

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 458**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 245/04</b>	(2006.01)	<b>C07K 5/10</b>	(2006.01)
<b>C07D 255/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 38/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 273/08</b>	(2006.01)	<b>A61K 38/06</b>	(2006.01)
<b>C07D 273/02</b>	(2006.01)	<b>A61P 31/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 487/02</b>	(2006.01)	<b>C07D 209/86</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/18</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/88</b>	(2006.01)	<b>C07C 229/36</b>	(2006.01)
<b>C07C 233/31</b>	(2006.01)	<b>C07C 233/47</b>	(2006.01)
<b>C07K 5/06</b>	(2006.01)	<b>C07C 237/22</b>	(2006.01)
<b>C07K 5/08</b>	(2006.01)	<b>C07C 251/24</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2002 E 11158209 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2343285**

54 Título: **Compuestos peptoides útiles como antibióticos**

30 Prioridad:

**29.06.2001 AU PR604401**

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

**23.04.2015**

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF WOLLONGONG (100.0%)  
I.P.R. Laboratory, Northfied Avenue  
Wollongong, NSW 2522 , AU**

72 Inventor/es:

**BREMNER, JOHN;  
PYNE, STEPHEN;  
KELLER, PAUL;  
COGLAN, DAN;  
GARAS, ADEL;  
WITCHARD, HELEN;  
BOYLE, TIM y  
COATES, JONATHAN**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 534 458 T3**

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos peptoides útiles como antibióticos

5 La presente invención se refiere a compuestos peptoides novedosos, a los métodos para prepararlos y a su uso como antibióticos.

10 La tasa de muerte de las enfermedades infecciosas en el mundo desarrollado ha aumentado durante la última década. Esto se ha debido a numerosos factores, que incluyen el aumento de la movilidad de las personas desde países desarrollados a países menos desarrollados, el aumento de edad de la población general, el aumento del número de trasplantes, los pacientes de cáncer y SIDA que tienen una inmunidad reducida frente a las infecciones bacterianas y el aumento del número de especies bacterianas que se han convertido en multirresistentes a fármacos antibacterianos.<sup>1-3</sup>

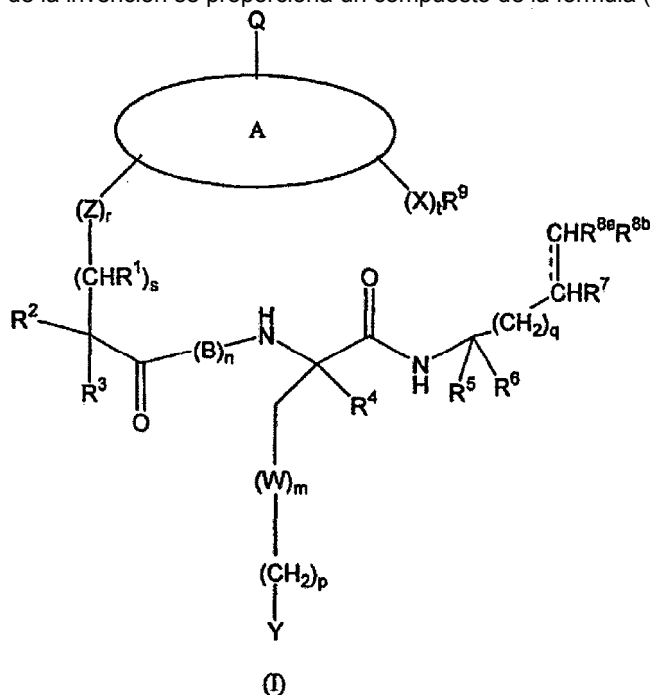
15 El grupo de antibióticos de la vancomicina representa una de las últimas líneas de defensa frente a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y otros microorganismos Gram-positivos.<sup>4-6</sup> Estos antibióticos interfieren con la biosíntesis de la pared celular uniendo el extremo D-Ala-D-Ala del pentapéptido de disacarilo del peptidoglicano de la pared celular bacteriana, dando como resultado la muerte celular.<sup>4-6</sup> Recientemente han aparecido bacterias resistentes a la vancomicina. Se ha identificado que estas bacterias tienen el extremo D-Ala-D-lactato en lugar del extremo D-Ala-D-Ala del peptidoglicano. Vancomicina tiene una afinidad mucho más baja (aprox. 1000 veces de disminución en la afinidad) para el extremo D-Ala-D-lactato en bacterias resistentes a la vancomicina y por consiguiente es mucho menos eficaz que el antibiótico.<sup>4-6</sup>

25 Se han caracterizado bien los sitios de unión de la vancomicina al extremo D-Ala-D-Ala de las células bacterianas. El resto del anillo D-O-E de la molécula de vancomicina es fundamental para la unión del extremo D-Ala-D-Ala de las células bacterianas y la unión incluye numerosas interacciones de unión a hidrógeno.<sup>4-6</sup> Se ha mostrado recientemente que el lado izquierdo más complejo de la molécula de vancomicina es fundamental para el control de la conformación del lado de unión al resto peptídico.<sup>7</sup>

30 Se ha descubierto también que la bifenomocina A y B<sup>8,9</sup> tiene potentes efectos antibióticos y son particularmente activos contra bacterias Gram positivas. Se ha encontrado también que la bifenomocina A tiene una baja toxicidad en ratones.<sup>8</sup> Las bifenomocinas son estructuralmente mucho más sencillas que la vancomicina. Las bifenomocinas tienen un grupo bifenilo en vez de un difenil éter como aparece en la vancomicina y tienen solo un anillo polipeptídico cíclico y ningún resto azúcar. Las bifenomocinas inhiben también la síntesis de la pared celular pero, a diferencia de la vancomicina, no a través de la unión del extremo D-Ala-D-Ala del pentapéptido de disacarilo del peptidoglicano de la pared celular.<sup>9</sup>

Existe una necesidad de compuestos nuevos que sean útiles en el tratamiento de las infecciones bacterianas, especialmente las producidas por microorganismos resistentes a la vancomicina.

40 De acuerdo con un aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I):



donde

A es un grupo 2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftilo unido en 3,3' o un grupo 1,1'-binaftilo unido en 2,2';

Q es hidrógeno, una cadena de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> lineal, ramificada o cíclica sustituida con uno o más grupos hidroxilo, o un resto mono o disacárido;

Z es -CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-, -NR<sup>12</sup>-, -C(O)O-, -C(O)NR<sup>12</sup> u -O-, donde R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub> y donde cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y donde R<sup>12</sup> se selecciona entre hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NR(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub> y -N(R<sup>12</sup>)-COR<sup>14</sup>, donde R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son como se han definido anteriormente, y donde R<sup>14</sup> se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -NR<sup>12</sup>,

R<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub> y -N(R<sup>12</sup>)-COCHR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>; donde R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub> y -N(R<sup>12</sup>)-COR<sup>14</sup>; donde R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son como se han definido anteriormente;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y las cadenas laterales α de α-aminoácidos;

R<sup>6</sup> es -CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -CONHR<sup>16</sup>, -CONHOR<sup>16</sup>, -CONHNHR<sup>16</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup> o -P(O)(OR<sup>18</sup>)(OR<sup>18</sup>) donde cada R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>;

B es un resto α-aminoácido, un resto β-aminoácido o un resto aminoácido α,α-disustituido, formando dicho resto uniones amida con las moléculas adyacentes;

W es -O- o CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, donde R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son como se ha definido anteriormente;

Y es NH<sub>2</sub>, NH(=NH)NH<sub>2</sub>, o sus sales;

----- es un enlace simple o doble;

R<sup>7</sup> y R<sup>8a</sup> son hidrógeno o están ausentes si ----- es un doble enlace; y

R<sup>8b</sup> y R<sup>9</sup> son hidrógeno, y X se selecciona entre (CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>u</sub>, -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>u</sub>-CH=CH-, -NR<sup>12</sup>(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>u</sub>NR<sup>12</sup>-, -O(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>u</sub>-, -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>u</sub>O- u -O(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)CH=CH-, donde R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son como se han definido anteriormente;

R<sup>8b</sup> y R<sup>9</sup> juntos forman un enlace covalente entre X y el átomo de carbono al cual se une R<sup>8b</sup>, y X se selecciona entre (CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>x</sub>, -NR<sup>12</sup>(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>x</sub>-, -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>x</sub>-, -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>x</sub>NR<sup>12</sup>-, -O(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>x</sub>- o -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>x</sub>O-, donde R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son como se han definido anteriormente;

n, m, r y t se seleccionan independientemente entre 0 o 1;

s es un número entero seleccionado entre 0 y 3;

p es un número entero seleccionado entre 0 y 6, con la condición de que cuando W es -O-, p es al menos 1; y u, x y q se seleccionan independientemente entre 0 y 4;

y sus sales.

La expresión "sistema de anillo aromático o heteroaromático" tal como se usa en el presente documento, se refiere a monoarilo, monoheteroarilo o un grupo di o poliarilo o heteroarilo enlazado o condensado o enlazado por puentes, y sus atropisómeros, y a los que X y Z pueden estar unidos en cualquier posición del anillo. Los ejemplos de grupos di o poliarilo o heteroarilo condensados incluyen nafteno, fluoreno, fenantreno, indol, indazol, bencimidazol, carbazol, quinolina e isoquinolina, dibenzazepina y dibenzazocina.

Los ejemplos de grupo di o poliarilo o heteroarilo enlazados o enlazados por puentes incluyen grupos que consisten en dos o más sistemas aromáticos carbocíclicos o heterocíclicos, tales como benceno, nafteno, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, indol, indazol y bencimidazol, o similares, unidos mediante un enlace covalente, y/o un grupo o grupos formadores de puentes, de uno o más átomos, tales como -O-, -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -SO<sub>2</sub>-. Los ejemplos de sistemas de di o poliarilo o heteroarilo enlazados incluyen bifenilo, binaftilo, biquinolilo, biisoquinolilo, biindol, bibencimidazol, fenilisoquinolilo, fenilquinolilo, fenilnaftilo, fenilindol, fenilbencimidazol, fenilindazol, fenilpiridina, fenilpirimidina, naftilpiridina, naftilpirimidina, naftilisoquinolilo, naftilquinolilo, naftilindol, naftilbencimidazol, naftilindazol, quinolilisoquinolilo, quinoliindol, quinolilindazol, quinolilbencimidazol, indolindazol, indolbencimidazol, indazolbencimidazol y similares, y sus atropisómeros. Los dos grupos arilo o heteroarilo pueden estar unidos en cualquier posición.

Los grupos aromáticos o heteroaromáticos o sus derivados parcial o completamente reducidos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tioalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, nitro, nitrilo, sulfonilsulfonamida o alquil o arilsulfonilo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (por ejemplo trifluorometilo) o grupos carboxi. Preferentemente, los grupos aromáticos o heteroaromáticos o derivados parcial o completamente reducidos están no sustituidos o tienen de uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre metilo, hidroxilo, metoxi, amino, halo o trifluorometilo. Cualquiera de los átomos de nitrógeno de los grupos heteroaromáticos pueden estar protegidos mediante grupos protectores, tales como t-butoxicarbonilo (BOC), 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo (Pmc), bencilo, acetilo, carbobenciloxi y similares (véase "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora Greene y Peter Wuts, tercera edición, Wiley Interscience, 1999).

- Los sistemas de anillos aromáticos y heteroaromáticos incluyen 1,1'-binaftilo, especialmente donde el binaftilo está sustituido en las posiciones 2 y 2' con sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o arilalquilo, indol, fenilo, y carbazol N-protegido o no protegido. Los ejemplos de sistemas de anillos aromáticos son 1,1'-binaftilo unidos en 3,3', donde las sustituciones de X y Z son en las posiciones 3 y 3' respectivamente ("compuestos binaftilo unidos en 3,3'") incluyendo aquellos que son 2,2'-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituidos, 1,1'-binaftilo unidos en 2,2', donde la sustitución de X y Z se produce en las posiciones 2 y 2' ("compuestos binaftilo unidos en 2,2'"), 9H-carbazol unido en 3,6 ("compuestos 9H-carbazol unidos en 3,6"), sistemas de indol unido en 1,3 ("compuestos indol unidos en 1,3") y de fenilo unido en 1,4 ("compuestos fenilo unidos en 1,4").
- 5
- 10 Tal como se usa en el presente documento, el término "atropisómero" se refiere a un enantiómero de un compuesto que presenta quiralidad axial conformacional.
- Tal como se usa en el presente documento, la expresión "resto monosacárido" se refiere a un sustituyente de azúcar simple obtenido a partir de un monosacárido o de uno de sus derivados. El monosacárido puede ser un resto monosacárido de origen natural, o puede ser un análogo sustituido, protegido o derivatizado de otra manera de un monosacárido de origen natural. El monosacárido puede ser mono, di o trifosfatado y puede estar en su forma completamente oxigenada, o una forma desoxi. Los ejemplos de monosacáridos a partir de los cuales el resto monosacárido puede obtenerse incluyen abecusosa, ácido idurónico, alosa, lixosa, altrosa, manosa, apiosa, ácido murámico, arabinosa, ácido neuramínico, arabinitol, ácido N-acetilneuramínico, 2'-desoxirribosa, ácido N-acetil-2-desoxineur-2-enamínico, fructosa, ácido N-glicolilneuramínico, fucosa, ácido 3-desoxi-D-mano-oct-2-ulosónico, fucitol, ramnosa, galactosa, 3, 4-di-O-metilramnosa, galactosamina, psicosa, N-acetilgalactosamina, quinovosa, 4-sulfato de β-D-galactopiranososa, ribosa, glucosa, ribosa 5-fosfato, glucosamina, ribulosa, 2,3-diamino-2,3-didesoxi-D-glucosa, sorbosa, glucitol, tagatosa, N-acetilglucosamina, talosa, ácido glucurónico, xilosa, glucopiranonato de etilo, xilulosa, gulosa, 2-C-metilxilosa e idosa.
- 15
- 20
- 25 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "resto disacárido" se refiere a un sustituyente de azúcar compuesto de monosacáridos unidos glicosídicamente, o derivados del mismo. Los ejemplos de restos disacáridos adecuados incluyen sacarosa, lactosa y maltosa.
- 30 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "grupo amino opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo amino no sustituido (NH<sub>2</sub>) o un grupo amino sustituido en el átomo de nitrógeno con un máximo de dos sustituyentes y sus sales. La expresión "resto que contiene un grupo amino opcionalmente sustituido" se refiere a grupos que contienen un grupo amino (NH<sub>2</sub>) o un grupo amino sustituido en el átomo de nitrógeno con hasta dos sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes opcionales incluyen alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>11</sub> y los grupos protectores de nitrógeno adecuados (véase "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora Greene y Peter Wuts, tercera edición, Wiley Interscience, 1999). Preferentemente, el grupo amino puede transportar una carga positiva a un pH biológico. En una forma preferida de la invención, Y se selecciona entre el grupo que consiste en: -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>12</sup>)-COR<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>C(=NR<sup>13</sup>)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>13</sup>)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>13</sup>C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N=NC(NR<sup>13</sup>)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>13</sup>NR<sup>13</sup>C(=O)NHN(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>13</sup>C(=O)NHN(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, donde R<sup>12</sup> y cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>14</sup> se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y NR<sup>12</sup>; y un grupo ciclo que contiene N de 3-8 miembros, tal como piperidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo o piperazinilo, donde el grupo ciclo que contiene N de 3-8 miembros puede estar unido mediante un átomo de nitrógeno o carbono. Los grupos Y preferidos incluyen guanidino [-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>] opcionalmente sustituido, amidino [-C(=NH)NH<sub>2</sub>], ureido [-NHC(=O)NH<sub>2</sub>], carbazono [-N=NC(=O)NHNH<sub>2</sub>], carbazido [-NHNHC(=O)NHNH<sub>2</sub>] y semicarbazido [-NHC(=O)NHNH<sub>2</sub>] y amino (NH<sub>2</sub>).
- 35
- 40
- 45 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo.
- 50 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>" se refiere a grupos alquilo cíclicos que tienen de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- Tal como se usa en el presente documento, la expresión "arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>" se refiere a sistemas aromáticos carbocíclicos que tienen de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen fenilo y naftilo.
- 55 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>" se refiere a sistemas aromáticos carbocíclicos que tienen 6 átomos de carbono unidos a un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Un ejemplo de un grupo arilalquilo es un grupo bencilo.
- 60 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alcoxi de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y diferentes isómeros butoxi.
- 65 El término cadena lateral α de un α-aminoácido incluye el grupo α-R de un α-aminoácido y puede seleccionarse -CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>SH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>(4-imidazol), -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Ph, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)OH,

