 0,30 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (73 mg, 0,60 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a temperatura ambiente bajo Ar(g).

35 Después de 15 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/isopropanol (100:2,5 y, luego, 100:5) para dar **5** como un sólido blanco (117 mg, 47%).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,36-7,47 (m, 10H), 7,14-7,36 (m, 21H), 7,02 (d, J=10,0 Hz, 1H), 6,45 (d, J=4,6 Hz, 1H), 5,80-5,91 (m, 1H), 5,62 (dt, J=14,9, 6,7 Hz, 1H), 5,31-5,38 (m, 1H), 5,26 (ddd, J=10,7, 7,0, 3,9 Hz, 1H), 4,73 (dd, J=16,7, 10,0 Hz, 1H), 4,68 (dd, J=10,9, 3,8 Hz, 1H), 3,98-4,00 (m, 1H), 3,39 (dd, J=15,4, 1,3 Hz, 1H), 2,95 (dd, J=12,5, 7,3 Hz, 1H), 2,63-2,73 (m, 2H), 2,59 (dd, J=12,5, 4,3 Hz, 1H), 2,52 (dd, J=14,2, 3,9 Hz, 1H), 2,36 (dd, J=14,2, 10,9 Hz, 1H), 2,14-2,33 (m, 2H), 1,94-2,14 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 0,99 (t, J=8,0 Hz, 6H). MS (ES): 1009,8 (100%; [M+Na]⁺).

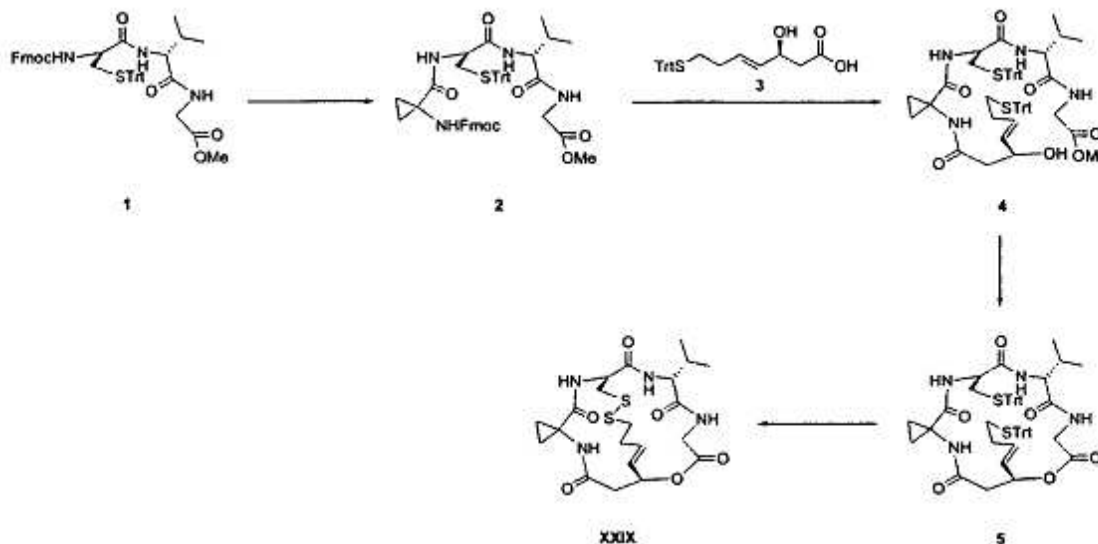
45 Compuesto **XXVII**: (E)-(1S,7R,10S)-7-isopropil-21,21-dimetil-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentaona

50 El compuesto **5** (115 mg, 0,117 mmol) en CH₂Cl₂/CH₃OH (80 ml, 9:1 v/v) se agregó, gota a gota, durante un periodo de 30 min a I₂ (295 mg, 1,16 mmol) en CH₂Cl₂/CH₃OH (170 ml, 9:1 v/v) a temperatura ambiente bajo Ar(g). Después de agitar durante 2 h, se agregaron Na₂S₂O₃ acuoso 0,1M (500 ml) y salmuera (150 ml). Se separaron las fases y, entonces, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 40 ml) y EtOAc (2 x 40 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y, a continuación, se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/CH₃OH (100:1 a 100:5) para dar el compuesto **XXVII** como un sólido blanco (41 mg, 70%).

55 RMN ¹H (400 MHz, 9/1 CDCl₃/CD₃OD) δ_H: 7,33 (d, J=7,7 Hz, 1H), 5,68-5,80 (m, 1H), 5,57-5,67 (m, 2H), 4,69 (ddd, J=10,0, 7,7, 4,0 Hz, 1H), 4,16 (d, J=17,4 Hz, 1H), 3,85 (d, J=17,3 Hz, 1H), 3,26 (dd, J=15,3, 10,0 Hz, 1H), 2,94-3,05 (m, 2H), 2,80-2,92 (m, 2H), 2,57-2,68 (m, 1H), 2,52-2,57 (m, 2H), 2,36-2,49 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 0,91 (t,

J=6,8 Hz, 6H). RMN C¹³ (100 MHz, 9/1 CDCl₃/CD₃OD) δ_c: 174,88, 172,31, 170,57, 169,71, 168,18, 129,05, 129,02, 69,67, 64,93, 57,12, 55,47, 42,04, 39,73, 37,42, 31,72, 26,95, 26,37, 22,66, 20,38, 20,00. MS(ES): 523,4 (100%, [M+Na]⁺), 1024,0 (70%, [2M+Na]⁺).

5 Compuesto **XXIX**: (E)-(1S,10S)-7-isopropil-21,21-ciclopropil-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentaona



(2): éster metílico de ácido [2-((S)-2-[[1-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-ciclopropanocarbonil]-amino]-3-tritilsulfanil-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-acético

10 A una solución de **1** (300 mg, 0,40 mmol, 1 eq.) en MeCN (8 ml) se agregaron, gota a gota y a temperatura ambiente, 0,8 ml de Et₂NH (10% v/v) bajo Ar(g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y, a continuación, el disolvente se retiró al vacío. El exceso de amina se co-evaporó con MeCN (3 x 5 ml) y, luego, con una mezcla 1:5 de CH₂Cl₂/hexano (10 ml). Se obtuvo un sólido blanco y el matraz se secó a alto vacío durante 2 h. A una solución de Fmoc-ácido de ciclopropilamina (141 mg, 0,44 mmol, 1,1 eq.) en MeCN (6 ml) a 0°C se agregaron PyBOP (227 mg, 0,44 mmol, 1,1 eq.) y N-etildisopropilamina (173 μl, 0,99 mmol, 2,5 eq.) bajo Ar(g). La amina cruda, disuelta en CH₂Cl₂ (6 ml), se agregó, gota a gota, a la mezcla. Se dejó entonces calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de columna sobre gel de sílice con hexano/EtOAc (1:3 -> 0:1) para dar **2** como un sólido blanco (344 mg, 98%).

20 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃ + 10% MeOD) δ_H: 7,70 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,44-7,51 (m, 1H), 7,42 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 8H), 7,12-7,18 (m, 7H), 7,05-7,10 (m, 3H), 4,32 (dd, J=10,5, 6,8 Hz, 1H), 4,14-4,22 (m, 2H), 3,99-4,05 (m, 1H), 3,83-3,93 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,66-2,80 (m, 1H), 2,37-2,49 (m, 1H), 2,18-2,31 (m, 1H), 1,38-1,49 (m, 2H), 1,22-1,28 (m, 1H), 1,03-1,12 (m, 1H), 0,87-0,97 (m, 6H). MS (ES⁺) 862,1 (100%, [M+Na]⁺).

(4): éster metílico de ácido [2-((S)-2-[[1-((E)-(S)-3-hidroxi-7-tritilsulfanil-hept-4-enoilamino)-ciclopropanocarbonil]-amino]-3-tritilsulfanil-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-acético

25 A una solución de **2** (344 mg, 0,41 mmol, 1 eq.) en MeCN (9 ml) se agregó, gota a gota, Et₂NH (0,9 ml, 10% v/v) a temperatura ambiente bajo Ar(g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y, a continuación, el disolvente se retiró al vacío. El exceso de amina se co-evaporó con MeCN (3 x 5 ml) y, luego, con una mezcla 1:5 de CH₂Cl₂/hexano (10 ml). Se obtuvo un sólido blanco y el matraz se secó en la bomba de alto vacío durante 2 h. A una solución de α-hidroxiácido **3** (189 mg, 0,45 mmol, 1,1 eq.) en MeCN (8 ml) a 0°C se agregaron PyBOP (235 mg, 0,45 mmol, 1,1 eq.) y N-etildisopropilamina (179 μl, 1,02 mmol, 2,5 eq.) bajo Ar(g). La amina cruda, disuelta en CH₂Cl₂ (8 ml), se agregó, gota a gota, a la mezcla. Se dejó entonces calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de columna sobre gel de sílice con hexano/EtOAc (1:4) para dar **4** como un sólido blanco (171 mg, 41%).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + 10\% \text{ MeOD}$) δ_{H} : 7,31-7,38 (m, 8H), 7,28-7,30 (m, 3H), 7,06-7,25 (m, 22H), 5,36-5,45 (m, 1H), 5,32 (dd, $J=15,6, 6,1$ Hz, 1H), 4,26-4,33 (m, 1H), 4,03-4,13 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,55 (dd, $J=12,7, 7,9$ Hz, 1H), 2,46 (dd, $J=12,4, 6,1$ Hz, 1H), 2,07-2,26 (m, 6H), 1,96-2,06 (m, 3H), 1,49-1,57 (m, 1H), 1,25-1,33 (m, 1H), 0,92-1,00 (m, 1H), 0,88 (dd, $J=6,8, 2,8$ Hz, 6H), 0,75-0,80 (m, 1H). MS (ES^+) 1039,8 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

5 (5): (7S,16S)-13-isopropil-7-((E)-4-tritilsulfanil-but-1-enil)-16-tritilsulfanilmetil-8-oxa-4,11,14,17-tetraaza-espiro[2.15]octadecano-5,9,12,15,18-pentaona

A una solución de **4** (171 mg, 0,17 mmol, 1 eq.) en THF (6 ml) a 0°C se agregó, gota a gota, una solución de LiOH (6,0 mg, 0,25 mmol, 1,5 eq.) en H_2O (2 ml). La mezcla se agitó durante 2 h, se extinguió entonces con HCl 1N (2 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa resultante se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 15 ml) y CH_2Cl_2 (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y el disolvente se retiró al vacío. A continuación, el ácido carboxílico resultante se secó a alto vacío durante 2 h. A una solución de MNBA (69 mg, 0,21 mmol, 1,2 eq.) y DMAP (49,3 mg, 0,40 mmol, 2,4 eq.) en CH_2Cl_2 (150 ml) se agregó, gota a gota, una solución del ácido carboxílico crudo en CH_2Cl_2 (60 ml) y THF (10 ml) durante 3 h. Entonces, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de columna sobre gel de sílice con hexano/EtOAc (2:3) para dar **5** como un sólido blanco (83 mg, 50%).