-CH<sub>2</sub>(3-indolilo), -CH<sub>2</sub>(4-hidroxifenilo) y -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Este término también incluye grupos α-R de α-aminoácidos que no son de origen natural, tales como los que se encuentran en la homoarginina, homoserina, homocisteína, norvalina, norleucina o los derivados de amidino. Por ejemplo, tales cadenas α-secundarias incluyen -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>C(=NH)NH<sub>2</sub> donde v es un número entero entre 1 y 4. Otros derivados pueden incluir cadenas α-secundarias donde los grupos hidroxilo, tiol o amino están protegidos con grupos protectores de hidroxilo, tiol o amino adecuados (véase "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora Greene y Peter Wuts, tercera edición, Wiley Interscience, 1999).

B es un resto α-aminoácido, un resto β-aminoácido o un resto aminoácido α,α-disustituido. Los α-aminoácidos adecuados incluyen los derivados de α-aminoácidos de origen natural y de los α-aminoácidos de origen no natural. Los ejemplos de α-aminoácidos adecuados incluyen restos de α-aminoácido D y L obtenidos de alanina, arginina, homoarginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, homocisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, norleucina, lisina, metionina, fenilalanina, serina, homoserina, treonina, triptófano, tirosina, prolina, valina y norvalina. Otros restos de α-aminoácidos adecuados pueden tener una cadena lateral que contiene un grupo amidino, por ejemplo, (CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>C(=NH)NH<sub>2</sub> donde v es un número entero de 1 a 4. D- o L-alanilo, D-lisinilo. Se prefieren particularmente los restos de D-arginilo y D-homoarginilo. Los β-aminoácidos adecuados incluyen H<sub>2</sub>NC(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>C(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>H donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> pueden ser H y cualquiera de los sustituyentes descritos anteriormente para los α-aminoácidos y todos los posibles estereoisómeros. Los aminoácidos α,α-disustituídos incluyen cualquiera de los anteriores α-aminoácidos que tienen un sustituyente adicional en la posición α. Los sustituyentes adecuados incluyen alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> dialquilamino, (CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NH alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>O alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen:

- 25 (aR/S, 2S, 5R)-8-Acetamido-2-alil-9-[3-(3'-alil-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftil)]-3,6-diaza-5-(4-[[*tert*-butoxi]carbonil]-amino)butil)-4,7-dioxononanoato de bencilo
- clorhidrato de (aR/S, 7R, 10S)-4-acetamido-7-(4-aminobutil)-6,9-diaza-10-metoxicarbonil-1(1,3),2(1,3)-di(2-metoxinaftaleno)-5,8-dioxociclotetradecafano-12-eno
- 30 clorhidrato de (aR/S, 7R, 10S)-4-acetamido-7-(4-aminobutil)-6,9-diaza-10-metoxicarbonil-1(1,3),2(1,3)-di(2-metoxinaftaleno)-5,8-dioxociclotetradecafano
- 35 (aR/S, 7R, 10S)-4-acetamido-6,9-diaza-10-benciloxicarbonil-7-(4-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino)butil)-1(1,3),2(1,3)-di(2-metoxinaftaleno)-5,8-dioxociclotetradecafano-12-eno
- clorhidrato de (aR/S, 2S, 5R)-8-Acetamido-2-alil-9-[3-(3'-alil-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftil)]-3,6-diaza-5-(3-guanidino)propil)-4,7-dioxononanoato de metilo
- 40 clorhidrato de (aR/S, 7S, 10S)-4-acetamido-6,9-diaza-7-(3-guanidinopropil)-10-metoxicarbonil-1(1,3),2(1,3)-di(2-metoxinaftaleno)-5,8-dioxociclotetradecafano-12-eno
- clorhidrato de (aR/S, 7R, 10S)-4-acetamido-6,9-diaza-7-(3-guanidinopropil)-10-metoxicarbonil-1(1,3),2(1,3)-di(2-metoxinaftaleno)-5,8-dioxociclotetradecafano
- 45 clorhidrato de (aR/S, 2S, 5R)-2-alil-5-[2-[[2'-aliloxi-1,1'-binaftoximetil]carbonil]amino)-3-aza-9-guanidino-4-oxononanoato de metilo
- 50 (aR/S, 7R, 10S)-6,9-diaza-3,15-dioxa-5,8-dioxo-7-(4-guanidinobutil)-10-metoxicarbonil-1(1,2), clorhidrato de 2(1,2)-dinaftalenociclopentadecafano-12-eno
- clorhidrato de (aS/R, 2S, 5R)-2-alil-10-(2'-aliloxi-1,1'-binaft-2-oxi)-5-(4-aminobutil)-3,6-diaza-4,7-dioxodecanoato de metilo
- 55 clorhidrato de (aS/R, 2S, 5R)-2-alil-10-(2'-aliloxi-1,1'-binaft-2-oxi)-3,6-diaza-5-(4-guanidinobutil)-4,7-dioxodecanoato de metilo
- 60 clorhidrato de (aR/S, 9R, 12S)-8,11-diaza-9-(4-guanidinobutil)-12-metoxicarbonil-1(1,2),2(1,2)-dinaftaleno-3,17-dioxa-7,10-dioxoheptadecafano-15-eno.

Se apreciará que los compuestos de la presente invención tienen más de un centro asimétrico, y por tanto pueden existir en más de una forma estereoisomérica. Algunos de los compuestos pueden existir también como isómeros geométricos. Adicionalmente, algunos compuestos de la invención pueden tener también quiralidad axial conformacional dando como resultado atropisómeros. La invención se extiende a cada una de estas formas individualmente y a sus mezclas, incluyendo racematos. Los isómeros pueden separarse convencionalmente

mediante métodos cromatográficos o utilizando un agente de resolución. Como alternativa, los isómeros individuales pueden prepararse mediante síntesis asimétrica utilizando intermedios, reactivos o catalizadores quirales.

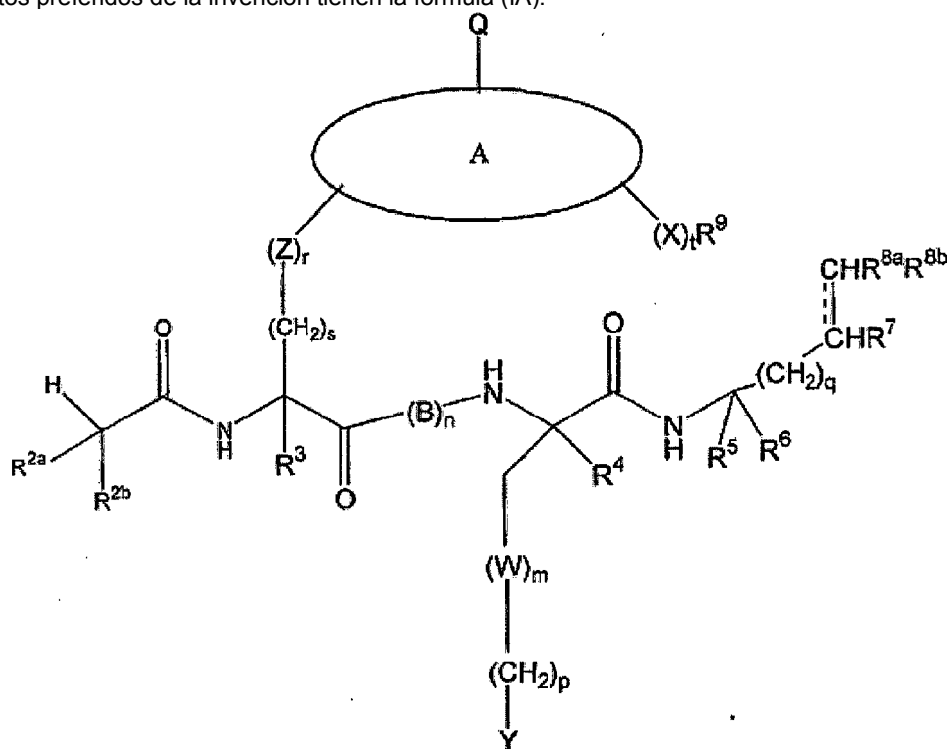
5 Las sales del compuesto de fórmula (I) son preferentemente farmacéuticamente aceptables, pero se apreciará que las sales no farmacéuticamente aceptables están comprendidas también en el alcance de la presente invención, ya que estas son útiles como intermedios en la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales no tóxicas convencionales o sales de amonio cuaternario de estos compuestos, que se pueden formar, por ejemplo, a partir de ácidos o bases orgánicas o inorgánicas. Los ejemplos de dichas sales de adición de ácido incluyen las formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables, tales como ácidos  
10 acético, propiónico, cítrico, láctico, metanosulfónico, toluenosulfónico, bencenosulfónico, salicílico, ascórbico, clorhídrico, ortofosfórico, sulfúrico y bromhídrico. Las sales básicas incluyen las formadas con cationes farmacéuticamente aceptables, tales como las sales de sodio, potasio, litio, calcio y magnesio, amonio y alquilamonio. Asimismo, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo del tipo dimetilo y  
15 dietilsulfato; y otros.

Los derivados farmacéuticamente aceptables pueden incluir cualquier sal, hidrato, profármaco o cualquier otro compuesto farmacéuticamente aceptable que, tras la administración a un sujeto, sea capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o un metabolito antibacterianamente activo o uno de sus residuos. Por  
20 ejemplo, los compuestos donde un grupo hidroxilo en el resto Q se ha reemplazado por un éster de fosfato están comprendidos en el alcance de los derivados farmacéuticamente aceptables.

El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Un experto en la materia imaginará rápidamente estos derivados, e incluyen N- $\alpha$ -aciloxi  
25 amidas, derivados de N-(aciloxialcoxi carbonil) amina y ésteres de  $\alpha$ -aciloxialquil ésteres de fenoles y alcoholes. Un profármaco puede incluir modificaciones para uno o más de los grupos funcionales de un compuesto de la invención.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, la frase "un grupo que puede transformarse *in vivo*" utilizada en relación con otro grupo funcional incluye todos aquellos grupos funcionales o derivados de dichos grupos que tras su  
30 administración a un mamífero pueden convertirse en el grupo funcional indicado. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente si un grupo puede convertirse *in vivo* en el grupo funcional indicado utilizando estudios enzimáticos o animales rutinarios.

Los compuestos preferidos de la invención tienen la fórmula (IA):



35 donde A, Q, Z, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, B, W, Y, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>9</sup>, X, r, s, n, m, p, q y t son como se ha definido anteriormente.

Se aplican preferentemente una o más de las siguientes definiciones a los compuestos preferidos:

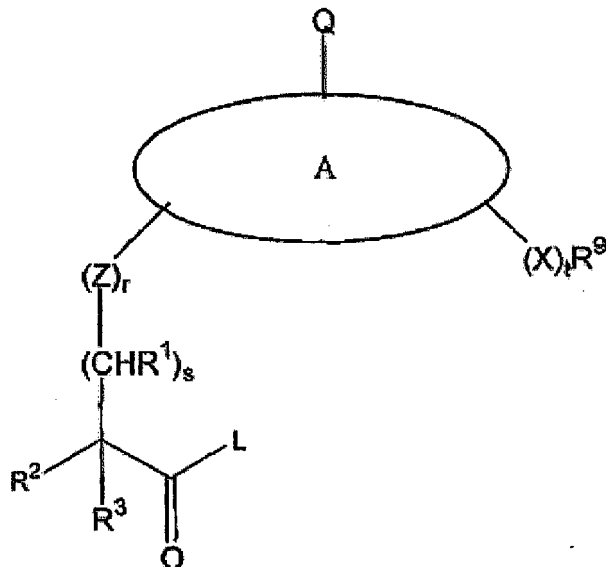
- 5 -Q es hidrógeno;  
 -Z es -O- o -CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-, más preferentemente -O- o -CH<sub>2</sub>-;  
 -R<sup>1</sup> es hidrógeno o hidroxilo;  
 -R<sup>2</sup> es hidrógeno, hidroxilo o NHC(=O)CHR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, preferentemente hidrógeno o NHC(=O)CH<sub>3</sub>;  
 -R<sup>3</sup> es hidrógeno;  
 -B está ausente o es un resto de D o L alanilo, un D o L-lisinilo, un resto de D o L arginilo o un resto de D o L-homoarginilo;  
 10 -W está ausente o es CH<sub>2</sub>;  
 -Y es NH<sub>2</sub>, NHC(=NH)NH<sub>2</sub> o sus sales;  
 -R<sup>4</sup> es hidrógeno;  
 -R<sup>5</sup> es hidrógeno;  
 -R<sup>6</sup> es -CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, donde R<sup>15</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, más preferentemente R<sup>15</sup> es metilo o bencilo;  
 15 R<sup>8b</sup> y R<sup>9</sup> son hidrógeno y X es -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>u</sub>-, -CH=CH-, -O(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)CH=CH- o -CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-CH=CH-, donde R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son hidrógeno y u es un número entero seleccionado entre 2 o 3;  
 R<sup>8b</sup> y R<sup>9</sup> juntos forman un enlace covalente entre X y el átomo de carbono al cual se une R<sup>8b</sup> y X es -CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-, donde R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son hidrógeno.

20 Son compuestos de la presente divulgación donde A es un resto carbazol:

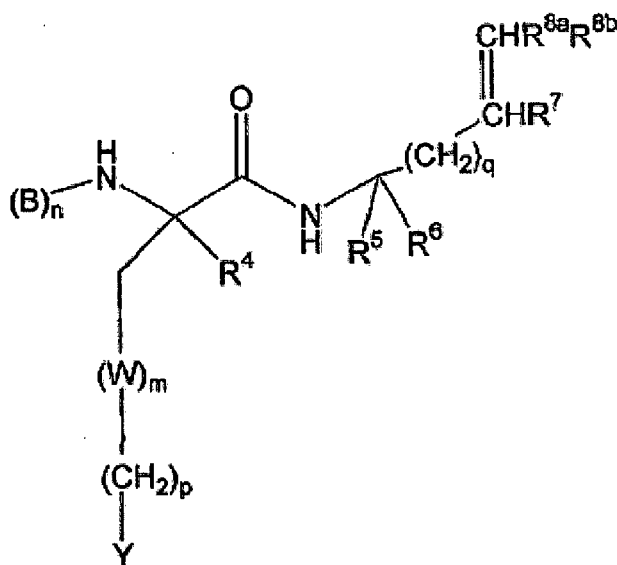
- HCl de 6-acetamido-8,11-diaza-9-(3-guanidinopropil)-12-metoxicarbonil-7,10-dioxo-[12](3,6)-1R-carbazolofano (9R, 12S),  
 25 HCl de 8-acetamido-3,6-diaza-5-[3-guanidinopropil]-4,7-dioxo-2-propil-9-[3-(6-propil)-9R-carbazol]nonanoato de metilo (2S,5R),  
 HCl de 6-acetamido-8,11-diaza-14-eno-9-(3-guanidinopropil)-12-metoxicarbonil-7,10-dioxo-[12](3,6)-1R-carbazolofano (9R,12S),  
 30 HCl de 8-acetamido-5-[4-aminobutil]-3,6-diaza-4,7-dioxo-2-propil-9-[3-(6-propil)-9R-carbazol]nonanoato de metilo (2S, 5R),  
 HCl de 6-acetamido-9-(4-aminobutil)-8,11-diaza-12-metoxicarbonil-7,10-dioxo-[12](3,6)-1R-carbazolofano (9S,12S),  
 35 HCl de 6-acetamido-8,11-diaza-9-(3-guanidinopropil)-12-metoxicarbonil-7,10-dioxo-[12](3,6)-1R-carbazolofano (9S,12S),  
 HCl de 6-acetamido-9-(4-aminobutil)-8,11-diaza-14-eno-2-metoxicarbonil-7,10-dioxo-[12]((4,17)-1R-carbazolofano (9R,12S),  
 40 HCl de 6-acetamido-9-(4-aminobutil)-8,11-diaza-12-metoxicarbonil-7,10-dioxo-[12](3,6)-1R-carbazolofano (9R,12S),  
 45 HCl de 6-acetamido-9-(4-aminobutil)-8,11-diaza-1-*terc*-butoxicarbonil-14-eno-12-metoxicarbonil-7,10-dioxo-[12](3,6)-1R-carbazolofano (9S,12S),  
 HCl de 6-acetamido-9-(4-aminobutil)-8,11-diaza-1-*terc*-butoxicarbonil-12-metoxicarbonil-7,10-dioxo-[12](3,6)-1R-carbazolofano (9S,12S),  
 50 HCl de 6-acetamido-9-(4-aminobutil)-8,11-diaza-12-metoxicarbonil-1-(4-metoxifenilmetileno)-7,10-dioxo-[12](3,6)-1R-carbazolofano (9S,12S),  
 55 HCl de 6-acetamido-9-(4-aminobutil)-8,11-diaza-4-eno-12-metoxicarbonil-1-(4-metoxifenilmetileno)-7,10-dioxo-[12](3,6)-1R-carbazolofano (9S,12S),  
 HCl de 6-acetamido-9-(4-aminobutil)-8,11-diaza-14-eno-12-metoxicarbonil-7,10-dioxo-[12](3,6)-1R-carbazolofano (9S,12S),  
 60 HCl de 6-acetamido-8,11-diaza-14-eno-9-(3-guanidinopropil)-12-metoxicarbonil-7,10-dioxo-[12](3,6)-1R-carbazolofano (9S,12S),  
 HCl de 8-acetamido-5-[4-aminobutil]-3,6-diaza-9-[3-(9-metoxifenilmetileno)-6-propil-9R-carbazol]-4,7-dioxo-2-propilnonanoato de metilo (2S,5S).  
 65

Son compuestos particularmente preferidos donde A es un resto 2,2'-disustituido con binaftilo, los compuestos preparados en los Ejemplos 15 y 21.

5 Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)



donde L es OH o un grupo activador; con un compuesto de fórmula (III)



10 donde B es H o un aminoácido que tiene un grupo amino libre; en las condiciones adecuadas. Salvo que se definan de otra forma, A, Q, X, Z, B, W, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>9</sup>, n, m, p, q, r, s y t en las fórmulas (II) y (III) son como se define en la fórmula (I).

15 El compuesto de fórmula (I) preparado mediante el acoplamiento de los compuestos de fórmulas (II) y (III) puede transformarse adicionalmente utilizando enfoques convencionales para proporcionar otros compuestos de fórmula (I).

Convenientemente, la reacción entre los compuestos de fórmulas (II) y (III) se basa en la formación de un enlace amida y puede realizarse utilizando enfoques utilizados de manera rutinaria en la síntesis de péptidos. Por ejemplo, la reacción de acoplamiento de una amina con un ácido carboxílico (L= OH) o un carbono carbonilo activado, tal como cloruro de acilo, azida de acilo o un anhídrido (L= Cl, N<sub>3</sub>, OC(O)R).

20



Pueden prepararse convenientemente compuestos de fórmula (II) a partir de un sistema de anillo aromático o heteroaromático que porte cualquiera de:

(a) los sustituyentes deseados; o

(b) los grupos funcionales que pueden convertirse en los sustituyentes deseados utilizando enfoques convencionales conocidos por los expertos en la materia; o

(c) las posiciones adecuadamente activadas en el núcleo del sistema del anillo son tales que los sustituyentes deseados se pueden colocar en el sistema del anillo utilizando enfoques convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Además, el sistema de anillo incluye una posición que puede convertirse en el grupo  $-(X)_tR^9$ , y una posición donde se puede formar la cadena lateral que va a hacerse reaccionar con (III). Estas posiciones pueden ser grupos funcionales o pueden ser posiciones que pueden activarse adecuadamente en el sistema del anillo de manera que permitan la conversión en grupos funcionales utilizando enfoques convencionales conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, los grupos funcionales incluyen halógeno, hidroxilo, amino, alcóxicarbonilo y alqueno. Los ejemplos de posiciones activadas adecuadamente incluyen aquellas que pueden halogenarse, hidroxilarse, oxidarse a un grupo carbonilo, alquilarse o acilarse.

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

La cadena lateral que va a hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (III) puede formarse utilizando cualquier enfoque adecuado fácilmente determinable para los expertos en la materia. Convenientemente, un grupo haloalquilo en el sistema de anillo puede alquilarse para formar la cadena lateral, en algunos casos tras la modificación adicional. La cadena lateral incluye la funcionalidad adecuada para permitir la reacción entre compuestos de las fórmulas (II) y (III). Preferentemente, esto se basa en la formación de un enlace amida y puede realizarse utilizando soluciones usadas rutinariamente en la síntesis de péptidos, por ejemplo, la reacción de una amina con un carbono carbonilo adecuadamente activado. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente la metodología adecuada para construir la cadena lateral deseada.

Cuando sea adecuado, pueden utilizarse grupos protectores para enmascarar determinadas posiciones en el compuesto de fórmula (II) con el fin de evitar o limitar reacciones secundarias indeseadas.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (III) utilizando enfoques familiares para los expertos en la materia de química de péptidos o modificaciones sencillas de dichos enfoques. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente la metodología adecuada para construir el compuesto de fórmula (III).

Cuando sea adecuado, pueden utilizarse grupos protectores para enmascarar determinadas posiciones en el compuesto de fórmula (II) con el fin de evitar o limitar las reacciones secundarias indeseadas.

Preferentemente, el compuesto de fórmula (III) incluye un grupo amino libre y el compuesto de fórmula (II) incluye un ácido carboxílico libre o un carbono carbonilo activado que puede hacerse reaccionar en condiciones adecuadas para formar un enlace amida.

Los compuestos de fórmula (I) donde  $R^{8b}$  y  $R^9$  forman juntos un enlace covalente entre X y el carbono al que está unido  $R^{8b}$ , se forman convenientemente mediante ciclación del compuesto no ciclado correspondiente. Puede conseguirse la ciclación utilizando cualquier reacción de cierre de anillo conocida por los expertos en la materia. Por ejemplo, cuando el enlace entre  $CHR^7$  y  $CHR^{8a}R^{8b}$  es un doble enlace y  $-(X)_tR^9$  incluye un enlace alqueno, entonces el cierre del anillo puede realizarse convenientemente utilizando una reacción de metátesis de cierre de anillo. El alqueno ciclado resultante puede reducirse fácilmente a un enlace alquilo utilizando enfoques convencionales.

En la sección experimental, se describen con más detalle ejemplos de estos enfoques generales.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos, particularmente seres humanos. Son particularmente útiles para tratar infecciones producidas por bacterias Gram positivas. En particular, los compuestos de la invención son útiles para tratar infecciones producidas por bacterias Gram positivas, tales como *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, incluyendo cepas multirresistentes tales como *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

La divulgación también incluye un método para el tratamiento de infecciones bacterianas en un mamífero que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto (I).

La divulgación incluye también el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de infecciones bacterianas.

Los compuestos de la invención se administran al mamífero en una cantidad eficaz de tratamiento. Tal como se usa en el presente documento, se pretende que una cantidad eficaz de tratamiento incluya alcanzar al menos parcialmente el efecto deseado, o retrasar el inicio de, o inhibir el avance de, o detener o invertir en su conjunto el inicio o avance de la infección bacteriana.

5 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz de tratamiento" se refiere a una cantidad de compuesto que, cuando se administra de acuerdo con un régimen de dosificación deseado, proporciona la actividad terapéutica deseada. La dosificación puede suceder en intervalos de minutos, horas, días, semanas, meses o años, o de forma continua durante uno cualquiera de estos periodos. Las dosificaciones adecuadas se basan en el intervalo de aproximadamente 0,1 ng por kg de peso corporal a 1 g por kg de peso corporal por dosificación. La dosificación está preferentemente en el intervalo de 1 ng a 1 g por kg de peso corporal por dosificación, tal como en el intervalo de 1 mg a 1 g por kg de peso corporal por dosificación. De manera adecuada, la dosificación está en el intervalo de 1 mg a 500 mg por kg de peso corporal por dosificación, tal como de 1 mg a 200 mg por kg de peso corporal por dosificación, o de 1 mg a 100 mg por kg de peso corporal por dosificación. Otras dosificaciones adecuadas pueden estar en el intervalo de 1 mg a 250 mg por kg de peso corporal, incluyendo de 1 mg a 10, 20, 50 o 100 mg por kg de peso corporal por dosificación o de 10 mg a 100 mg por kg de peso corporal por dosificación. Los compuestos de la invención se pueden administrar en una dosis única o en una serie de dosis.

20 El médico a cargo del tratamiento puede determinar las cantidades de dosificación adecuadas y los regímenes de dosificación y pueden depender de la dolencia concreta que se está tratando, la gravedad de la dolencia, así como la salud general, la edad y el peso del sujeto que se está tratando.

25 Cuando sea posible que, para su uso en tratamiento, se pueda administrar un compuesto de la invención como el agente químico puro, es preferible presentar el principio activo como una formulación farmacéutica.

30 La invención proporciona de esta manera además formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más vehículo farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. El transportador o transportadores deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatible con los ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor de los mismos.

35 Las formulaciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para administración por vía oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para su administración por inhalación o insuflación. Los compuestos de la presente invención, junto con un adyuvante, vehículo, o diluyentes convencionales, se pueden poner por tanto en forma de composiciones farmacéuticas y sus dosificaciones unitarias, y en dicha forma se pueden emplear como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas con los mismas, todas para uso oral, en forma de supositorios para administración rectal; o en la forma de soluciones inyectables estériles para el uso parenteral (incluyendo el subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y sus formas farmacéuticas unitarias pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas farmacéuticas pueden contener cualquier cantidad eficaz del principio activo junto con el intervalo de dosis diaria prevista para su uso. Las formulaciones que contienen diez (10) miligramos de principio activo o, de forma más amplia, 0,1 a doscientos (200) miligramos, por comprimido, son de acuerdo con ello formas farmacéuticas unitarias representativas de acuerdo con ello. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una amplia variedad de formas farmacéuticas orales y parenterales. Será evidente para los expertos en la materia que las siguientes formas farmacéuticas pueden comprender, como principio activo, bien un compuesto de la invención o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de la invención.

50 Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser tanto sólidos como líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios, y gránulos dispersables.

55 Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes suspensores, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes para comprimidos, o un material encapsulante.