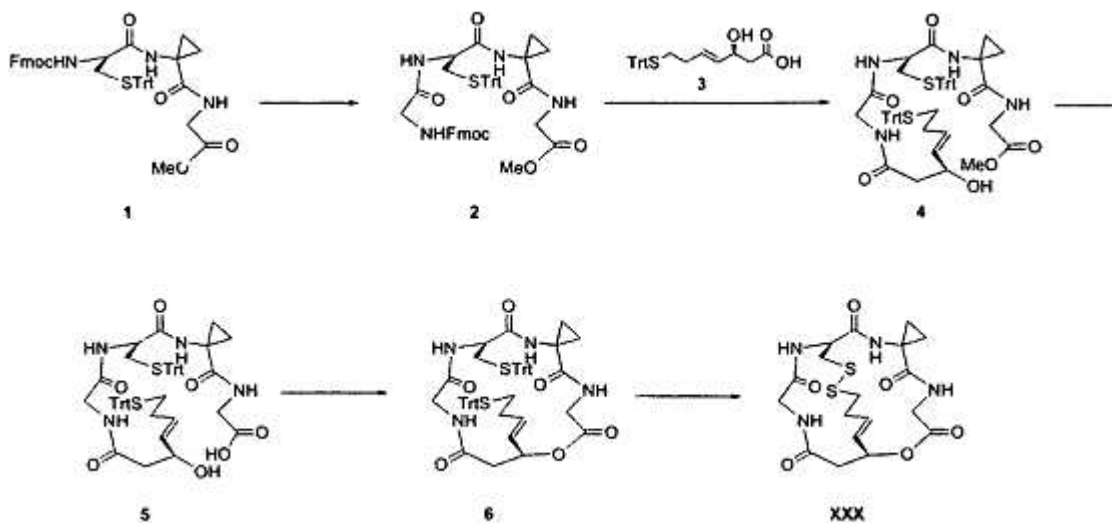
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,36-7,45 (m, 13H), 7,27-7,35 (m, 15H), 7,18-7,27 (m, 8H), 5,54-5,64 (m, 1H), 5,49 (dd, $J=15,5, 7,2$ Hz, 1H), 5,28-5,36 (m, 1H), 4,65 (dd, $J=17,2, 9,6$ Hz, 1H), 4,55 (dd, $J=9,6, 3,8$ Hz, 1H), 3,87-3,96 (m, 1H), 3,43-3,53 (m, 1H), 2,93 (dd, $J=12,7, 7,2$ Hz, 1H), 2,61-2,70 (m, 1H), 2,58 (dd, $J=14,9, 4,7$ Hz, 1H), 2,51 (dd, $J=12,6, 4,5$ Hz, 1H), 2,44 (dd, $J=14,7, 8,5$ Hz, 1H), 2,14-2,22 (m, 2H), 1,94-2,11 (m, 2H), 1,04-1,14 (m, 1H), 0,92-1,03 (m, 9H). MS (ES^+) 1008,2 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Compuesto **XXIX**: (E)-(1S,10S)-7-isopropil-21,21-ciclopropil-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentaona

A una solución de **12** (216 mg, 0,85 mmol, 1 eq.) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (200 ml, 9:1) se agregó, gota a gota, una solución de **5** (84 mg, 0,085 mmol, 1 eq.) durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con una solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0,1M, 200 ml) y salmuera (10 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa resultante se extrajo adicionalmente con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml) y EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (19:1 \rightarrow 9:1) dio el compuesto **XXIX** (34,0 mg, 0,07 mmol, 76%) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,11 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,57-6,70 (m, 1H), 6,03-6,16 (m, 1H), 5,65-5,85 (m, 2H), 5,01 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J=17,6, 4,8$ Hz, 1H), 4,07 (dd, $J=17,6, 5,8$ Hz, 1H), 3,61 (dd, $J=13,7, 8,8$ Hz, 1H), 3,26 (dd, $J=10,0, 6,7$ Hz, 1H), 2,93-3,03 (m, 1H), 2,77-2,91 (m, 5H), 2,67-2,75 (m, 2H), 2,57 (d, $J=13,4$ Hz, 1H), 1,35-1,44 (m, 1H), 1,14-1,22 (m, 1H), 0,89-1,00 (m, 8H). MS (ES^+) 521,3 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Compuesto **XXX**: (E)-(1S,10S)-7,7-ciclopropil-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentaona



(2): éster metílico de ácido {[1-((S)-2-formilamino-3-tritilsulfanil-propionilamino)-ciclopropanocarbonil]-amino}-acético; combinado con éster 9H-fluoren-9-il-metílico de ácido etil-carbámico

5 A una solución de **1** (310,5 mg, 0,420 mmol) en MeCN/CH₂Cl₂ (10 ml/19 ml) se agregó, bajo Ar(g), dietilamina (2,9 ml, 10% v/v), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h 50 min. El disolvente se retiró al vacío, la mezcla cruda se trató con MeCN (3 x 20 ml) y se retiró el disolvente a presión reducida. Entonces, se secó la amina cruda a alto vacío durante 1 h. Seguidamente, a una solución de PyBOP (234,9 mg, 0,451 mmol) y Fmoc-Gly-OH (133,86 mg, 0,450 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agregó diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,44 mmol) bajo Ar(g), con agitación durante 3 min. Se agregó una solución de la amina desprotegida resultante de **1** en MeCN (20 ml) y la
10 mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se retiró entonces al vacío. La purificación por cromatografía instantánea de columna sobre sílice (eluyente 1:99-3:97-5:95 MeOH/CH₂Cl₂) dio un sólido blanco. El material se lavó con HCl 1M (acuoso), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar **2** (228,6 mg, 0,289 mmol, 68%) como un sólido blanco.

15 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,76 (d, J=7,53 Hz, 2H), 7,55 (t, J=6,78 Hz, 2H), 7,43-7,35 (m, 7H), 7,33-7,24 (m, 9H), 7,24-7,18 (m, 3H), 6,96 (s ancho, 1H), 6,50 (d, J=6,27 Hz, 1H), 5,70 (s ancho, 1H), 4,37 (dd, J=6,90, 1,63 Hz, 2H), 4,17 (t, J=6,84 Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,86-3,73 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,63 (dd, J=13,11, 5,84 Hz, 1H), 1,54 (q, J=3,97 Hz, 2H), 1,27 (s, 2H), 1,00 (d, J=2,51 Hz, 2H). MS (ES⁺) 820,2 (100%, [M+Na]⁺). R_f 0,35 MeOH/CH₂Cl₂ (5:95).

20 (4): éster metílico de ácido [(1-((S)-2-[2-((E)-(S)-3-hidroxi-7-tritilsulfanil-hept-4-enoilamino)-acetilamino]-3-tritilsulfanil-propionilamino)-ciclopropanocarbonil)-amino]-acético

A una solución de **2** (228,6 mg, 0,287 mmol) en MeCN (20 ml) bajo Ar(g) se agregó dietilamina (2,0 ml, 10% v/v) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío, la mezcla cruda se trató con MeCN (3 x 20 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida. A continuación, la amina cruda se secó a alto vacío. Entonces, a una solución de PyBOP (150,37 mg, 0,289 mmol) y el ácido **3** quiral (121,49 mg, 0,290 mmol) en
25 CH₂Cl₂ (15 ml) se agregó diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,03 mmol) bajo Ar(g). Se agregó una solución de la amina desprotegida resultante de **2** en MeCN (15 ml) y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Entonces, se retiró el disolvente al vacío y el sólido formado se purificó por cromatografía instantánea de columna sobre sílice (eluyente 1:99-3:97-5:95 MeOH/CH₂Cl₂) para dar **4** (157,3 mg, 0,161 mmol, 56%) como un sólido blanco.

30 RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,45-7,32 (m, 11H), 7,39-7,16 (m, 20H), 7,11 (d, J=7,44 Hz, 1H), 6,94 (t, J=5,27 Hz, 1H), 5,52 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,98-3,52 (m, 7H), 2,78 (dd, J=12,57, 6,73 Hz, 1H), 2,57 (dd, J=12,53, 5,27 Hz, 1H), 2,45-2,15 (m, 4H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,43-1,35 (m, 2H), 1,09-0,94 (m, 2H). MS (ES⁺) 998,2 (100%, [M+Na]⁺). R_f 0,26 MeOH/CH₂Cl₂ (5:95).

(5): ácido [(1-((S)-2-[2-((E)-(S)-3-hidroxi-7-tritilsulfanil-hept-4-enoilamino)-acetilamino]-3-tritilsulfanil-propionilamino)-ciclopropanocarbonil)-amino]-acético

35 A **4** (157,3 mg, 0,154 mmol) en THF (2,45 ml) a 0°C se agregó, gota a gota, LiOH (9,19 mg, 0,384 mmol) en agua (0,65 ml) y la reacción se agitó durante 55 min. A continuación, se extinguió la mezcla de reacción con HCl 1M (acuoso) (10 ml) y se diluyó con agua (10 ml). Se agregó EtOAc (30 ml), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera saturada (20 ml), se separaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar **5** (153 mg, 0,154 mmol, 100%) como un sólido
40 blanco, que se usó sin purificación adicional [MS(ES⁺) 959,2 (100%, [M-H]⁻)].