60 En polvos, el transportador es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido.

En comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad aglutinante necesaria en las proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

65 Los polvos y comprimidos contienen preferentemente entre cinco o diez a setenta por ciento del componente activo. Los transportadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión,

- 5 manteca de cacao, y similares. Se pretende que el término "preparación" incluya la formulación del compuesto activo con material encapsulante como vehículo que proporciona una cápsula donde el componente activo, con o sin vehículos, está rodeado por un transportador, que de esta manera está asociado al anterior. Análogamente, se incluyen sellos y pastillas para chupar. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos, y pastillas para chupar como formas sólidas adecuadas para la administración oral.
- 10 Para preparar supositorios, una cera de bajo punto de fusión, tal como una premezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, se funde en primer lugar y el componente activo se dispersa homogéneamente en el anterior, tal como por agitación. La mezcla homogénea molida se vierte a continuación en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y por tanto solidificar.
- 15 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen además del principio activo los portadores conocidos en la técnica que sean adecuados.
- 20 Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, agua o disoluciones de agua-propilenglicol. Por ejemplo, se pueden formular preparaciones líquidas para inyección parenteral como disoluciones en una solución acuosa de polietilenglicol.
- 25 Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden por tanto formularse para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua) y pueden estar presentes en una forma farmacéutica unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o recipientes multidosis con adición de conservante. Las composiciones pueden tomar la forma de suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos acuosos u oleosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes suspensores, agentes estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante liofilización a partir de una solución, para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril, exenta de pirógeno, antes del uso.
- 30 Pueden prepararse disoluciones acuosas para el uso oral disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes adecuados, aromas, agentes estabilizantes y espesantes, según se desee.
- 35 Pueden prepararse suspensiones acuosas adecuadas para el uso oral dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, u otros agentes suspensores bien conocidos.
- 40 Se incluyen también preparaciones en forma sólida que están previstas que se conviertan, rápidamente antes del uso, en preparaciones en forma líquida para la administración oral. Dichas formas líquidas incluyen disoluciones, suspensiones, y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, endulzantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.
- 45 Para administración tópica a la epidermis, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Las pomadas y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con adición de un agente espesante y/o gelificante adecuado. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y por lo general contienen también uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes suspensores, agentes espesantes, o agentes colorantes.
- 50 Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que incluyen un principio activo en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.
- 55 Las disoluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un gotero, pipeta o pulverizador. Las formulaciones se pueden proporcionar en una forma individual o en monodosis. En este último caso con un gotero o pipeta, esto se puede conseguir por administración al paciente cuando sea adecuado, volumen predeterminado de la solución o suspensión.
- 60 En el caso de una pulverización, esto se puede conseguir, por ejemplo, mediante una bomba dosificadora de pulverización con atomización. Para aumentar la administración y la retención nasal de los compuestos de acuerdo con la invención se pueden encapsular con ciclodextrinas, o formularse con sus agentes esperados para potenciar la administración y la retención en la mucosa nasal.
- 65 Puede conseguirse también la administración al tracto respiratorio por medio de una formulación en aerosol en la cual se proporciona el principio activo en un paquete presurizado con un propelente adecuado tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano, dióxido

de carbono, u otro gas adecuado. El aerosol también puede incluir de manera cómoda un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco se puede controlar mediante la provisión de una válvula de medida.

5 Como alternativa, los principios activos se pueden proporcionar en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla pulverulenta del compuesto en una base de polvo adecuada como lactosa, almidón, derivados de almidón tal como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidona (PVP).

10 De forma cómoda, el transportador pulverulento puede formar un gel en la cavidad nasal. La composición pulverulenta puede presentarse en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o envases tipo blíster desde donde el polvo se puede administrar mediante un inhalador.

15 En las formulaciones previstas para su administración al tracto respiratorio, incluyendo las formulaciones intranasales, el compuesto por lo general tendrá un tamaño de partícula más pequeño, por ejemplo, en el orden de 1 a 10 micrómetros o menos. Dicho tamaño de partícula se puede obtener por medios conocidos en la materia, por ejemplo mediante micronización.

Cuando se desee, se pueden utilizar formulaciones adaptadas para proporcionar la liberación continua del principio activo.

20 Las preparaciones farmacéuticas están preferentemente en formas farmacéuticas unitarias. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de preparación, tal como comprimidos envasados, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. Asimismo, la forma farmacéutica unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello, o una pastilla para chupar, o puede ser una cantidad adecuada de cualquiera de estos en una forma envasada.

Se prefieren composiciones líquidas o en polvo para la administración intranasal, comprimidos o cápsulas para la administración oral y líquidos para la administración intravenosa.

30 La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos que ilustran algunos aspectos preferidos de la presente invención.

35 A lo largo de esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones que siguen, a no ser que el contexto requiera otra cosa, se entenderá que la palabra "comprende", o sus variaciones tales como "comprende" y "que comprende" implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de enteros o etapas indicados pero no la exclusión de cualquier otro entero o etapa o grupo de enteros o etapas.

### Ejemplos

#### 40 Información general experimental

Se realizaron las determinaciones del punto de fusión (pf) en un aparato de punto de fusión Gallenkamp o Reichert. Se obtuvieron espectros de masas mediante ionización química (IQ) e impacto de electrones (IE) en un espectrómetro de masas Shimadzu QP-5000 mediante una técnica de inserción directa con un haz de electrones con una energía de 70 eV. Se obtuvieron los espectros de masas mediante electronebulización (EN) en un espectrómetro VG Quattro. Se determinaron espectros de masas de alta resolución (HRMS) en un espectrómetro VG Autospec o en un espectrómetro de micromasas QT<sup>o</sup>F. Los valores de *m/z* se indican con su intensidad de pico como un porcentaje entre paréntesis. Cuando se especifican, se determinaron espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protones y carbono con un espectrómetro Varian Unity de 300 MHz o con un espectrómetro Varian Unity de 400 MHz. Se registraron espectros en (D) cloroformo (CDCl<sub>3</sub>) utilizando cloroformo o TMS como patrón interno, salvo que se especifique otra cosa. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) en ppm se midieron con respecto al patrón interno. Cuando las muestras presentan diversos isómeros, se proporcionan los desplazamientos químicos para la forma principal debido a que no se podían separar los isómeros principales y secundarios, y el solapamiento de los picos hace difícil especificar todos los desplazamientos químicos del isómero o isómeros menores. Se realizó cromatografía analítica de capa fina (TLC) en placas de aluminio prerrecubiertas con F<sub>254</sub> Merck Kieselgel 60 con un espesor de 0,25 mm. Se realizó toda la cromatografía en columna en condiciones ultrarrápidas en un Merck Kieselgel 60 (malla de 230-400). Las mezclas de disolventes para cromatografía se midieron en volumen. Los extractos de los disolventes orgánicos se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida en un evaporador rotatorio Buchi. Los disolventes se purificaron y se secaron mediante técnicas normalizadas. Se estimó que todos los compuestos tenían una pureza superior al 90 % según el análisis por RMN <sup>1</sup>H y TLC. Los materiales y reactivos de partida se adquirieron de Sigma-Aldrich Pty Ltd y se usaron tal como se recibieron. Éter de petróleo se refiere a un material con 40-60 °C de pe. Se usó específicamente el catalizador de rutenio de Grubb bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)-diclororrutenio.

#### 65 Abreviaturas

Ac acetilo

	Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
	DCM	diclorometano
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
5	HCl	ácido clorhídrico
	EtOAc	acetato de etilo
	MeOH	metanol
	Pmc	2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo
	PS	éter de petróleo
10	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
	HMPA	hexametilfosforamida
15	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletilendiamina
	Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo

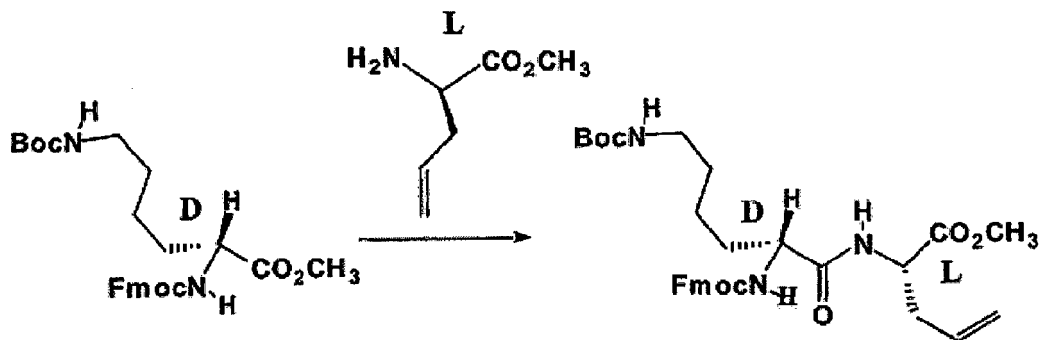
### Ejemplo de síntesis de péptidos

20 Ejemplo 1: Protección del ácido carboxílico de L-alilglicina

Se disolvió L-alilglicina (0,600 g) en metanol seco (7 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (2 equivalentes) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual el disolvente se retiró mediante evaporación rotatoria. El residuo se redisolvió en metanol y se volvió a evaporar varias veces para obtener un 90 % de rendimiento de un sólido de color blanco de bajo punto de fusión.

EM EN 130 [RNH<sup>3+</sup>]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58, 3H, s a, NH<sub>3</sub>; 5,8, 1H, s a, H<sub>2</sub>; 5,32, 1H, d, J = 15,6 Hz, H<sub>1</sub>; 5,26, 1H, d, J = 6,8 Hz, H<sub>1'</sub>; 4,20, 1H, m, H<sub>4</sub>; 3,80, 3H, s, OCH<sub>3</sub>; 2,88, 2H, m, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>. RMN <sup>13</sup>C 75 MHz δ 169,2, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 130,1, C<sub>2</sub>; 121,5, C<sub>1</sub>; 53,3, OCH<sub>3</sub>; 53,0, C<sub>4</sub>; 34,5, C<sub>3</sub>.

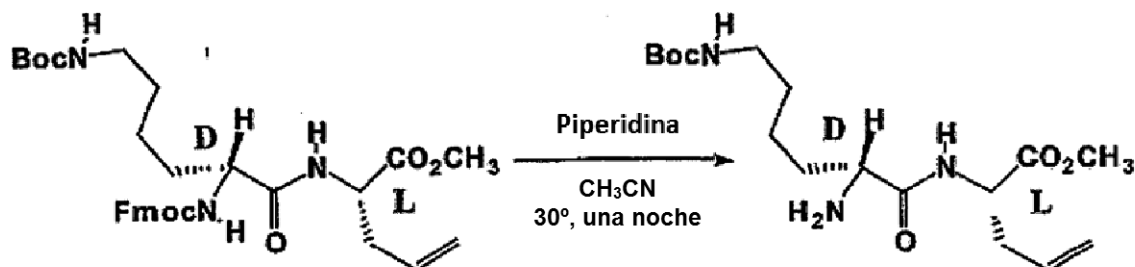
30 Ejemplo 2: Preparación del éster metílico de N $\alpha$ -Fmoc-N $\epsilon$ -Boc-D-Lisina-L-Alilglicina.



35 Se suspendió HCl de éster metílico de L-alilglicina (0,706 g) en diclorometano seco (10 ml) y se añadió Fmoc-D-Lisina (Boc) OH (1 equiv.) en una atmósfera de N<sub>2</sub> con agitación, seguido de DMAP (0,1 equiv.) y diisopropiletilamina (1,0 equiv.). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió DCC (1,0 equiv.). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión se filtró a través de celite y los sólidos se lavaron con DCM frío, el filtrado y los lavados se combinaron y se lavaron dos veces con agua, después el disolvente se retiró mediante evaporación rotatoria. Después, el residuo se sometió a cromatografía en CH<sub>3</sub>OH al 2 %/DCM para dar un rendimiento del 76 % de un sólido escamoso de color crema claro.

40 HRMS Masa calc. 580,3023, Encontrado 580,3018 [M+H], C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76, 2H, d, J = 7,5 Hz, H<sub>17,17'</sub>; 7,59, 2H, d, J = 6,9 Hz, H<sub>20,20'</sub>; 7,40, 2H, t, J = 7,2 Hz, H<sub>19,19'</sub>; 7,31, 2H, ddd, J = 9,0, 7,2, 1,2 Hz, H<sub>18,18'</sub>; 6,7, 1H, d a, J = 6,6 Hz, NH; 5,63, 2H, m a, NH, H<sub>2</sub>; 5,10, 1H, d, J = 5,4 Hz, H<sub>1</sub>; 5,05, 1H, s, H<sub>1'</sub>; 4,65, 2H, H<sub>4</sub>, NH; 4,38, 2H, d, J = 6,6 Hz, H<sub>14</sub>, H<sub>14'</sub>; 4,21, 2H, H<sub>15</sub>, H<sub>8</sub>; 3,71, 3H, s, OCH<sub>3</sub>; 3,11, 2H, d, J = 6,0 Hz, H<sub>12</sub>, H<sub>12'</sub>; 2,52, 2H, m, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>; 1,85, 2H, m; 1,68, 2H, m; 1,48-1,25, 2H, m; 1,43, 9H, s, t-Bu.

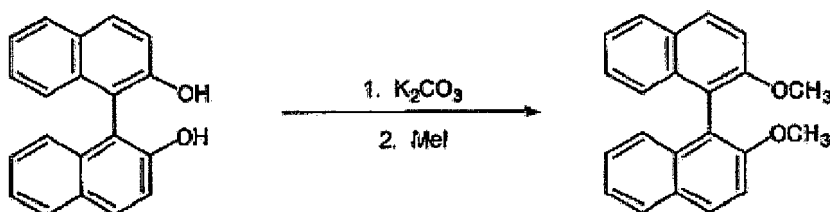
Ejemplo 3: Desprotección del grupo a amino del éster metílico de N $\alpha$ -Fmoc-N $\epsilon$ -Boc-D-Lisina-L-alilglicina.



- 5 Se disolvió éster metílico de Fmoc-D-Lys(Boc)-L-Alilgli (0,631 g) en 10 ml de acetonitrilo seco y se añadió piperidina al 20 %mol en acetonitrilo. El matraz se equipó con un condensador y la reacción se mantuvo en agitación en una atmósfera de N<sub>2</sub> a 30 °C durante una noche. Después, el disolvente se retiró para obtener un semisólido oleoso de color crema pálido, que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 5 % en diclorometano para obtener el producto desprotegido (0,389 g (rendimiento de 58 %) en forma de un aceite de color crema.
- 10 EM EN 358,1 [M+H]<sup>+</sup> RMN <sup>1</sup>H 300 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79, 1H, d, J = 8,1 Hz, NH; 5,66, 1H, m, H<sub>2</sub>; 5,16, 1H, d, J = 5,7 Hz, H<sub>1</sub>; 5,11, 1H, d, J = 0,9 Hz, H<sub>1</sub>'; 4,91, 1H, NH; 4,30, 1H, m, H<sub>4</sub>; 3,74, 3H, s, OCH<sub>3</sub>; 3,33, 1H, s a, H<sub>8</sub>; 3,12, 2H, d, J = 6,0 Hz, H<sub>12</sub>, H<sub>12</sub>'; 2,56, 2H, m, H<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>'; 1,87-1,26, 8H, m, H<sub>9</sub>, H<sub>9</sub>', H<sub>10</sub>, H<sub>10</sub>', H<sub>11</sub>, H<sub>11</sub>', NH<sub>2</sub>; 1,43, 9H, s, 3CH<sub>3</sub>.

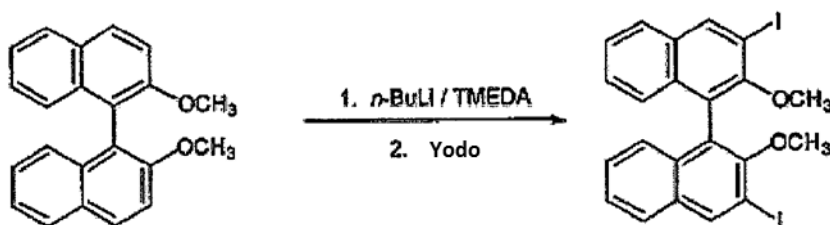
#### Compuestos basados en un núcleo de binaftilo 3,3'-sustituido

- 15 Ejemplo 4: Preparación de (+/-)-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftilo



- 20 Se disolvió (+/-)-1,1'-Bi-2,2'-naftol (10,13 g, 35 mmol) en acetona (300 ml, 0,12 M). Se añadieron carbonato de potasio (16,69 g, 121 mmol) y yoduro de metilo (22 ml, 353 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 48 h. La mezcla de reacción enfriada se evaporó a sequedad, el residuo se recogió en acetona (60 ml) y agua (360 ml), después se agitó durante 7,5 h. El sólido se recogió y se secó al vacío a 100 °C durante una noche para obtener (+/-)-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftilo en forma de un sólido incoloro (10,76 g, 97 %), (lit.<sup>10</sup> 224-225 °C).
- 25 RMN <sup>1</sup>H δ 3,75, s, 6H, OCH<sub>3</sub>; 7,10, d a, J = 8 Hz, 2H; 7,20, dt, J = 1,5, 8 Hz, 2H; 7,30, ddd, J = 1,5, 7, 8 Hz, 2H; 7,45, d, J = 9 Hz, 2H; 7,86, d, J = 7,5 Hz, 2H; 7,96, d, J = 9 Hz, 2H, ArH.

Ejemplo 5: Preparación (+/-)-3,3'-diyodo-2, 2'-dimetoxi-1,1'-binaftilo



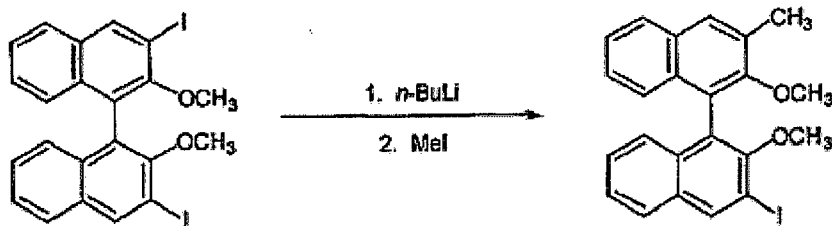
- 30 A una solución de TMEDA (1,0 ml, 6,6 mmol) en éter dietílico (50 ml) se le añadió una solución de n-butil litio (1,6 M en hexanos, 4,4 ml, 7,0 mmol). La solución resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió (+/-)-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftilo (1,038 g, 3,3 mmol) en forma de un sólido a la mezcla de reacción que después se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se enfrió a -80 °C y se añadió yodo (2,8 g, 11,0 mmol) durante varios minutos usando un tubo de adición. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se agitó con una solución de sulfito sódico acuoso saturado (añadido con cuidado) durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>/Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El aceite resultante de color amarillo intenso se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida
- 40

(acetato de etilo al 5 % en hexano) para obtener (+/-)-3,3'-diyodo-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftilo en forma de un sólido cristalino de color amarillo pálido (0,954 g, 51 %).

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  3,41, s, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>; 7,07, d,  $J = 8$  Hz, 2H; 7,26, ddd,  $J = 1,5, 7, 8$  Hz, 2H; 7,40, ddd,  $J = 1,7, 8$  Hz, 2H; 7,79, d,  $J = 8$  Hz, 2H, ArH; 8,53, s, 2H, ArH4, 4'. RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  61,1, OCH<sub>3</sub>; 92,3, 125,3, 4°ArC; 125,6, 125,75, 126,9, 127,05, 132,2, 4°ArC; 133,8, 4°ArC; 139,9, 154,5, 4°ArC.  $m/z$  (Cl, +ve) 567 (100 %). C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>I<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup> requiere 567.

El subproducto de esta reacción es (+/-)-3-yodo-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftilo, que se separó del (+/-)-3,3'-diyodo-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftilo usando cromatografía.

Ejemplo 6: Preparación (+/-)-3-yodo-2,2'-dimetoxi-3'-metil-1,1'-binaftilo



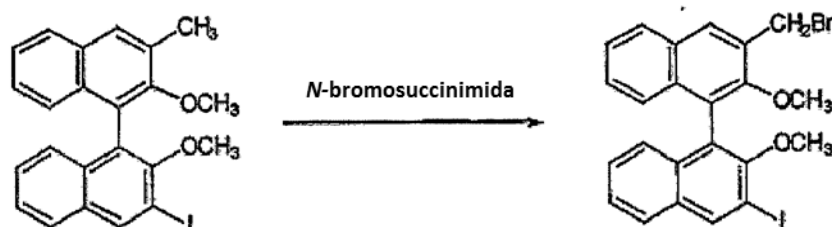
A una solución a -80 °C de (+/-)-3,3'-diyodo-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftilo (2,016 g, 3,6 mmol) en THF (seco, destilado, 80 ml, 0,044 M) se le añadió gota a gota *n*-butil litio (2,8 ml, 3,9 mmol). La mezcla de reacción se volvió de color amarillo y se agitó durante 1 h antes de la adición de yoduro de metilo (seco, destilado, 0,35 ml, 5,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h más, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (4 gotas). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, el residuo se recogió en éter dietílico y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para obtener un sólido de color amarillo pálido. La purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 4 % en hexano) produjo (+/-)-2,2'-dimetoxi-3-yodo-3'-metil-1,1'-binaftilo.

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  2,55, s, 3H, CH<sub>3</sub>; 3,36, s, 6H, OCH<sub>3</sub>; 7,06, d,  $J = 8$  Hz, 1H; 7,12, d,  $J = 8$  Hz, 1H; 7,16-7,42, m, 2H, ArH; 7,80, t,  $J = 8$  Hz, ArH; 7,81, s, 3H, ArH4"; 8,52, s, ArH4.

El producto también contenía (+/-)-3,3'-diyodo-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftilo (10 %) y (+/-)-2,2'-dimetoxi-3,3'-dimetil-1,1'-binaftilo (8 %).

Otros productos de reacción separados por cromatografía fueron (+/-)-2,2'-dimetoxi-3-yodo-1,1'-binaftilo y (+/-)-2,2'-dimetoxi-3-metil-1,1'-binaftilo.

Ejemplo 7: Preparación (+/-)-3-bromometil-3'-yodo-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftilo

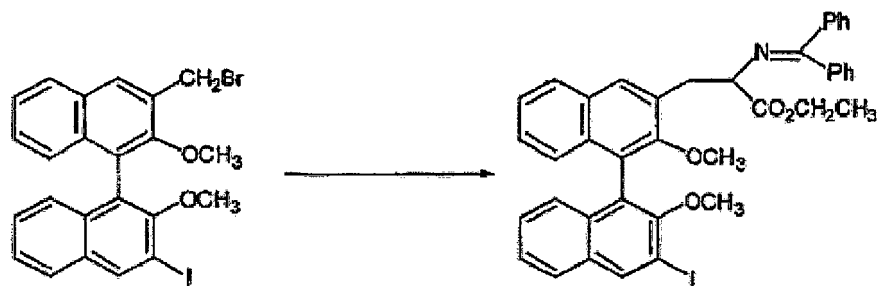


Se disolvió (+/-)-3-yodo-2,2'-dimetoxi-3'-metil-1,1'-binaftilo (1,737 g, 3,8 mmol) en tetracloruro de carbono (100 ml) y se añadió *N*-bromosuccinimida (1,316 g, 7,4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo, seguido de la irradiación externa de matraz de pírax con una lámpara de mercurio de 500 W durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró (para retirar la succinimida), el filtrado se evaporó a sequedad para dar un sólido de color rojo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 4 % en hexano) para producir un sólido cristalino incoloro (1,130 g) que era una mezcla que contenía (+/-)-3-bromometil-3'-yodo-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftilo (0,942 g, 46 %).

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  3,36, s, 3H, OCH<sub>3</sub>; 3,40, s, 3H, OCH<sub>3</sub>; 4,72 d,  $J = 9,9$  Hz, 1H, CH<sub>2A</sub>; 4,91, d,  $J = 9,9$  Hz, 1H, CH<sub>2B</sub>; 7,08, d,  $J = 8$  Hz, 1H; 7,18, d,  $J = 8$  Hz, 1H; 7,23-7,44, m, 4H; 7,80, d,  $J = 8$  Hz, 1H; 7,88, d,  $J = 8$  Hz, 1H, ArH; 8,07, s, 1H, ArH4 y 8,54, s, 1H, ArH4'.

Se encontró que el otro componente era (+/-)-3-bromo-3'-bromometil-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftilo (0,188 g, 10 %).

Ejemplo 8: Preparación de (+/-)-3-[3-(2,2'-dimetoxi-3'-yodo-1,1'-binaftil)]-2-[(difenilmetileno)-amino]propanoato de etilo

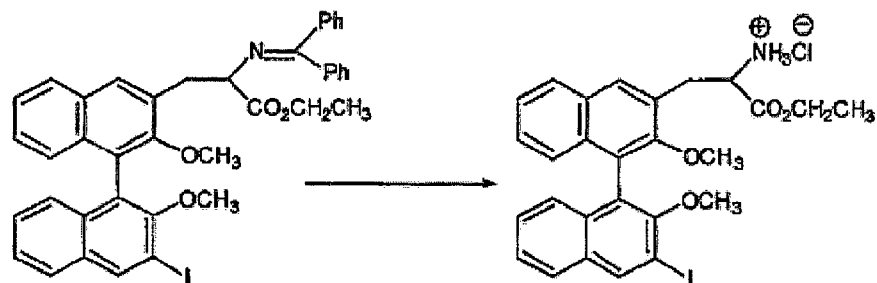


5 A una solución a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  de HMPA (0,7 ml, 4,02 mmol) y diisopropilamina (0,24 ml, 1,71 mmol) en THF (seco, destilado, 40 ml) se le añadió n-butil litio (1,32 M en hexanos, 1,4 ml, 1,85 mmol). La solución de color amarillo pálido se agitó durante 10 min y después se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

10 A esta solución se le añadió una solución de *N*-(difenilmetileno)glicinato de etilo (0,450 g, 1,68 mmol) en THF (seco, destilado, 20 ml) usando una cánula y preenfriando la solución de adición haciendo deslizar las gotas por el matraz receptor. La mezcla resultante se agitó durante 30 min y después se añadió una solución de 3-bromometil-2,2'-dimetoxi-3'-yodo-(+/-)-1,1'-binaftilo (0,895 g, 1,68 mmol) en THF (seco, destilado, 40 ml) usando una cánula. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La solución de color amarillo se inactivó con una solución acuosa de cloruro de amonio (1 ml). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para obtener un aceite de color amarillo que contenía (+/-)-3-[3-(2,2'-dimetoxi-3'-yodo-1,1'-binaftil)]-2-[(difenilmetileno)amino]propanoato de etilo. El residuo se utilizó sin purificación adicional, debido a la presencia de HMPA.

15 RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1,21 t,  $J = 5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>; 3,00, s, 3H, OCH<sub>3</sub>; 3,20, s, 3H, OCH<sub>3</sub>; 3,40, dd,  $J = 7, 10$  Hz, 1H, CH<sub>2A</sub>; 3,71, dd,  $J = 3, 10$  Hz, 1H, CH<sub>2B</sub>; 4,11-4,22, m, 2H, OCH<sub>2</sub>; 4,50, c,  $J = 3$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH; 6,82, d,  $J = 5$  Hz, 1H, NH; 7,78-6,98, m, 19H, ArH; 8,49, s, 1H, ArH.

Ejemplo 9: Preparación de sal clorhidrato de (+/-)-2-amino-3-[3-(2,2'-dimetoxi-3'-yodo-1,1'-binaftil)]propanoato de etilo



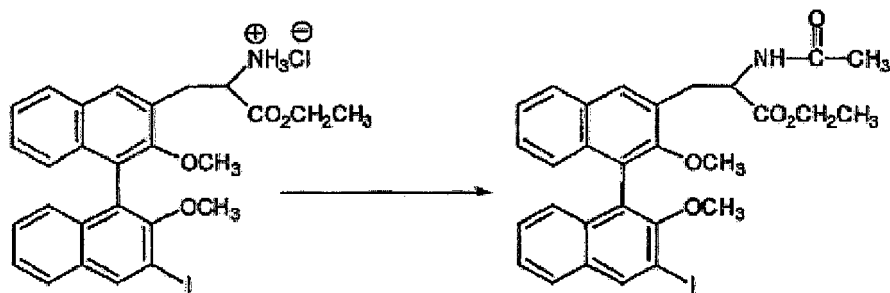
25 A una solución del producto alquilado en bruto del Ejemplo 8 (1,208 g, 1,68 mmol) en éter dietílico (30 ml) se le añadió una solución acuosa al 3 % de cloruro de hidrógeno (15 ml, 4,6 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche y dio un aceite de color amarillo bajo la fase acuosa que estaba bajo la fase orgánica de color amarillo. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo pegajoso de color amarillo se recogió en etanol y se evaporó a sequedad. Esto se repitió dos veces más. El residuo final se secó a alto vacío y después se criodesecó. El producto en bruto se utilizó sin purificación adicional.

30 RMN  $^{13}\text{C}$  MHz  $\delta$  13,8 13,9, ArCH<sub>3</sub>; 33,0, 33,6, ArCH<sub>2</sub>; 53,2, 53,7, OCH<sub>2</sub>; 61,0, 61,1, 61,2, 62,3, OCH<sub>3</sub>; 92,3,  $\alpha$ -CH; 117,4, 124,1, 124,2, 125,1, 125,3, 125,5, 125,6, 125,8, 126,0, 126,2, 126,5, 126,7, 126,75, 126,9, 127,05, 127,65, 127,85, 128,2, 130,0, 130,4, 131,3, 132,0, 132,1, 132,4, 132,8, 132,9, 133,3, 134,8, 133,9, 134,1, 139,7 (x2), 152,5, 154,4, 154,7, 154,9, ArC; 168,6, 169,0, C=O.