(6): (6S,13S)-13-((E)-4-tritilsulfanil-but-1-enil)-6-tritilsulfanilmetil-14-oxa-4,7,10,17-tetraaza-espiro[2.15]octadecano-5,8,11,15,18-pentaona

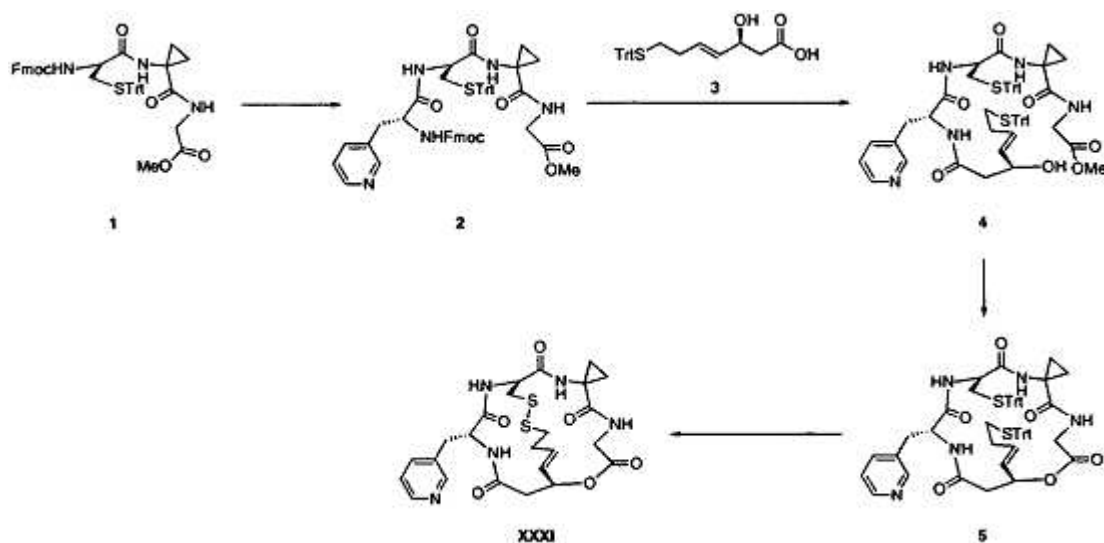
45 A una solución de MNBA (65,48 mg, 0,190 mmol) y DMAP (46,24 mg, 0,378 mmol) en CH₂Cl₂ (38 ml) se agregó, gota a gota, una solución del ácido **5** (153 mg, 0,159 mmol) en CH₂Cl₂ (148 ml) durante 3 h 55 min, y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un sólido de color naranja/amarillo. La purificación por cromatografía de columna sobre sílice (eluyente 1:99-2:98 MeOH/CH₂Cl₂) dio **6** (68,2 mg, 0,0723 mmol, 45%) como un sólido naranja/amarillo.

50 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,55 (s ancho, 1H), 7,49 (d, J=7,40 Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 12H), 7,32-7,17 (m, 18H), 7,02 (s ancho, 1H), 5,57 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 5,36 (dd, J=15,50, 6,34 Hz, 1H), 4,08 (s ancho, 1H), 3,87 (d, J=13,68 Hz, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,46 (dd, J=15,75, 3,70 Hz, 1H), 2,81 (dd, J=12,80, 7,03 Hz, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,53 (d, J=2,89 Hz, 1H), 2,49-2,40 (m, 2H), 2,19 (t, J=7,09 Hz, 2H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,87 (s ancho, 1H), 1,55 (s ancho, 2H), 1,08-0,97 (m, 2H). MS (ES⁺) 966,1 (100%, [M+Na]⁺). R_f 0,27 (MeOH/CH₂Cl₂ (5:95)).

Compuesto **XXX**: (E)-(1S,10S)-7,7-ciclopropil-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentaona

5 A una solución de yodo (188,95 mg, 0,744 mmol) en CH₂Cl₂/MeOH (9:1) (248 ml) se agregó, gota a gota, una solución de **6** (68,2 mg, 0,0723 mmol) en CH₂Cl₂/MeOH (9:1) (122,5 ml) durante 30 min. Entonces, la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min, tiempo tras el cual se agregó tiosulfato sódico saturado (10 ml) y, después, agua (30 ml). Se separaron las capas y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y, luego, con CH₂Cl₂ (100 ml), y se secó (MgSO₄). Entonces, se retiró el disolvente al vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía instantánea de columna sobre sílice (eluyente 5:95-7:93 MeOH/CH₂Cl₂) para dar el compuesto **XXX** (17,6 mg, 0,0386 mmol, 53%) como un sólido blanco: *R_f* 0,48 CH₂Cl₂/MeOH (9:1); RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃ + 10% MeOD) δ_H: 8,45 (s ancho, 1H), 7,60 (s ancho, 1H), 7,32 (d, J=7,65 Hz, 1H), 6,93 (s ancho, 1H), 5,97 (m, 1H), 5,80-5,68 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,11-3,94 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 2H), 2,90-2,74 (m, 2H), 2,66 (s ancho, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,29-1,16 (m, 2H), 1,09-0,96 (m, 2H). MS (ES⁺) 479,8 (100%, [M+Na]⁺).

Compuesto **XXXI**: (E)-(1S,10S,21R)-7,7-ciclopropil-21-piridin-3-il-metil-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentaona



(2): éster metílico de ácido (2-((S)-2-[(R)-2-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-3-piridin-3-il-propionilamino]-3-tritilsulfanil-propionilamino)-2-metil-propionilamino)-acético

15 A una solución de **1** (300 mg, 0,40 mmol, 1 eq.) en MeCN (8 ml) se agregó, gota a gota, Et₂NH (0,8 ml, 10% v/v) a temperatura ambiente bajo Ar(g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y, entonces, el disolvente se retiró al vacío. El exceso de amina se co-evaporó con MeCN (3 x 5 ml) y, luego, con una mezcla 1:5 de CH₂Cl₂/hexano (10 ml). Se obtuvo un sólido blanco y el matraz se secó a alto vacío durante 2 h. A una solución de Fmoc-D-3-piridin-alanina (173 mg, 0,45 mmol, 1,1 eq.) en MeCN (7 ml) a 0°C se agregaron PyBOP (232 mg, 0,45 mmol, 1,1 eq.) y N-etildisopropilamina (176 µl, 1,01 mmol, 2,5 eq.) bajo Ar. La amina cruda, disuelta en CH₂Cl₂ (6 ml), se agregó gota a gota a la mezcla. Seguidamente, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, se concentró la mezcla al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de columna sobre gel de sílice, usando EtOAc/MeOH (1:0 -> 19:1) como eluyente para dar **2** como un aceite amarillo (316 mg, 88%).

25 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃ + 10% MeOD) δ_H: 8,32 (d, J=4,8 Hz, 2H), 7,74-7,79 (m, 1H), 7,70 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,55 (t, J=5,5 Hz, 2H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,33 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,12-7,29 (m, 18H), 4,17-4,36 (m, 3H), 4,07 (t, J=6,8 Hz, 1H), 3,67-3,72 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,98-3,09 (m, 1H), 2,76-2,92 (m, 1H), 2,41-2,59 (m, 2H), 1,41-1,53 (m, 2H), 0,87-1,05 (m, 2H). MS (ES⁺) 910,7 (100%, [M+Na]⁺).

30 (4): éster metílico de ácido (2-((S)-2-[(R)-2-((E)-(S)-3-hidroxi-7-tritilsulfanil-hept-4-enoilamino)-3-piridin-3-il-propionilamino]-3-tritilsulfanil-propionilamino)-2-metil-propionilamino)-acético

35 A una solución de **2** (316 mg, 0,36 mmol, 1 eq.) en MeCN (8 ml) se agregó, gota a gota, Et₂NH (10% v/v) a temperatura ambiente bajo Ar(g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y, entonces, el disolvente se retiró al vacío. El exceso de amina se co-evaporó con MeCN (3 x 5 ml) y, luego, con una mezcla 1:5 de CH₂Cl₂/hexano (5 ml). Se obtuvo un sólido blanco y el matraz se secó a alto vacío durante 2 h. A una solución de β-hidroxiácido **3** (157 mg, 0,37 mmol, 1,1 eq.) en MeCN (6 ml) a 0°C se agregaron PyBOP (204 mg, 0,37 mmol, 1,1 eq.) y N-etildisopropilamina (155 µl, 0,89 mmol, 2,5 eq.) bajo Ar(g). La amina cruda, disuelta en CH₂Cl₂ (6 ml), se agregó gota a gota a la mezcla. Seguidamente, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, se concentró la mezcla al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por

cromatografía de columna sobre gel de sílice, con CH₂Cl₂/MeOH (49:1 -> 13:1) para dar **4** como un sólido blanco (375 mg, 95%).

5 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,42-8,49 (m, 2H), 7,67 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,38-7,43 (m, 7H), 7,33-7,37 (m, 5H), 7,27-7,31 (m, 8H), 7,25-7,27 (m, 4H), 7,18-7,24 (m, 7H), 7,07 (s, 1H), 6,67 (d, J=6,8 Hz, 1H), 5,45 (dt, J=15,4, 6,6 Hz, 1H), 5,34 (d, J=6,2 Hz, 1H), 4,52-4,60 (m, 1H), 4,29-4,37 (m, 1H), 4,01 (dd, J=17,9, 6,4 Hz, 1H), 3,85-3,92 (m, 1H), 3,66-3,76 (m, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,18-3,23 (m, 1H), 3,00 (dd, J=14,6, 8,9 Hz, 1H), 2,70 (dd, J=12,9, 7,5 Hz, 1H), 2,63 (dd, J=12,9, 5,6 Hz, 1H), 2,26-2,32 (m, 1H), 2,16-2,26 (m, 3H), 2,00-2,06 (m, 3H), 1,53-1,58 (m, 1H), 1,48-1,52 (m, 1H), 0,92-1,10 (m, 2H). MS (ES⁺) 1089,4 (100%, [M+Na]⁺).

10 (**5**): (9S,12R,16S)-6,6-ciclopropil-12-piridin-3-il-metil-16-((E)-4-tritilsulfanil-but-1-enil)-9-tritilsulfanilmetil-1-oxa-4,7,10,13-tetraaza-ciclohexadecano-2,5,8,11,14-pentaona

15 A una solución de **4** (375 mg, 0,35 mmol, 1 eq.) en THF (15 ml) a 0°C se agregó, gota a gota, una solución de LiOH (12,3 mg, 0,51 mmol, 1,5 eq.) en H₂O (3 ml). La mezcla se agitó durante 2 h y, a continuación, se extinguió con HCl 1N (4 ml) y salmuera (10 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa resultante se extrajo, adicionalmente, con EtOAc (2 x 15 ml) y CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. Entonces, el ácido carboxílico resultante se secó a alto vacío durante 2 h. A una solución de MNBA (141 mg, 0,41 mmol, 1,2 eq.) y DMAP (100,2 mg, 0,82 mmol, 2,4 eq.) en CH₂Cl₂ (350 ml) se agregó, gota a gota, una solución del ácido carboxílico crudo en CH₂Cl₂ (150 ml) y THF (20 ml) durante 3 h. Seguidamente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó, adicionalmente, por cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (24:1) para dar **5** como un sólido blanco (357 mg, 96%).

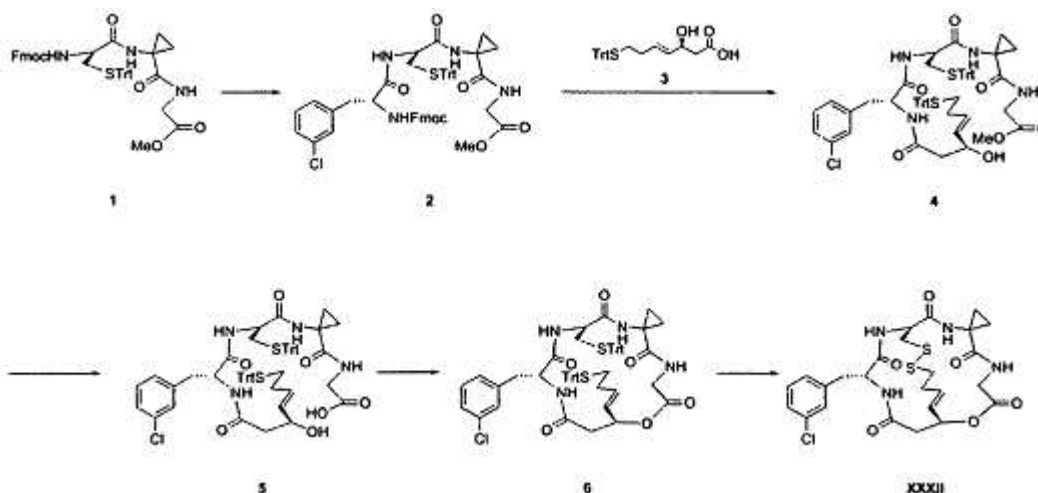
25 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,39-8,46 (m, 2H), 8,06 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,31-7,43 (m, 15H), 7,13-7,26 (m, 17H), 6,79 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,71-6,77 (m, 1H), 5,41-5,57 (m, 2H), 5,30 (dd, J=15,6, 6,6 Hz, 1H), 4,65-4,75 (m, 1H), 4,20 (dd, J=16,4, 7,4 Hz, 1H), 3,72 (dd, J=16,8, 3,9 Hz, 1H), 2,88 (dd, J=14,2, 9,0 Hz, 1H), 2,72-2,83 (m, 1H), 2,42-2,52 (m, 1H), 2,32-2,40 (m, 1H), 2,13-2,19 (m, 3H), 1,96-2,03 (m, 5H), 1,39-1,52 (m, 3H), 1,01-1,10 (m, 1H). MS (ES⁺) 1057,4 (100%, [M*Na]⁺).

Compuesto **XXXI**: (E)-(1S,10S,21R)-7,7-ciclopropil-21-piridin-3-il-metil-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentaona

30 A una solución de I₂ (877 mg, 3,46 mmol, 10 eq.) en CH₂Cl₂:MeOH (1,0 L, 9:1) se agregó, gota a gota, una solución de **5** (357 mg, 0,35 mmol, 1 eq.) durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con una solución de Na₂S₂O₃ (0,1M, 300 ml) y salmuera (10 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa resultante se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml) y EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (16:1 -> 12:1) dio el compuesto **XXXI** (45,0 mg, 24%) como un sólido blanco.

35 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃ + 10% MeOD) δ_H: 8,40 (s ancho, 2H), 7,66 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,31 (dd, J=7,7, 5,0 Hz, 1H), 6,89-6,95 (m, 1H), 5,82-5,92 (m, 1H), 5,70 (d, J=16,5 Hz, 1H), 5,63-5,68 (m, 1H), 4,63 (ddd, J=11,2, 7,5, 3,9 Hz, 1H), 4,52 (dd, J=9,7, 4,9 Hz, 1H), 4,24 (dd, J=18,5, 5,9 Hz, 1H), 3,92 (dd, J=18,5, 2,6 Hz, 1H), 3,19-3,31 (m, 2H), 2,94-3,09 (m, 3H), 2,80-2,92 (m, 2H), 2,59-2,71 (m, 3H), 1,71-1,78 (m, 1H), 1,21-1,27 (m, 2H), 0,94-1,03 (m, 2H). MS (ES⁺) 570,6 (100%, [M+Na]⁺).

Compuesto **XXXII**: (E)-(1S,10S,21R)-21-(3-clorobencil)-7,7-ciclopropil-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentaona



5 (2): éster metílico de ácido [(1-((S)-2-[(R)-3-(3-clorofenil)-2-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-propionilamino]-3-tritilsulfanil-propionilamino)-ciclopropano-carbonil)-amino]-acético

A una solución de **1** (299,75 mg, 0,405 mmol) en MeCN/CH₂Cl₂ (10 ml/20 ml) bajo Ar(g) se agregó dietilamina (2,5 ml, 8,3% v/v) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h 20 min. El disolvente se retiró al vacío, se trató con MeCN (3 x 25 ml) y, entonces, el disolvente se retiró a presión reducida. A continuación, la amina cruda se secó a alto vacío durante 2 h. Seguidamente, a una solución de PyBOP (222,4 mg, 0,427 mmol) y Fmoc-D-3-cloroPhe-OH (179,94 mg, 0,425 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se agregó diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,26 mmol) bajo Ar(g) con agitación durante 2 min a 0°C. Se agregó una solución de la amina desprotegida resultante de **1** en MeCN (15 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Entonces, se llevó a cabo la purificación por cromatografía instantánea de columna sobre sílice (eluyente 4:6-6:4-7:3 EtOAc/hexano), que dio **2** (201,6 mg, 0,219 mmol, 54%) como un sólido blanco.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,74 (d, J=7,40 Hz, 2H), 7,48 (d, J=7,53 Hz, 2H), 7,41-7,11 (m, 23H), 7,04 (s ancho, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,30-4,22 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,79 (s ancho, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,02 (s ancho, 1H), 2,88 (s ancho, 1H), 2,61 (s ancho, 2H), 1,51 (s ancho, 2H), 0,95 (s ancho, 2H). MS (ES⁺) 943,0 (100%, [M+Na]⁺). R_f 0,35 CH₂Cl₂/MeOH (95:5).

20 (4): éster metílico de ácido [(1-((S)-2-[(R)-3-(3-clorofenil)-2-((E)-S)-3-hidroxi-7-tritilsulfanil-hept-4-enoilamino)-propionilamino]-3-tritilsulfanil-propionilamino)-ciclopropanocarbonil)-amino]-acético

A una solución de **2** (200 mg, 0,217 mmol) en MeCN/CH₂Cl₂ (10 ml/5 ml) bajo Ar(g) se agregó dietilamina (1,0 ml, 7% v/v), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h 30 min. El disolvente se retiró al vacío, se trató con MeCN (4 x 20 ml) y, a continuación, el disolvente se retiró a presión reducida. La amina cruda se secó a alto vacío. A una solución de PyBOP (121,7 mg, 0,234 mmol) y el ácido quiral **3** (105,4 mg, 0,252 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se agregó diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,746 mmol) bajo Ar(g). Se agregó una solución de la amina desprotegida resultante en MeCN (15 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Entonces, el disolvente se retiró al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea de columna sobre sílice (eluyente 1:1-7:3 EtOAc/hexano) para dar **4** (190 mg, 0,173 mmol, 80%) como un sólido blanco.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ + 10% MeOD) δ_H: 7,37-7,10 (m, 37H), 7,01 (d, J=7,03 Hz, 1H), 5,42 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,85-3,67 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,37 (s, 1H), 3,33 (dt, J=3,17, 1,62 Hz, 1H), 3,02 (d, J=5,14 Hz, 2H), 2,80 (dd, J=14,31, 8,78 Hz, 1H), 2,53 (dd, J=6,90, 2,01 Hz, 1H), 2,24-2,10 (m, 5H), 2,01 (q, J=7,19 Hz, 2H), 1,52-1,40 (m, 2H), 0,95 (d, J=2,76 Hz, 2H). MS (ES⁺) 1121,7 (100%, [M+Na]⁺). R_f 0,22 MeOH/CH₂Cl₂ (5:95).

35 (5): ácido [(1-((S)-2-[(R)-3-(3-clorofenil)-2-((E)-S)-3-hidroxi-7-tritilsulfanil-hept-4-enoilamino)-propionilamino]-3-tritilsulfanil-propionilamino)-ciclopropanocarbonil)-amino]-acético

A **4** (188,5 mg, 0,172 mmol) en THF (2,9 ml) a 0°C se agregó LiOH (8,5 mg, 0,355 mmol) en agua (0,70 ml), y la reacción se agitó durante 1 h 30 min. La mezcla se extinguió, seguidamente, con HCl 1M (acuoso) (10 ml), se diluyó con agua (10 ml) y se agregó EtOAc (30 ml). Se separaron las capas y se extrajo el producto con EtOAc (3 x 25 ml); los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (20 ml), se secaron (MgSO₄) y se

concentraron al vacío para dar el producto **5** (182 mg, 98%) como un sólido blanco. El producto se utilizó sin purificación adicional. [MS (ES⁺) 1083,6 (100%, [M-H]⁻).