35

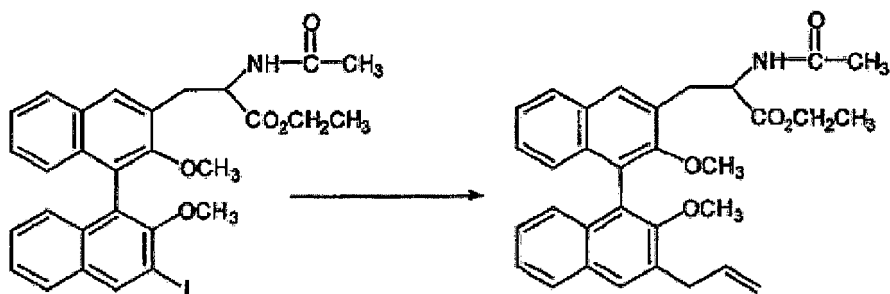


Ejemplo 10: Preparación de (+/-)-2-acetilamino-3-[3-(2,2'-dimetoxi-3'-yodo-1,1'-binaftil)]propanoato de etilo



- 5 El residuo obtenido después de la hidrólisis ácida que contenía la sal de binaftilo obtenida en el Ejemplo 9 (0,992 g, 1,68 mmol) se disolvió en diclorometano (seco, destilado, 100 ml). La solución se agitó brevemente con MgSO<sub>4</sub> (anhidro) y después se enfrió en un baño de sal/hielo. Se añadió trietilamina (0,70 ml, 5,02 mmol), seguido de anhídrido acético (0,4 ml, 4,24 mmol) y DMAP, después de agitar durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución
- 10 acuosa de ácido clorhídrico al 3 % (50 ml) y diclorometano (50 ml). La fase acuosa se retiró y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 3 % de ácido clorhídrico (x1), una solución acuosa saturada 1:1 de cloruro de litio y agua (x2) y después agua (x1). La solución se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el filtrado se evaporó a sequedad para obtener un líquido de color amarillo. El producto en bruto se purificó mediante
- 15 cromatografía en columna corta (acetato de etilo al 10 % en hexano → acetato de etilo) para obtener (+/-)-2-acetilamino-3-[3-(2,2'-dimetoxi-3'-yodo-1,1'-binaftil)]propanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,75 g, 75 % a partir de (+/-)-3-bromometil-3'-yodo-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftilo) (aprox. 91 % por etapa).  
RMN <sup>1</sup>H δ 1,25 t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>; 1,98, s, 3H, COCH<sub>3</sub>; 3,26, s, OCH<sub>3</sub>; 3,28, s, 3H, OCH<sub>3</sub>; 3,30-3,42, m, ArCH<sub>2</sub>; 4,23, m, OCH<sub>2</sub>; 4,73, c, J = 7 Hz, 1H, α-CH; 6,79, d, J = 7 Hz, 1H, NH; 7,05-7,82, ArH; 7,86, s, 1H, ArH<sub>4</sub>; 8,535, s, 1H, ArH<sub>4</sub>'.

20 Ejemplo 11: Preparación de (+/-)-2-acetilamino-3-[3-(3'-alil-2,2'-demetoxi-1,1'-binaftil)]propanoato de etilo

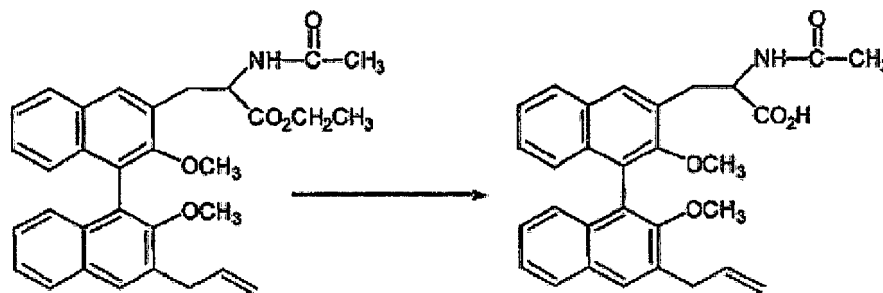


- 25 A una solución del derivado de binaftilo obtenido en el Ejemplo 10 (0,740 g, 1,24 mmol) en 1,4-dioxano (seco, 40 ml) se le añadió cloruro de paladio (0,025 g, 0,14 mmol) y trifenilfosfina (0,136 g, 0,52 mmol). La solución se desoxigenó con argón durante 10 min y a después se le añadió aliltributylestano (0,39 ml, 1,26 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 h. Después de enfriar, la solución se filtró a través de celite y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna corta, para retirar los estannanos, después cromatografía en
- 30 columna ultrarrápida (acetato de etilo al 50 % en hexano) para obtener una mezcla que contenía (+/-)-2-acetilamino-3-[3-(3'-alil-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftil)]propanoato de etilo en forma de un aceite incoloro (0,54 g, 85 %).

- 35 RMN <sup>1</sup>H δ 0,92, t, J = 7 Hz; 1,26, t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>; 1,98, s; 2,04, s, 3H, COCH<sub>3</sub>; 3,17, s, 3H, OCH<sub>3</sub>; 3,235, s, 3H, OCH<sub>3</sub>; 3,25-3,33, m, 2H, CH<sub>2</sub>; 3,58-3,72, m a, 2H, CH<sub>2</sub>; 4,12, c, J = 7 Hz, (OCH<sub>2</sub>); 4,21, c, J = 7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>; 4,71, c, J = 7 Hz, α-CH; 4,84, c, J = 5 Hz, 1H, α-CH; 5,125-5,19, m, 2H, =CH<sub>2</sub>; 6,08-6,22, m, 1H, CH=; 6,78, d, J = 7 Hz; 6,91, d, J = 7 Hz, 1H, NH; 7,14-7,26, m, 4H, ArH; 7,35-7,46, m, 2H, ArH; 7,81-7,85, m 4H, ArH. m/z (CI, +ve) 512 (100 %).  
C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub> + H<sup>+</sup> requiere 512.

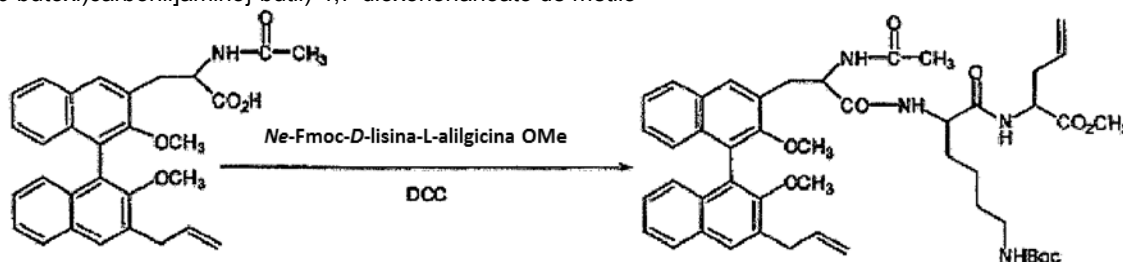
El otro producto en esta mezcla es (+/-)-2-acetilamino-3-[3-(3'-bromo-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftil)]propanoato de etilo.

Ejemplo 12: Preparación del ácido (+/-)-2-acetilamino-3-[3-(3'-alil-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftil)]propanoico



- 5 El derivado de binaftilo obtenido en el Ejemplo 11 (0,522 g, 1,02 mmol) se disolvió en THF (22 ml) y se enfrió en un baño de hielo/agua. A esta solución se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidrato (0,196 g, 4,67 mmol) en agua (9 ml). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 5 h. A la mezcla de reacción se le añadió éter dietílico, la fase acuosa se lavó con éter y las fases de éter combinadas se extrajeron con agua (x2). Las fases acuosas combinadas se acidificó (solución acuosa al 3 %, HCl), se extrajeron con éter dietílico (x3) y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). El filtrado se evaporó a sequedad para obtener el ácido (+/-)-2-acetilamino-3-[3-(3'-alil-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftil)]propanoico en forma de un sólido de color blanco (0,462 g, 94 %).
- 10 RMN <sup>1</sup>H δ 2,07, s, 3H, COCH<sub>3</sub>; 3,07, s, 3H, OCH<sub>3</sub>; 3,20, s, 3H, OCH<sub>3</sub>; 3,28-3,77, m, 2xCH<sub>2</sub>; 4,55, 2xt, J = 5 Hz, 1H, α-CH; 5,11-5,19, m, 2H, =CH<sub>2</sub>; 6,07-6,20, m, 1H, CH=; 7,16-7,56, m, 6H, ArH; 7,74, s a, 1H, NH; 7,84, d, J = 8 Hz, ArH; 7,88, s, 4H, ArH<sub>4,4'</sub>.
- 15

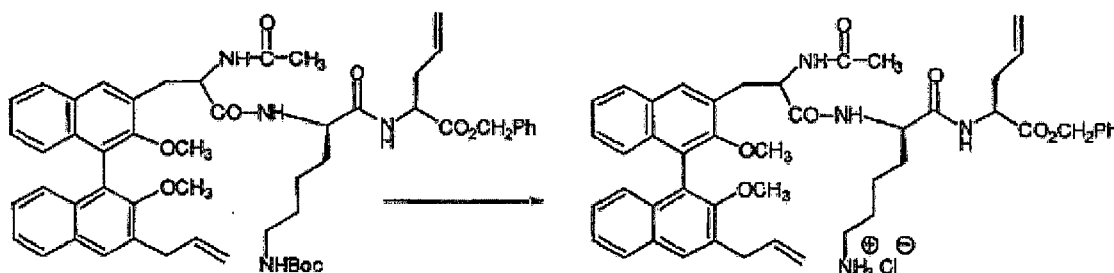
Ejemplo 13: (aR/S,2S,5R)-8-acetamido-2-alil-9-[3-(3'-alil-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftil)]-3,6-diaza-5-(4-{{(terc-butoxi)carbonil}amino} butil)-4,7-dioxononanoato de metilo



- 20 El derivado de binaftilo obtenido en el Ejemplo 12 (0,258 g, 0,53 mmol) se disolvió en diclorometano (seco, 3 ml) y se añadió una solución del dipéptido obtenido en el Ejemplo 3 (recién desprotegido) (0,22 g, 0,61 mmol) en diclorometano (3 ml). A la solución resultante se le añadió 4-dimetilaminopiridina (cristal) y después la solución se enfrió en un baño de hielo/agua. A la solución enfriada se le añadió 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0,111 g, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió diclorometano (10 ml) que después se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó para obtener la amida en forma de un sólido cristalino de color amarillo pálido (0,404 g, 92 %). m/z (EN, +ve) 823 (M + H<sup>+</sup>, producto, 32 %), 723 (823-Boc, 8), 565 (11), 428 (19), 358 (21), 302 (26) y 225 (DCU+H<sup>+</sup>, 100). C<sub>47</sub>H<sub>58</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> + H<sup>+</sup> requiere 823.
- 25
- 30 Ejemplo 13A: Preparación de (aR/S,2S,5R)-8-acetamido-2-alil-9-[3-(3'-alil-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftil)]-3,6-diaza-5-(4-{{(terc-butoxi)carbonil}amino}-butil)-4,7-dioxononanoato de bencilo

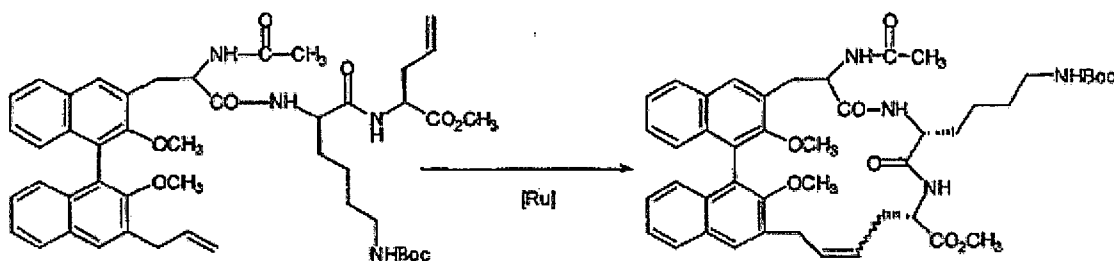
- El éster bencílico de alilglicina correspondiente del compuesto del Ejemplo 13 se preparó por métodos similares a los descritos anteriormente excepto por que se utilizó el precursor de bencilo adecuado. El grupo amino de la cadena lateral de lisina se desprotegió de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15 para obtener el compuesto buscado.
- 35

Ejemplo 13B: clorhidrato de (aR/S,2S,5R)-8-acetamido-2-allyl-9-{3-[3'-allyl-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftil]}-5-(4-aminobutil)-3,6-diaza-4,7-dioxononanoato de bencilo



5 Se preparó a partir del producto obtenido en el Ejemplo 13 (0,0226 g, 0,025 mmol) usando el método expuesto en el Ejemplo 15. El producto se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,014 g, 67 %).  $m/z$  (EN, +ve) 839 (M + CH<sub>3</sub>CN, 1 %), 837 (M + K<sup>+</sup>, 1), 799 (M + H<sup>+</sup>, 19), 626 (2), 449 (4), 338 (6) y 225 (DCU + H<sup>+</sup>, 100).

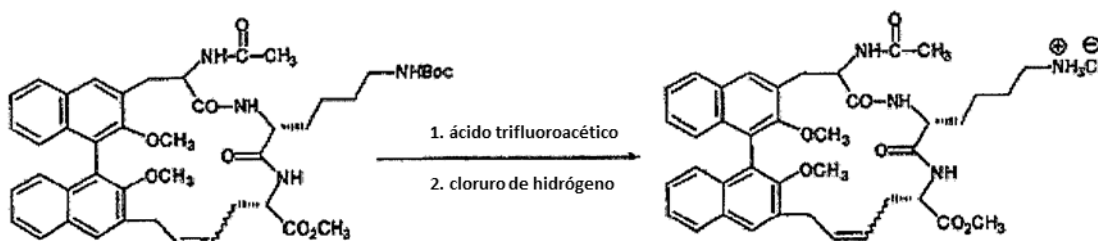
10 Ejemplo 14: Preparación de (aR/S,7R,10S)-4-acetamido-6,9-diaza-7-(4-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]butil]-10-metoxycarbonil-(1,3),2(1,3)-di(2)-metoxinaftalen)-5,8-dioxociclotetradecafano-12-eno



15 El derivado de binaftilo obtenido en el Ejemplo 13 (0,205 g, 0,25 mmol) se disolvió en diclorometano (50 ml). La solución se desoxigenó con argón gaseoso durante 10 min antes de añadir el bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)diclororrutenio (0,022 g, 0,027 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se evaporó a sequedad y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para obtener tres fracciones, cada una de las cuales contenía diferentes productos cíclicos diastereoméricos;

20 1) Sólido de tipo vítreo de color amarillo pálido (0,038 g).  $m/z$  (EN, +ve) 817 (M + Na<sup>+</sup>, 4 %), 795 (M + H<sup>+</sup>, 16), 593 (48) y 297 (O=P(C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>, 100);  
 25 2) Sólido de color pardo claro (0,041 g).  $m/z$  (EN, +ve) 795 (M + H<sup>+</sup>, 54 %), 593 (35), 297 (O=P(C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>, 100), 145 (44), 104 (33) y 86 (64);  
 3) Sólido de tipo vítreo de color amarillo muy pálido (0,073 g) (Total = 0,152 g, 74 %).  $m/z$  (EN, +ve) 795 (M + H<sup>+</sup>, 15 %), 297 (O=P(C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>, 29), 147 (32), 145 (66), 106 (16), 104 (52) y 86 (100). C<sub>45</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> + H<sup>+</sup> requiere 795.

30 Ejemplo 15: Preparación de clorhidrato de (aR/S,7R,10S)-4-acetamido-7-(4-aminobutil)-6,9-diaza-10-metoxycarbonil-(1,3),2(1,3)-di(2)-metoxinaftalen)-5,8-dioxociclotetradecafano-12-eno



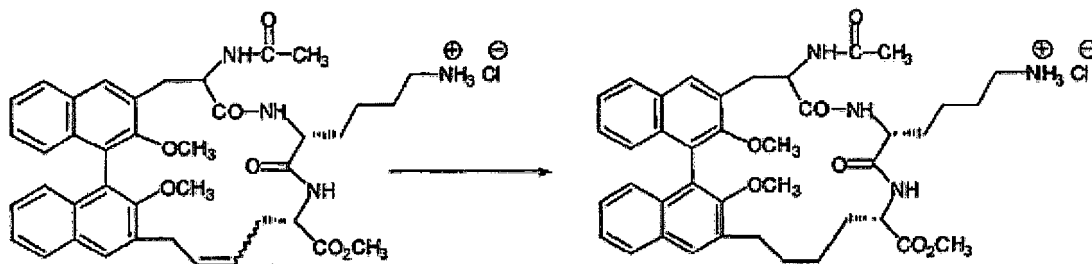
35 Los peptoides diastereoméricos cíclicos protegidos preparados en el Ejemplo 14 (0,073 g, 0,09 mmol) se disolvieron en diclorometano (2 ml) y después se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 min. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se recogió en diclorometano y se evaporó de nuevo a sequedad. Esto se repitió dos veces más. El residuo se recogió en diclorometano (3 ml) y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 1,0 M en éter dietílico (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min antes de evaporarse a sequedad. El residuo se recogió en diclorometano y se evaporó de nuevo a sequedad. Esto se repitió dos veces más. El producto desprotegido se cristalizó en el residuo con éter dietílico y diclorometano. El producto se aisló usando centrifugación para producir el producto cíclico desprotegido en forma de un sólido cristalino

de color amarillo pálido (0,055 g, 82 %).

$m/z$  (EN, +ve) 696,5 (41 %) y 695,8 (53) y 695,4 ( $M + H^+$ , 73) (agregados), 111 (48) y 60 (100).  $C_{40}H_{46}N_4O_7 + H^+$  requiere  $m/z$  695,3445. Encontrado 695,3400.

- 5 También se obtuvieron otros diastereómeros de forma similar -(0,021 g, 60 %)  $m/z$  (EN, +ve) 697 (32 %) y 696 (100) y 695 ( $M + H^+$ , 96) (agregados),  $C_{40}H_{46}N_4O_7 + H^+$  requiere  $m/z$  695,3445, encontrado 695,3435; y (0,023 g, 60 %),  $m/z$  (EN, +ve) 696 (9 %), 695 ( $M + H^+$ , 20); 111 (12) y 60 (100);  $C_{40}H_{46}N_4O_7 + H^+$  requiere  $m/z$  695,3445, encontrado 695,3427.

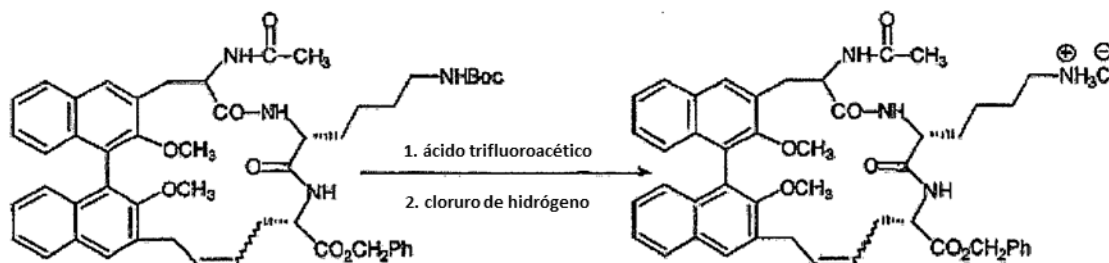
- 10 Ejemplo 15A: clorhidrato de (aR/S,7R,10S)-4-acetamido-7-(4-aminobutil)-6,9-diaza-10-metoxicarbonil-1-(1,3,2(1,3)-di(2-metoxinaftalen)-5,8-dioxociclotetradecafano.



- 15 Uno de los isómeros del peptido ciclado desprotegido obtenido en el Ejemplo 15 se disolvió en una mezcla de diclorometano (0,2 ml), metanol (0,5 ml) y agua (0,2 ml). A esta solución se le añadió Pd al 10 % sobre C (0,001 g, 0,0009 mmol) y el reactor se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se agitó y la atmósfera del interior del reactor se eliminó y se sustituyó por una atmósfera de hidrógeno. Este procedimiento se repitió dos veces. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante varios días antes de eliminar todo el material sólido haciendo pasar la mezcla de reacción a través de un lecho de celite (auxiliar de filtración). El filtrado se evaporó y proporcionó el peptido ciclado desprotegido reducido en forma de un sólido de color blanco (0,001 g, 33 %).
- 20  $m/z$  (EN, +ve) 697 ( $M + H^+$ , 100 %); 316 (51), 288 (74).

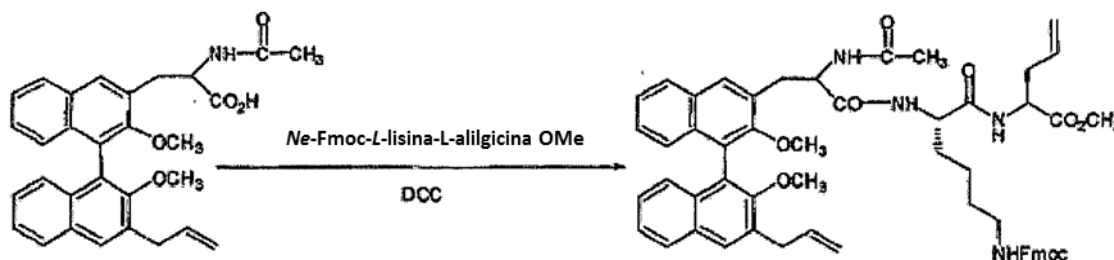
Ejemplo 15B: Preparación de (aR/S,7R,10S)-4-acetamido-6,9-diaza-10-benciloxicarbonil-

- 25 7-(4-(((*tert*-butoxi)carbonil)amino)butil)-1(1,3),2(1,3)-di(2-metoxinaftalen)-5,8-dioxociclotetradecafano-12-eno.



- 30 El éster bencílico correspondiente del compuesto del Ejemplo 15 se preparó por métodos similares a los descritos anteriormente excepto por que se utilizó el precursor de bencilo adecuado. Se aislaron dos isómeros en la etapa del péptido cíclico protegido y estos se desprotegieron por separado para proporcionar los productos deseados.  $m/z$  (EN, +ve) 771 ( $M + H^+$ , 100)
- $m/z$  (EN, +ve) 771 ( $M + H^+$ , 72 %), 699 (7), 59 (100) respectivamente.

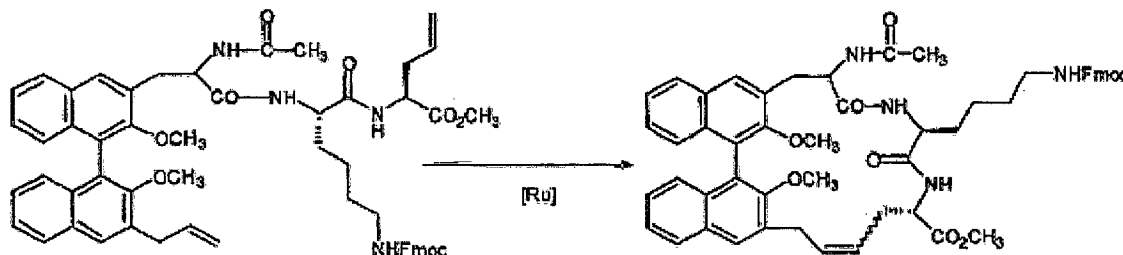
- 35 Ejemplos 16: Acoplamiento de ácido (+/-)-2-acetilamino-3-[3-(3'-alil-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftil)]propanoico con éster metílico de Nε-Fmoc-L-lisina-L-alilgicina



40

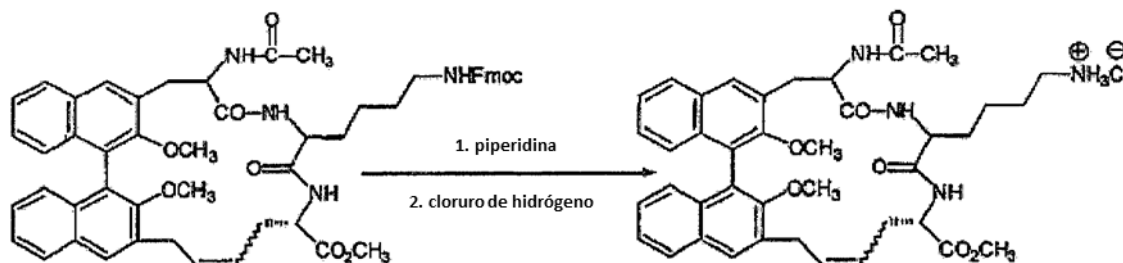
El derivado de binaftilo obtenido en el Ejemplo 12 (0,447 g, 0,92 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml) y se añadió una solución del éster metílico de Nε-Fmoc-L-lisina-L-alilglicina (recién desprotegido) (0,450 g, 0,94 mmol) en diclorometano (2 ml). A la solución resultante se le añadió 4-dimetilaminopiridina (cristal) y después la solución se enfrió en un baño de hielo/agua. A la solución enfriada se le añadió 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0,195 g, 0,94 mmol).  
 5 La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió diclorometano (10 ml) que después se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para obtener el producto acoplado en forma de un sólido cristalino de color crema (0,474 g, 54 %).  
 10  $m/z$  (EN, +ve) 945 (M + H<sup>+</sup>, 36 %) y 225 (DCU + H<sup>+</sup>, 100). C<sub>57</sub>H<sub>60</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> + H<sup>+</sup> requiere 945.

Ejemplo 17: Preparación del peptoide cíclico protegido



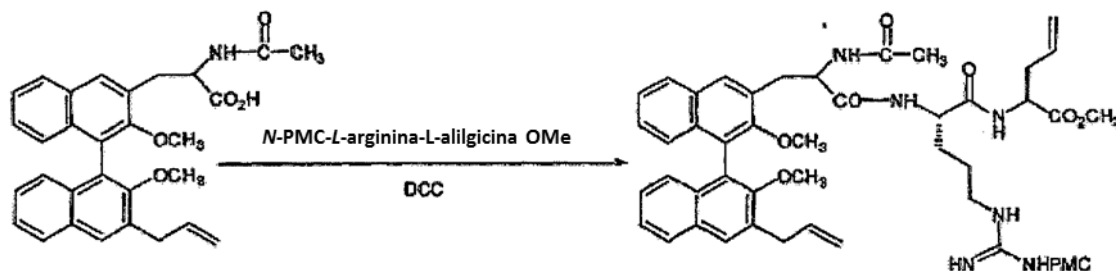
15 El derivado de binaftilo obtenido en el Ejemplo 16 (0,470 g, 0,50 mmol) se disolvió en diclorometano (120 ml). La solución se desoxigenó con gas de argón durante 10 min antes de la adición de bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)diclororrutenio (0,022 g, 0,027 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se evaporó a sequedad y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (metanol al 4 % en diclorometano) para obtener el producto peptoide cíclico en forma de un sólido cristalino de color crema (0,329 g, 72 %).  
 20  $m/z$  (EN, +ve) 918 (4 %), 917 (M + H<sup>+</sup>, 5), 593 (9), 522 (3) y 297 (100). C<sub>55</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> + H<sup>+</sup> requiere 917.

Ejemplo 18: Preparación del peptoide cíclico desprotegido



25 Al peptoide cíclico protegido obtenido en el Ejemplo 17 (0,123 g, 0,13 mmol) se le añadió acetonitrilo seco (9 ml). La mezcla se calentó a 60 °C en un sistema cerrado herméticamente y se añadió una solución de piperidina 0,02 M en acetonitrilo (0,54 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 43 h. La mezcla enfriada se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para obtener un sólido de color blanco. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (metanol al 10 % en diclorometano, seguido de metanol al 10 % en diclorometano que contenía trietilamina al 2 %). El producto aislado se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 1,0 M en éter dietílico (0,5 ml). La solución se agitó durante 10 min, después se evaporó a sequedad y se secó con alto vacío para obtener el producto peptoide cíclico desprotegido en forma de un sólido cristalino de color amarillo pálido (0,048, 51 %).  
 30  $m/z$  (EN, +ve) 729 (30 %), 695 (M + H<sup>+</sup>, 100) y 498 (25). C<sub>40</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> + H<sup>+</sup> requiere  $m/z$  695,3445. Encontrado 695,3419  
 35

Ejemplo 19: Acoplamiento del N $\omega$ -PMC-L-arginina-L-alilglicina metil éster del ácido (+/-)-2-acetilamino-3-[3-(3'-alil-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftil)]propanoico



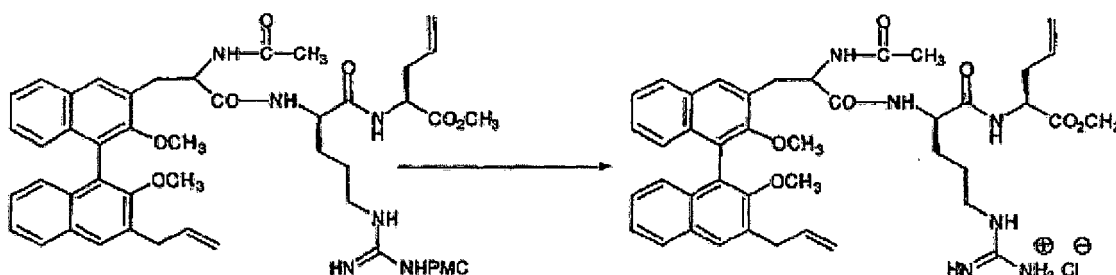
5

El derivado de binaftilo obtenido en el Ejemplo 12 (0,127 g, 0,26 mmol) y el éster metílico de N $\omega$ -PMC-L-arginina-L-alilglicina (recién desprotegido) (0,150 g, 0,27 mmol) se disolvieron en diclorometano (seco, 1,5 ml). A la solución resultante se le añadió 4-dimetilaminopiridina (cristal) y después la solución se enfrió en un baño de hielo/agua. A la solución enfriada se le añadió 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0,053 g, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió diclorometano (10 ml) que después se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (metanol al 4 % en diclorometano) para obtener el derivado de arginina protegido en forma de un sólido incoloro (0,176 g, 68 %).  $m/z$  (EN, +ve) 1056 (M + K<sup>+</sup>, 4 %), 1040 (M + Na<sup>+</sup>, 16), 1018 (M + H<sup>+</sup>, 64), 1017 (M<sup>+</sup>, 100), 920 (13), 624 (14) y 225 (24). C<sub>56</sub>H<sub>68</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>S requiere 1017.