(**6**): (6S,9R,13S)-9-(3-clorobencil)-13-((E)-4-tritisulfanil-but-1-enil)-6-tritisulfanilmetil-14-oxa-4,7,10,17-tetraaza-espiro[2.15]octadecano-5,8,11,15,18-pentaona

5 A una solución de MNBA (69,29 mg, 0,201 mmol) y DMAP (48,76 mg, 0,40 mmol) en CH₂Cl₂ (31 ml) se agregó, gota a gota, una solución del ácido **5** (180 mg, 0,166 mmol) en CH₂Cl₂ (125 ml) durante 3 h; la mezcla de reacción se agitó subsiguientemente a temperatura ambiente durante la noche y, entonces, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar un sólido pardo. La purificación por cromatografía de columna sobre sílice (eluyente 0:1-0,5:99,5-1:99-1,5:98,5-2:98-3:97 MeOH/CH₂Cl₂) dio **6** (70,0 mg, 0,0656 mmol, 40%) como un sólido blanco.

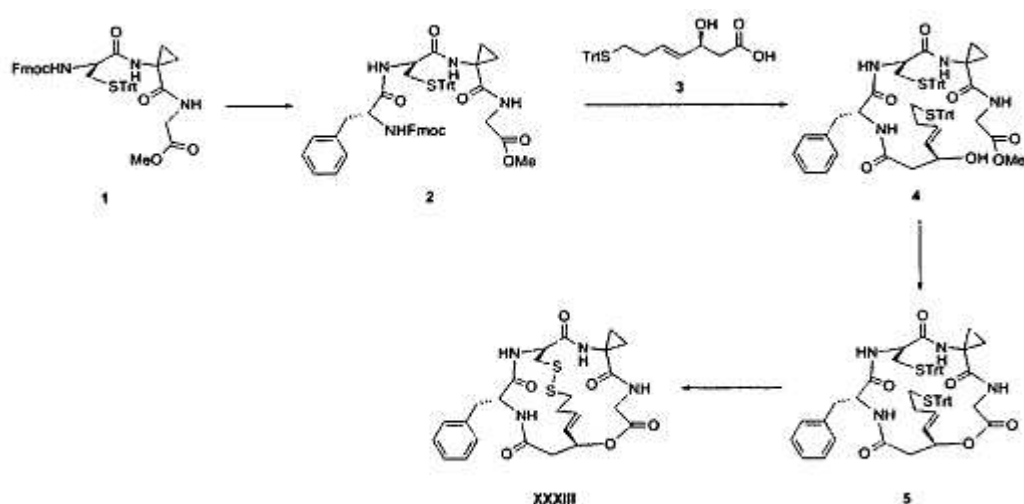
10 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,41-7,35 (m, 10H), 7,31-7,03 (m, 23H), 6,96 (d, J=7,65 Hz, 1H), 6,82 (s ancho, 1H), 6,26 (s ancho, 1H), 5,61-5,52 (m, 1H), 5,44-5,32 (m, 2H), 4,39 (s ancho, 1H), 4,23 (dd, J=16,63, 7,47 Hz, 1H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,01 (s ancho, 1H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 2H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,52-2,39 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,05 (s ancho, 2H), 1,49 (d, J=4,02 Hz, 2H), 1,05 (dd, J=9,79, 3,64 Hz, 1H), 0,86 (dd, J=10,04, 3,89 Hz, 1H). MS (ES⁺) 1089,3 (100%, [M+Na]⁺). R_f 0,42 MeOH/CH₂Cl₂ (5:95).

15 Compuesto **XXXII**: (E)-(1S,10S,21R)-21-(3-clorobencil)-7,7-ciclopropil-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentaona

A una solución de yodo (171,3 mg, 0,155 mmol) en CH₂Cl₂/MeOH (9:1) (113,5 ml) se agregó, gota a gota, una solución de **6** (70,0 mg, 0,0656 mmol) en CH₂Cl₂/MeOH (9:1) (228,9 ml) durante 40 min. La mezcla de reacción se agitó entonces durante 50 min adicionales, tras lo cual se agregó tiosulfato sódico (100 ml, 0,05M). A continuación, se separaron las capas resultantes y se extrajo el producto con EtOAc (3 x 65 ml) separado, las capas orgánicas se combinaron y se secaron (MgSO₄), y el disolvente se retiró al vacío. Se llevó a cabo entonces la purificación usando cromatografía instantánea de columna sobre sílice (eluyente 1:99-2:98-3:97-4:96-5:95 MeOH/CH₂Cl₂) para dar el compuesto **XXXII** (17,6 mg, 0,0343 mmol, 32%) como un sólido blanco.

25 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃ + 10% MeOD) δ_H: 7,77 (d, J=3,89 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (d, J=7,53 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=5,52, 1,76 Hz, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,92 (s ancho, 1H), 5,84 (m, 1H), 5,70-5,61 (m, 2H), 4,64 (ddd, J=10,76, 7,31, 3,89 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,18 (dd, J=18,45, 5,65 Hz, 1H), 3,94 (dd, J=18,45, 3,14 Hz, 1H), 3,37-3,29 (m, 2H), 3,17 (dd, J=14,68, 5,27 Hz, 1H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,90 (dd, J=15,50, 3,83 Hz, 1H), 2,85-2,71 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 0,98 (q, J=3,05 Hz, 2H). MS (ES⁺) 603,2 (100%, [M+Na]⁺). R_f 0,34 CH₂Cl₂/MeOH (94:6).

30 Compuesto **XXXIII**: (E)-(1S,10S,21R)-21-bencil-7,7-ciclopropil-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentaona



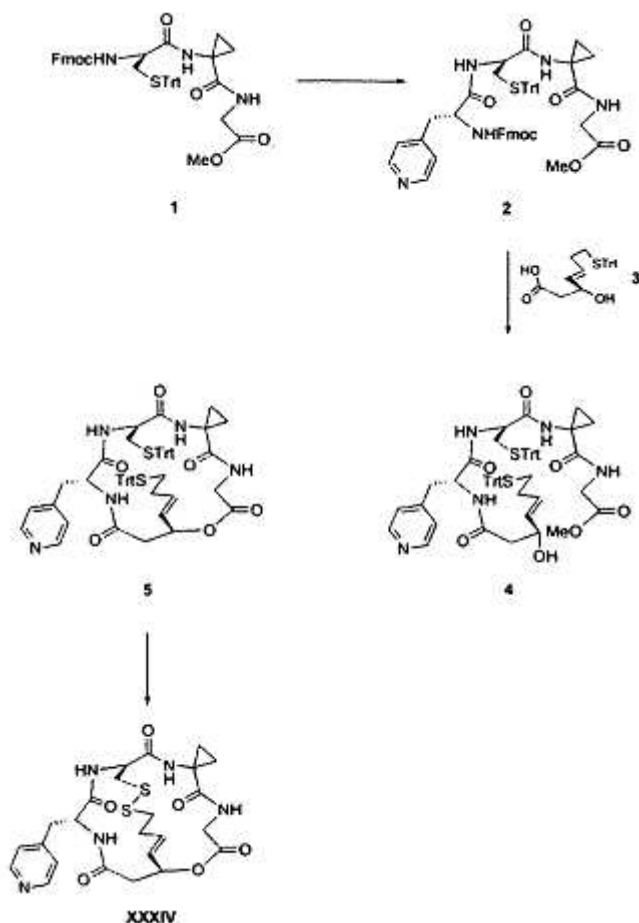
(**2**): éster metílico de ácido [(1-((S)-2-((R)-2-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-3-fenil-propionilamino)-3-tritisulfanil-propionilamino)-ciclopropanocarbonil)-amino]-acético

35 A una solución de **1** (300 mg, 0,40 mmol, 1 eq.) en MeCN (8 ml) se agregó, gota a gota, Et₂NH (0,8 ml, 10% v/v) a temperatura ambiente bajo Ar(g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y, entonces, el disolvente se retiró al vacío. El exceso de amina se co-evaporó con MeCN (3 x 5 ml) y, luego, con una mezcla 1:5 de CH₂Cl₂/hexano (10 ml). Se obtuvo un sólido blanco y el matraz se secó a alto vacío durante 2 h. A una solución de

- 5 Fmoc-D-fenilalanina (173 mg, 0,45 mmol, 1,1 eq.) en MeCN (7 ml) a 0°C se agregaron PyBOP (233 mg, 0,45 mmol, 1,1 eq.) y 176 µl de N-etildiisopropilamina (1,01 mmol, 2,5 eq.) bajo Ar(g). La amina cruda, disuelta en CH₂Cl₂ (6 ml), se agregó gota a gota a la mezcla. Seguidamente, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, se concentró la mezcla al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de columna sobre gel de sílice, con hexano/EtOAc (1:2 -> 0:1) para dar **2** como un sólido blanco (294 mg, 82%).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ + 10% MeOD) δ_H: 7,70 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,45 (d, J=7,0 Hz, 2H), 7,34 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,05-7,29 (m, 25H), 4,15-4,37 (m, 3H), 4,08 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,66-3,74 (m, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,80-3,06 (m, 2H), 2,38-2,56 (m, 2H), 1,41-1,51 (m, 2H), 0,88-0,99 (m, 2H). MS (ES⁺) 909,2 (100%, [M+Na]⁺).
- 10 (**4**): éster metílico de ácido [(1-((S)-2-((R)-2-((E)-(S)-3-hidroxi-7-tritilsulfanil-hept-4-enoilamino)-3-fenil-propionilamino)-3-tritilsulfanil-propionilamino)-ciclopropanocarbonil)-amino]-acético
- A una solución de **2** (294 mg, 0,33 mmol, 1 eq.) en MeCN (7 ml) se agregó, gota a gota, Et₂NH (0,7 ml, 10% v/v) a temperatura ambiente bajo Ar(g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y, a continuación, el disolvente se retiró al vacío. El exceso de amina se co-evaporó con MeCN (3 x 5 ml) y, luego, con una mezcla 1:5 de CH₂Cl₂/hexano (5 ml). Se obtuvo un sólido blanco y el matraz se secó a alto vacío durante 2 h. A una solución de β-hidroxiácido **3** (145 mg, 0,35 mmol, 1,1 eq.) en MeCN (5 ml) a 0°C se agregaron PyBOP (189 mg, 0,36 mmol, 1,1 eq.) y N-etildiisopropilamina (143 µl, 0,83 mmol, 2,5 eq.) bajo Ar(g). La amina cruda, disuelta en CH₂Cl₂ (5 ml), se agregó gota a gota a la mezcla. Se dejó entonces calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de columna sobre gel de sílice con hexano/EtOAc (2:3 -> 0:1) para dar **4** como un sólido blanco (305 mg, 87%).
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ + 10% MeOD) δ_H: 7,49 (s, 1H), 7,33-7,39 (m, 7H), 7,28-7,33 (m, 4H), 7,12-7,28 (m, 27H), 5,39-5,49 (m, 1H), 5,26-5,35 (m, 1H), 4,27 (q, J=6,3 Hz, 1H), 3,86 (t, J=6,8 Hz, 1H), 3,72 (d, J=5,9 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,05 (dd, 1H), 2,85 (dd, J=14,1, 8,6 Hz, 1H), 2,57 (dd, J=12,4, 6,9 Hz, 1H), 2,50 (dd, J=12,3, 7,1 Hz, 1H), 2,22 (d, J=6,8 Hz, 2H), 2,16 (t, J=7,2 Hz, 2H), 1,97-2,07 (m, 2H), 1,39-1,52 (m, 2H), 0,94-1,03 (m, 2H). MS (ES⁺) 1087,8 (100%, [M+Na]⁺).
- 20 (**5**): (6S,9R,13S)-9-bencil-13-((E)-4-tritilsulfanil-but-1-enil)-6-tritilsulfanilmetil-14-oxa-4,7,10,17-tetraaza-espiro[2.15]octadecano-5,8,11,15,18-pentaona
- A una solución de **4** (305 mg, 0,29 mmol, 1 eq.) en THF (10 ml) a 0°C se agregó, gota a gota, una solución de LiOH (10,3 mg, 0,43 mmol, 1,5 eq.) en H₂O bajo Ar(g). La solución se agitó durante 2 h y, a continuación, se extinguió con HCl 1N (3 ml) y salmuera (10 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa resultante se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 15 ml) y (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El ácido carboxílico resultante se secó entonces en la bomba de alto vacío durante 2 h. A una solución de MNBA (118 mg, 0,34 mmol, 1,2 eq.) y DMAP (84 mg, 0,69 mmol, 2,4 eq.) en CH₂Cl₂ (200 ml) se agregó, gota a gota, una solución del ácido carboxílico crudo en CH₂Cl₂ (130 ml) y THF (20 ml) durante 3 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de columna sobre gel de sílice con hexano/EtOAc (1:9 -> 0:1) para dar **5** como un sólido blanco (171 mg, 58%).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ + 10% MeOD) δ_H: 7,50 (s ancho, 1H), 7,34-7,40 (m, 7H), 7,18-7,33 (m, 30H), 5,42-5,52 (m, 1H), 5,40 (d, J=16,5 Hz, 1H), 5,33-5,39 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,17-3,21 (m, 2H), 2,84-2,99 (m, 3H), 2,70-2,82 (m, 2H), 2,49-2,60 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,39-1,52 (m, 2H), 0,94-1,03 (m, 2H). MS (ES⁺) 1056,7 (100%, [M+Na]⁺).
- 35 Compuesto **XXXIII**: (E)-(1S,10S,21R)-21-bencil-7,7-ciclopropil-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentaona
- A una solución de I₂ (420 mg, 1,65 mmol, 10 eq.) en CH₂Cl₂/MeOH (400 ml, 9:1) se agregó, gota a gota, una solución de **5** (171 mg, 0,17 mmol, 1 eq.) durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con una solución de Na₂S₂O₃ (0,1 M, 200 ml) y salmuera (10 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa resultante se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml) y EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía de columna sobre sílice con CH₂Cl₂/MeOH (32:1 -> 12:1) dio el compuesto **XXXIII** (73,0 mg, 81%) como un sólido blanco.
- 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,50 (s, 1H), 7,44 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,23 (d, J=6,9 Hz, 2H), 6,82 (t, J=3,9 Hz, 1H), 6,00 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,80-5,91 (m, 1H), 5,74 (d, J=5,6 Hz, 1H), 5,65 (dd, J=16,0, 1,2 Hz, 1H), 4,78 (ddd, J=10,0, 7,7, 4,0 Hz, 1H), 4,59 (dt, J=9,5, 4,7 Hz, 1H), 4,19 (dd, J=18,4, 5,0 Hz, 1H), 4,11 (dd, J=18,5, 4,0 Hz, 1H), 3,51 (dd, J=15,4, 10,0 Hz, 1H), 3,33 (dd, J=14,6, 5,0 Hz, 1H), 2,88-3,10 (m, 4H), 2,64-2,81 (m, 2H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,45 (d, J=13,3 Hz, 1H), 1,79 (ddd, J=10,2, 7,2, 4,4 Hz, 1H), 1,35 (ddd, J=10,2, 7,2,
- 50

4,0 Hz, 1H), 1,07-1,14 (m, J=10,2, 7,7, 4,7 Hz, 1H), 0,99-1,06 (m, J=10,2, 7,2, 3,9 Hz, 1H). MS (ES⁺) 579,7 (100%, [M+Na]⁺).

Compuesto **XXXIV**: (E)-(1S,10S,21R)-7-ciclopropil-21-piridin-4-il-metil-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentaona



5

(2): éster metílico de ácido [(1-[(S)-2-[(R)-2-(9H-fluoren-9-il-metilcarbonilamino)-3-piridin-4-il-propionilamino]-3-tritilsulfanil-propionilamino]-ciclopropanocarbonil)-amino]-acético

Al éster metílico de ácido ((1-[(S)-2-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-3-tritilsulfanil-propionilamino]-ciclopropanocarbonil)-amino)-acético **1** (548 mg, 0,72 mmol) en MeCN (18 ml) se agregó a temperatura ambiente Et₂NH bajo Ar(g). Después de agitar durante 3 h, se retiró el disolvente a presión reducida, seguidamente el residuo se disolvió de nuevo, se evaporó con MeCN (4 x 20 ml) y hexano (2 x 20 ml). El producto crudo se secó a alto vacío durante al menos 3 h antes de usarlo en la etapa siguiente. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,50 mmol) a ácido (R)-2-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-piridin-4-il-propiónico (254 mg, 0,65 mmol) y PyBOP (338 mg, 0,65 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) a 0°C bajo Ar(g). Después de agitar durante 10 min, la mezcla se transfirió a la amina cruda resultante de la desprotección del éster metílico de ácido ((1-[(S)-2-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-3-tritilsulfanil-propionilamino]-ciclopropanocarbonil)-amino)-acético **1**, solubilizado en MeCN (20 ml) a 0°C bajo Ar(g). Entonces, se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de 17 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₃OH (100:0 y, luego, 100:0,5 a 100:4) para dar **2** como un sólido blanco (522 mg, 99%).

10 RMN ¹H (400 MHz, 9/1 CDCl₃/CD₃OD) δ_H: 8,46 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,64 (m, J=7,2 Hz, 2H), 7,38-7,51 (m, 2H), 7,24-7,34 (m, 10H), 7,05-7,23 (m, 15H), 4,33-4,39 (m, 1H), 4,21-4,31 (m, 2H), 3,65-3,78 (m, 2H), 3,62 (t, J=6,9 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,96-3,14 (m, 2H), 2,44 (d, J=6,9 Hz, 1H), 1,36-1,49 (m, 2H), 1,34 (d, J=6,8 Hz, 1H), 1,29 (d, J=6,8 Hz, 1H), 0,80-0,96 (m, 2H). MS (ES⁺): 888,7 (100%, [M+H]⁺).

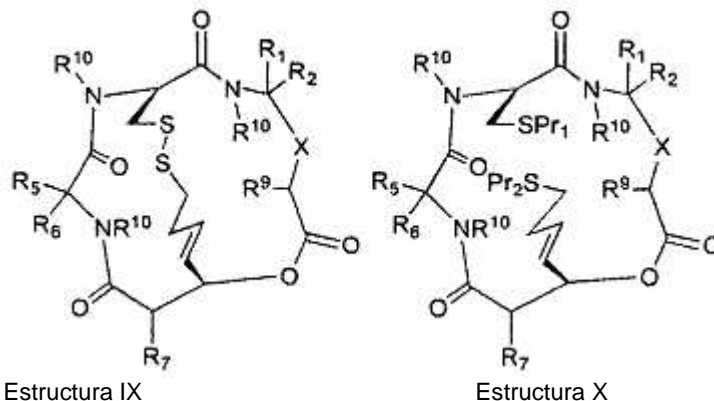
15 (4): éster metílico de ácido [(1-[(S)-2-[(R)-2-((E)-S)-3-hidroxi-7-tritilsulfanil-hept-4-enoilamino]-3-piridin-4-il-propionilamino]-3-tritilsulfanil-propionilamino)-ciclopropano-carbonil)-amino]-acético

25

- A temperatura ambiente, se agregó Et₂NH (2 ml) a **2** (523 mg, 0,59 mmol) en MeCN (18 ml) bajo Ar(g). Después de agitar durante 4 h, se retiró el disolvente a presión reducida y, seguidamente, se disolvió nuevamente el residuo, se evaporó con MeCN (4 x 20 ml) y hexano (2 x 20 ml). El producto crudo se secó a alto vacío durante al menos 3 h antes de usarlo en la etapa siguiente. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,247 ml, 1,47 mmol) a una solución de **3** (272 mg, 0,65 mmol) y PyBOP (338 mg, 0,65 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) a 0°C, bajo Ar(g). Después de agitar durante 10 min, la mezcla se transfirió a la amina cruda resultante de la desprotección de **2** disuelta en MeCN (10 ml) a 0°C bajo Ar(g). Se dejó calentar entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de 16,5 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/CH₃OH (100:1 a 100:4) para dar **4** como un sólido blanco (384 mg, 61%).
- 5
10
15
20
25
30
35
40
45
- RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,50 (d, J=6,5 Hz, 2H), 8,03 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,83-7,89 (m, 2H), 7,10-7,42 (m, 34H), 5,42 (dt, J=14,1, 6,1 Hz, 1H), 5,32 (dd, J=15,7, 6,3 Hz, 1H), 4,64-4,73 (m, 1H), 4,21-4,28 (m, 1H), 3,83 (d, J=17,7 Hz, 1H), 3,74 (d, J=17,8 Hz, 1H), 3,61-3,68 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,22-3,29 (m, 1H), 2,60 (d, J=7,4 Hz, 2H), 2,19-2,31 (m, 2H), 2,08-2,19 (m, 2H), 2,01 (q, J=6,9 Hz, 2H), 1,35-1,54 (m, 4H). MS (ES⁺): 1066,9 (40%, [M+H]⁺), 1088,8 (100%, [M+Na]⁺).
- (**5**): (6S,9R,13R)-9-piridin-4-il-metil-13-((E)-4-tritisulfanil-but-1-enil)-6-tritisulfanilmetil-14-oxa-4,7,10,17-tetraaza-espiro[2.15]octadecano-5,8,11,15,18-pentaona
- Se agregó LiOH (13 mg, 0,54 mmol) en agua (2 ml) a **4** (384 mg, 0,36 mmol) en THF (8 ml) a 0°C. Después de agitar durante 1,5 h a 0°C, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 0,5M acuoso y, luego se agregaron salmuera (50 ml) y EtOAc (50 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y, a continuación, se concentraron a presión reducida. El producto crudo se secó a alto vacío antes de usarlo en la etapa siguiente. Se agregó, gota a gota, el ácido carboxílico crudo en CH₂Cl₂/THF (250 ml, 12:1 v/v) durante un periodo de 3 h a anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (149 mg, 0,43 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (105 mg, 0,86 mmol) en CH₂Cl₂ (120 ml) a temperatura ambiente bajo Ar(g). Después de 19 h, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/CH₃OH (100:2 y, luego, 100:10) para dar **5** como un sólido blanco (203 mg, 54%).
- RMN H¹ (400 MHz, 9/1 CDCl₃/CD₃OD) δ_H: 8,37 (d, J=6,5 Hz, 2H), 7,75 (d, J=6,7 Hz, 2H), 6,90-7,22 (m, 33H), 5,34 (dt, J=14,8, 6,8 Hz, 1H), 5,08-5,21 (m, 2H), 4,50 (dd, J=10,8, 4,5 Hz, 1H), 3,84 (d, J=15,9 Hz, 1H), 3,57 (d, J=15,9 Hz, 1H), 3,22 (dd, J=14,1, 4,5 Hz, 1H), 3,15 (dd, J=9,4, 5,1 Hz, 1H), 2,59 (d, J=9,4 Hz, 1H), 2,56 (d, J=9,3 Hz, 1H), 2,45 (d, J=5,0 Hz, 1H), 2,42 (d, J=5,1 Hz, 1H), 2,38 (d, J=10,7 Hz, 1H), 2,34 (d, J=10,8 Hz, 1H), 2,02 (dd, J=14,8, 2,1 Hz, 1H), 1,89-1,96 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 2H), 1,24-1,35 (m, 2H), 1,19 (ddd, J=9,8, 7,9, 4,0 Hz, 2H). MS (ES⁺): 1056,8 (100%, [M+Na]⁺).
- Compuesto **XXXIV**: (E)-(1S,10S,21R)-7-ciclopropil-21-piridin-4-il-metil-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraaza-biciclo[8.7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentaona
- El compuesto **5** (201 mg, 0,19 mmol) en CH₂Cl₂/CH₃OH (143 ml, 9:1 v/v) se agregó, gota a gota, durante un periodo de 30 min a I₂ (502 mg, 1,94 mmol) en CH₂Cl₂/CH₃OH (297 ml, 9:1 v/v) a temperatura ambiente bajo Ar(g). Después de agitar durante 3 h, se agregaron Na₂S₂O₃ 0,5M acuoso (500 ml) y salmuera (150 ml). Se separaron las fases y, entonces, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml) y EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y, a continuación, se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/CH₃OH (100:3) para dar el compuesto **XXXIV** como un sólido blanco (2 mg, 2%).
- RMN H¹ (400 MHz, 9/1 CDCl₃/CD₃OD) δ_H: 8,88 (d, J=3,4 Hz, 1H), 8,49 (d, J=6,5 Hz, 2H), 8,07 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J=6,5 Hz, 2H), 7,51-7,59 (m, 1H), 6,86 (d, J=6,0 Hz, 1H), 5,83-5,94 (m, 1H), 5,75 (dd, J=18,6, 15,8 Hz, 1H), 5,53-5,65 (m, 1H), 4,82 (ddd, J=9,6, 4,0, 2,5 Hz, 1H), 4,51-4,58 (m, 1H), 4,48 (dt, J=8,8, 4,6 Hz, 1H), 4,25 (d, J=18,6 Hz, 1H), 4,14-4,21 (m, 1H), 3,79 (dd, J=14,8, 2,3 Hz, 1H), 3,76 (d, J=18,3 Hz, 1H), 3,70 (d, J=18,4 Hz, 1H), 3,48-3,59 (m, 2H), 3,39 (dd, J=15,6, 5,0 Hz, 2H), 3,23-3,33 (m, 2H), 1,55-1,70 (m, 2H), 1,16-1,25 (m, 2H). MS (ES): 570,8 (100%; [M+Na]⁺).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la estructura IX o X:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en el que:

X es $-C(=O)N(R_{10})-$ o $-CH(OPr_3)-$;

R_7 , R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y significan hidrógeno o un resto de cadena lateral de aminoácido de un aminoácido natural o no natural;

Pr_1 y Pr_2 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o un grupo protector de tiol;

10 Pr_3 es hidrógeno o un grupo protector de alcohol;

R_1 , R_2 , R_5 y R_6 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o un resto de cadena lateral de aminoácido de un aminoácido natural o no natural, o R_1 y R_2 y/o R_5 y R_6 , considerados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un resto espirocíclico;

15 cada resto de cadena lateral de aminoácido de un aminoácido no natural se selecciona independientemente de $-(CR_{11}R_{11})_x-NR_{11}C(O)NR_{11}R_{11}$, $-(CR_{11}R_{11})_x-NR_{11}C(O)NR_{11}R_{13}$, $-(CR_{11}R_{11})_x-NR_{11}C(O)OR_{14}$, $-(CR_{11}R_{11})_x-NR_{11}C(O)R_{14}$, $-(CR_{11}R_{11})_x-NR_{11}C(O)R_{13}$, $-(CR_{11}R_{11})_x-NR_{11}SO_2NR_{11}R_{11}$, $-(CR_{11}R_{11})_x-NR_{11}SO_2NR_{11}R_{13}$, $-(CR_{11}R_{11})_x-NR_{11}SO_3R_{14}$, $-(CR_{11}R_{11})_x-NR_{11}SO_2R_{14}$, $-(CR_{11}R_{11})_x-NR_{11}SO_2R_{13}$, $-(CR_{11}R_{11})_x-C(O)NR_{11}R_{11}$, $-(CR_{11}R_{11})_x-C(O)NR_{11}R_{13}$, $-(CR_{11}R_{11})_x-CO_2R_{11}$, $-(CR_{11}R_{11})_x-C(O)R_{13}$, $-(CR_{11}R_{11})_x-SO_2NR_{11}R_{11}$, $-(CR_{11}R_{11})_x-SO_2NR_{11}R_{13}$, $-(CR_{11}R_{11})_x-SO_2R_{13}$, $-(CR_{11}R_{11})_x-Ar$, $-CH_2-CH_2OH$ (homoserina) o $-(CH_2)_3NH_2$ (ornitina);

20 x es un número entero de 1 a 10;

R_{11} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo, alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 o heteroarilo;

R_{13} es $NR_{11}-C(O)R_{14}$, $NR_{11}-SO_2R_{14}$;

R_{14} es alquilo C_1-C_6 , arilo, alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroarilo; y

Ar es un arilo o un anillo heteroarilo,

25 en donde

tanto R_1 como R_2 o tanto R_5 como R_6 no son hidrógeno.

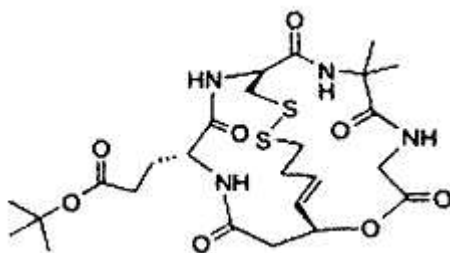
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R_1 y R_2 y/o R_5 y R_6 , considerados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo que tiene entre 3 y 8 átomos de carbono.

30 3. Un compuesto según cualquier reivindicación anterior, en el que el resto de cadena lateral de aminoácido natural o no natural es $-CH_3$ (alanina), $-CH(CH_3)_2$ (valina), $-CH_2CH(CH_3)_2$ (leucina), $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ (isoleucina), $-(CH_2)_4NH_2$ (lisina), $-(CH_2)_3-NHC(=NH)NH_2$ (arginina), $-CH_2-(5-1H-imidazolilo)$ (histidina), $-CH_2CONH_2$ (asparagina), $-CH_2CH_2CONH_2$ (glutamina), $-CH_2COOH$ (ácido aspártico), $-CH_2CH_2COOH$ (ácido glutámico), $-CH_2$ -fenilo (fenilalanina), $-CH_2$ -(4-OH-fenilo) (tirosina), $-CH_2$ -(3-1H-indolilo) (triptófano), $-CH_2SH$ (cisteína), $-CH_2CH_2SCH_3$

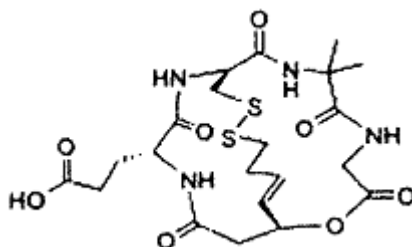
(metionina), $-\text{CH}_2\text{OH}$ (serina) y $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ (treonina), $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (éster t-butílico de ácido glutámico), $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (N_ϵ -(terc-butoxicarbonil)-lisina), $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ (citrulina), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ (homoserina) y $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ (ornitina), -H(glicina).

4. Un compuesto según cualquier reivindicación anterior, en el que X es $-\text{CH}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})-$

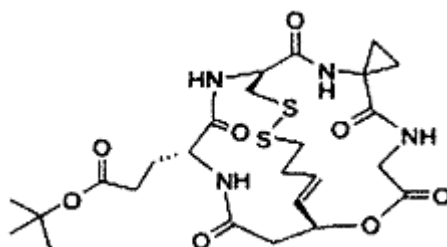
5. Un compuesto según la reivindicación 4, que tiene una de las Estructuras que se muestran a continuación:



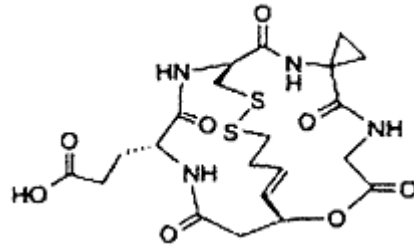
Compuesto XIV



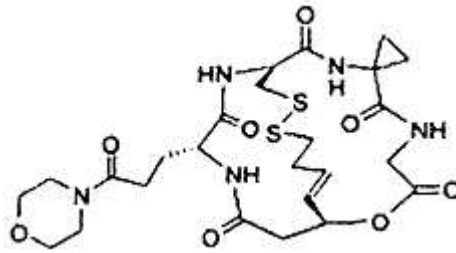
Compuesto XV



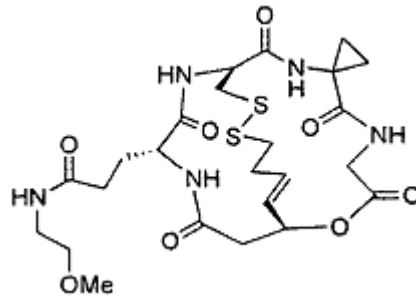
Compuesto XVI



Compuesto XVII

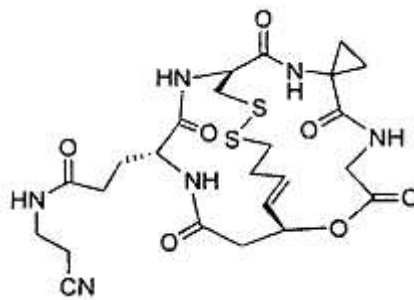


Compuesto XVIII

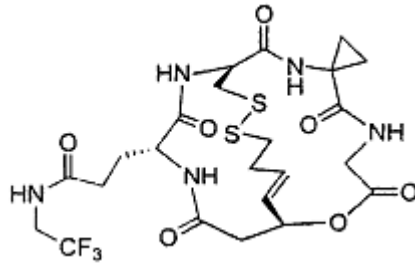


Compuesto XIX

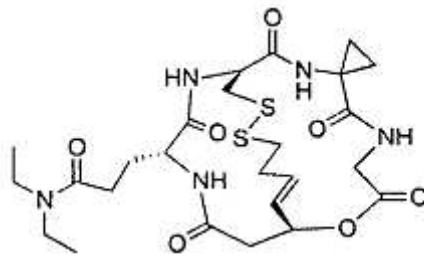
5



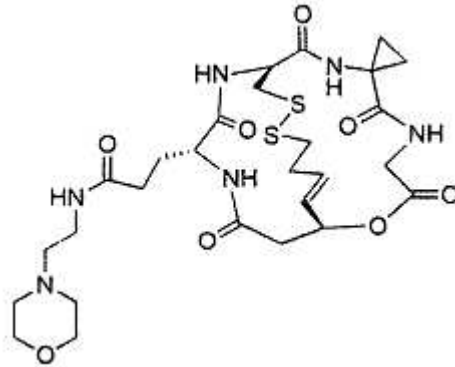
Compuesto XX



Compuesto XXI

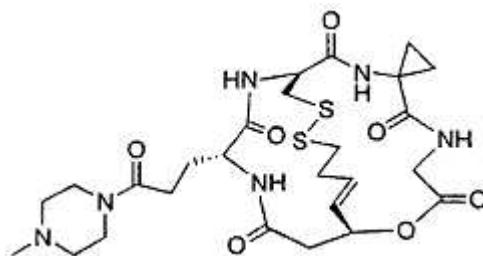


Compuesto XXII

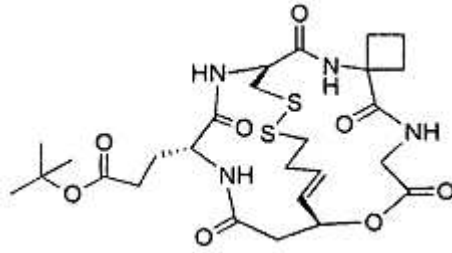


Compuesto XXIII

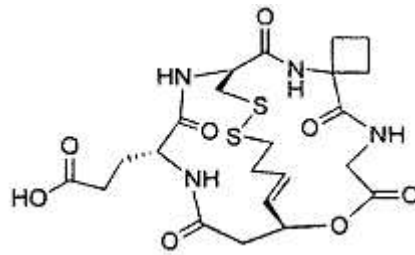
5



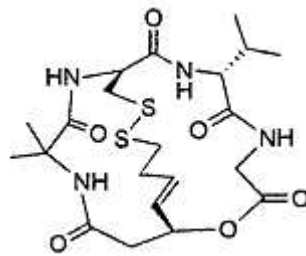
Compuesto XXIV



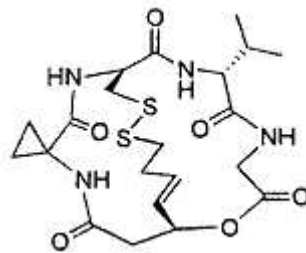
Compuesto XXV



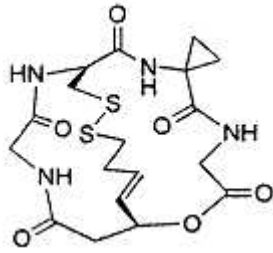
Compuesto XXVI



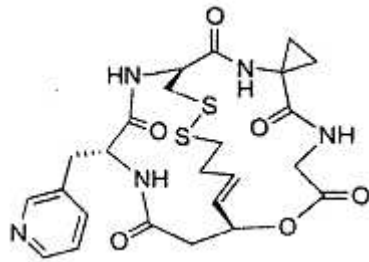
Compuesto XXVII



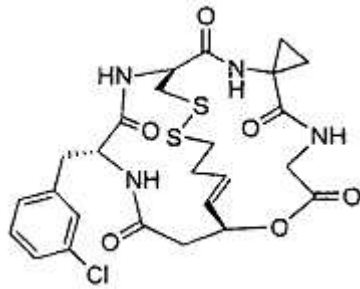
Compuesto XXIX



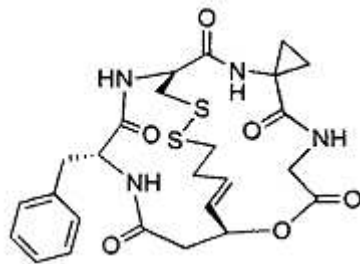
Compuesto XXX



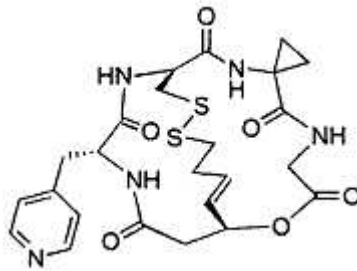
Compuesto XXXI



Compuesto XXXII

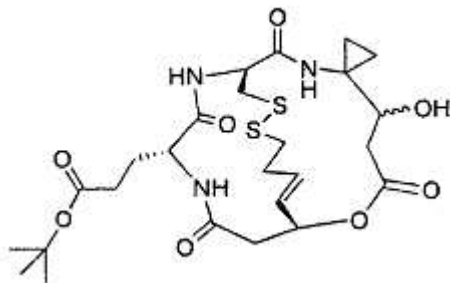


Compuesto XXXIII

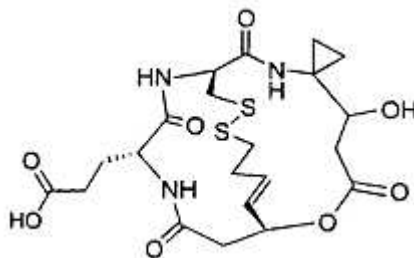


Compuesto XXXIV

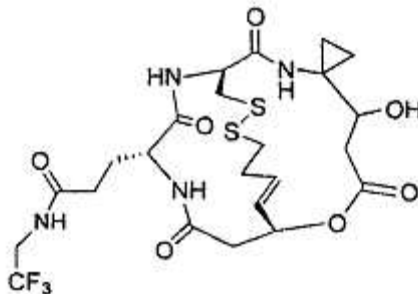
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es $-\text{CH}(\text{OPr}_3)-$.
7. Un compuesto según la reivindicación 6, que tiene una de las Estructuras que se muestran a continuación:



Compuesto XI



Compuesto XII



Compuesto XIII

8. Un compuesto según cualquier reivindicación anterior para usar en terapia.

- 5 9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que el trastorno es cáncer, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, un trastorno inflamatorio, una enfermedad cardiovascular, una hemoglobinopatía, una talasemia, una enfermedad de células falciformes, un trastorno del SNC, una enfermedad autoinmune, diabetes, osteoporosis, SMD, hiperplasia prostática benigna, endometriosis, leucoplaquia oral, un trastorno metabólico de origen genético, una infección, Rubens-Taybi, síndrome del X frágil, déficit de antitripsina alfa-1, leucemia linfocítica crónica, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, mesotelioma, linfoma de células T, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica o un trastorno inflamatorio de la piel, en particular psoriasis, acné o eccema.
- 10 10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para usar en la aceleración de la cicatrización, la protección de los folículos pilosos, o como inmunosupresor.
- 10 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
12. Una composición según la reivindicación 11, que se encuentra en una forma adecuada para la administración oral, rectal, parenteral, intranasal o transdérmica, o la administración por inhalación o por supositorio.
- 15 13. Una composición según la reivindicación 12, que se encuentra en forma de gránulos, un comprimido, cápsula, trocisco, pastilla, suspensión acuosa u oleosa, o como polvo dispersable.
14. Un producto que contiene (a) un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y (b) otro inhibidor de HDAC para el uso simultáneo, separado o secuencial en terapia, preferiblemente en la terapia de un trastorno enumerado en la reivindicación 9 o la reivindicación 10.
- 20 15. Un producto que contiene (a) un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y (b) un agente quimioterapéutico o antineoplásico para el uso simultáneo, separado o secuencial en terapia, preferiblemente en la terapia del cáncer.