10

15

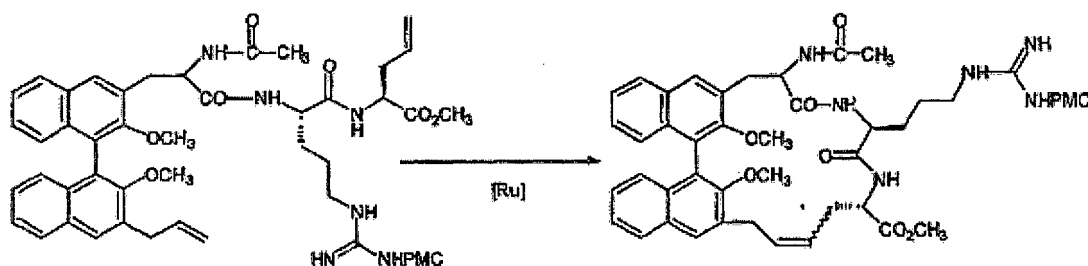
Ejemplo 19A: Preparación de clorhidrato de (aR/S,2S,5R)-8-acetamido-2-alil-9-[3-(3'-alil-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftil)]-3,6-diaza-5-(3-guanidinopropil)-4,7-dioxononanoato de metilo



20

De forma análoga a los procedimientos descritos anteriormente, se preparó la versión de D-arginilo del Ejemplo 19. Este se desprotegió de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21 y se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido.

25 Ejemplo 20: Preparación del peptide cíclico protegido



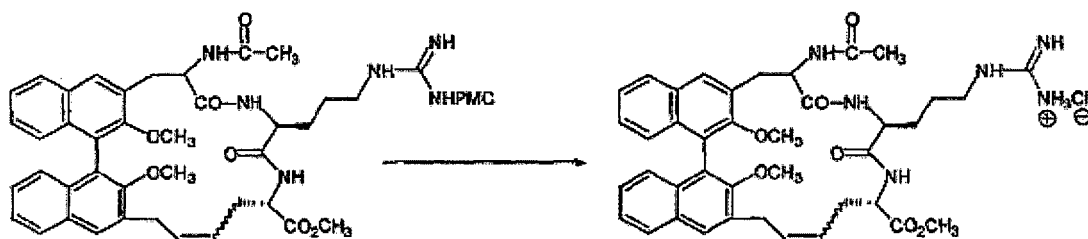
30

El derivado de binaftilo obtenido en el Ejemplo 19 (0,176 g, 0,17 mmol) se disolvió en diclorometano (50 ml). La solución se desoxigenó con argón gaseoso durante 10 min antes de añadir el bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)diclororrutenio (0,015 g, 0,017 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción enfriada se evaporó a sequedad y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (metanol al 4 % en diclorometano) para obtener el producto peptide cíclico en forma de un vidrio de color pardo claro (0,132 g, 77 %).

35

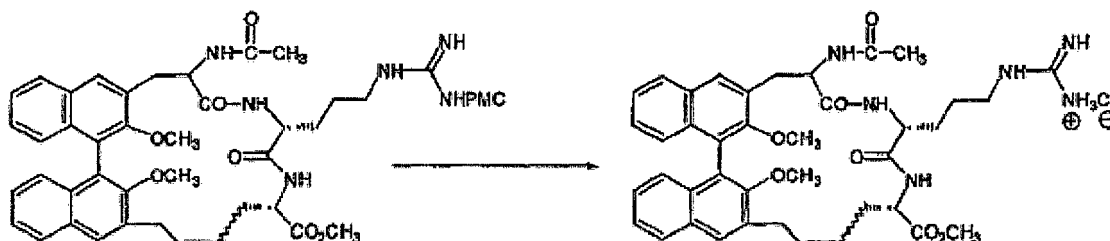
$m/z$  (EN, +ve) 1011 (M + Na<sup>+</sup>) y 989 (M + H<sup>+</sup>). C<sub>54</sub>H<sub>64</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>S + H<sup>+</sup> requiere 989.

Ejemplo 21: Preparación del clorhidrato de (aR/S,7S,10S)-4-acetamido-6,9-diaza-7-(3-guanidinopropil)-10-metoxicarbonil-1(1,3),2(1,3)-di(2-metoxinaftalen)-5,8-dioxociclotetradecafano-12-eno



5 El peptoide cíclico obtenido en el Ejemplo 20 (0,047 g, 0,05 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml) y después se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 min. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se recogió en diclorometano y se evaporó de nuevo a sequedad. Esto se repitió dos veces más. El residuo se recogió en diclorometano (3 ml) y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 1,0 M en éter dietílico (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min antes de evaporarse a sequedad. El residuo se recogió en diclorometano y se evaporó de nuevo a sequedad. Esto se repitió dos veces más. El producto desprotegido se cristalizó en el residuo con éter dietílico y diclorometano. El producto desprotegido se aisló usando centrifugación y proporcionó un sólido de color crema (0,021 g, 58 %).  $m/z$  (EN, +ve) 724 (100 %).  $C_{40}H_{46}N_6O_7 + H^+$  requiere  $m/z$  723,3506. encontrado 723,3488.

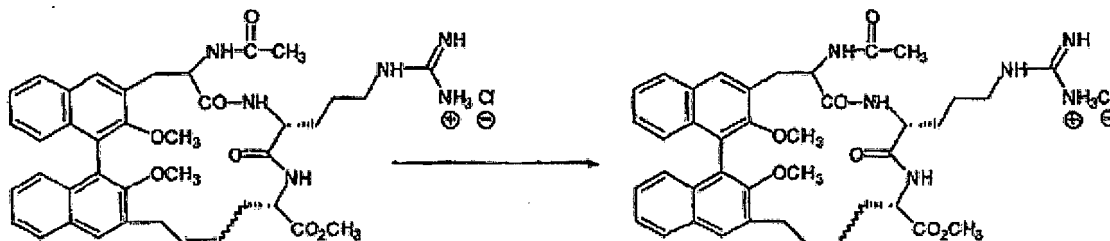
15 Ejemplo 21A: Preparación del clorhidrato de (aR/S,7R,10S)-4-acetamido-6,9-diaza-7-(3-guanidinopropil)-10-metoxicarbonil-1(1,3),2(1,3)-di(2-metoxinaftalen)-5,8-dioxociclotetradecafano-12-eno



20 De forma análoga a los procedimientos descritos anteriormente, se preparó la versión de D-arginilo del Ejemplo 21 y los isómeros del peptoide cíclico desprotegido que contiene un resto D-arginina se aislaron en forma de un sólido de color crema y un sólido de color amarillo pálido.  $m/z$  (EN, +ve) 723 (M + H<sup>+</sup>, 15), 316 (28), 288 (78), 217 (100), 199 (79), 111 (41) y  $m/z$  (EN, +ve) 723 (M + H<sup>+</sup>, 30), 316 (51), 288 (100), 217 (34) y 199 (45) respectivamente.

Ejemplo 21B: Preparación de clorhidrato de (aR/S,7R,10S)-4-acetamido-6,9-diaza-7-(3-guanidinopropil)-10-metoxicarbonil-1(1,3),2(1,3)-di(2-metoxinaftalen)-5,8-dioxociclotetradecafano

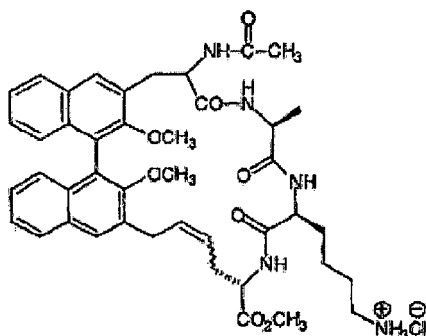
30 Preparación de un peptoide cíclico reducido que contiene un resto D-arginina



35 El peptoide ciclado del Ejemplo 21A se disolvió en metanol (2 ml). A esta solución se le añadió Pd al 10 % sobre C (0,012 g, 0,01 mmol) y el reactor se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se agitó y la atmósfera en el interior del reactor se eliminó y se reemplazó por una atmósfera de hidrógeno. Este procedimiento se repitió dos veces. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante varios días antes de eliminar todo el material sólido haciendo pasar la mezcla de reacción a través de un lecho de celite (auxiliar de filtración). El filtrado se evaporó y proporcionó el peptoide cíclico reducido en forma de un sólido de color pardo claro.

40  $m/z$  (EN, +ve) 725 (M + H<sup>+</sup>, 19 %), 394 (13), 316 (71), 288 (100), 180 (37) y 111 (47).

Ejemplo 22: Preparación del tetrapeptido cíclico

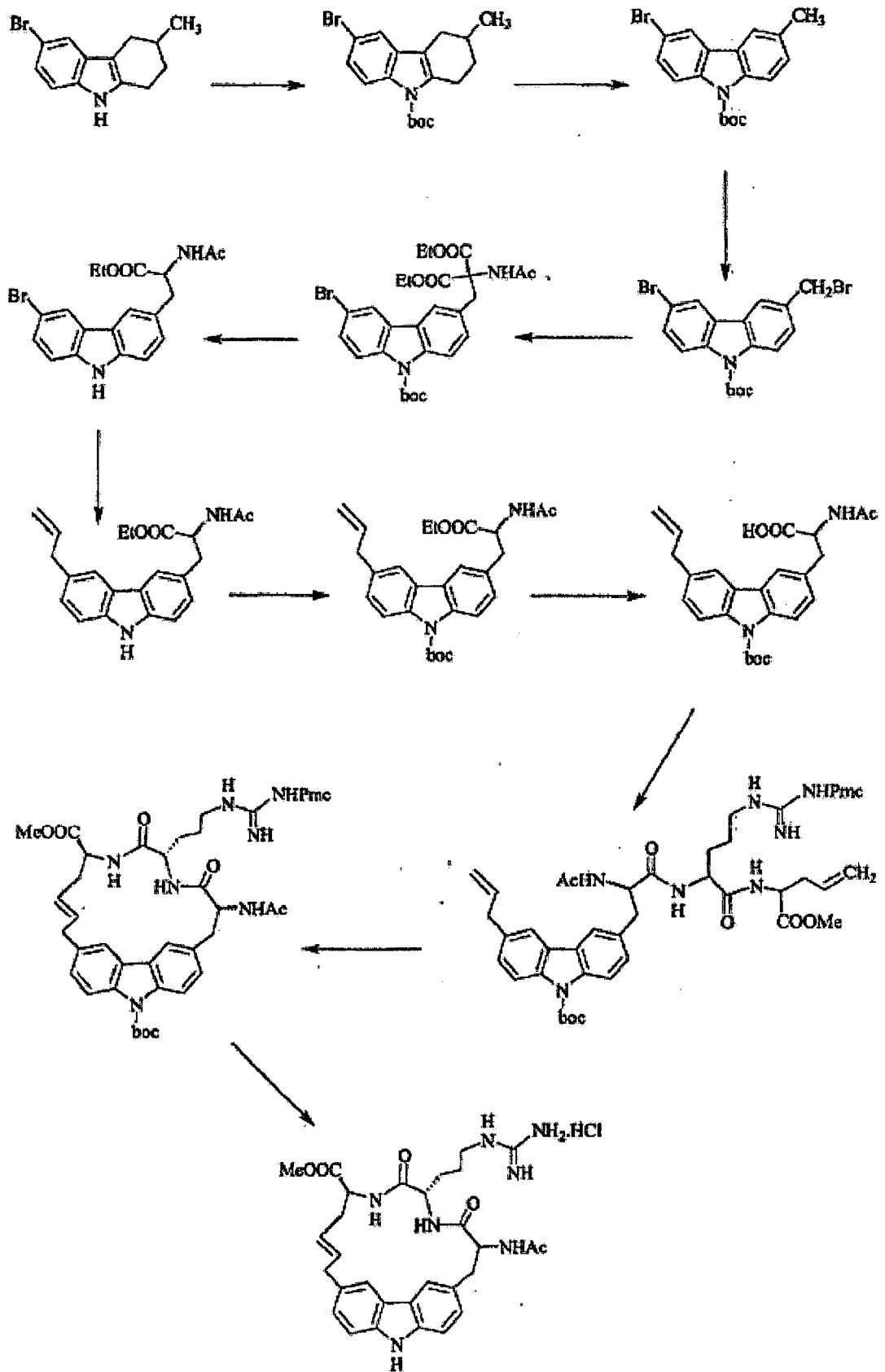


- 5 Este producto se preparó de una forma similar al compuesto del Ejemplo 18 pero el resto aminoácido usado en la reacción de acoplamiento contenía un resto de alanina adicional.  $m/z$  (EN, +ve) 766,5 (100 %), 767 (79) y 767,5 (58).  $C_{43}H_{51}N_5O_8 + H^+$  requiere  $m/z$  766,3816; encontrado 766,3740.

**Compuestos basados en un núcleo de carbazol 3,6'-sustituido**

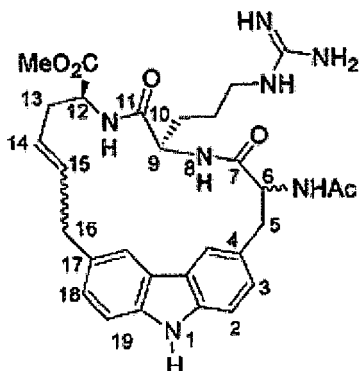
- 10 Los Ejemplos de referencia 23 a 35 describen procesos sintéticos, mostrados esquemáticamente en el Esquema 1. Los productos de los procesos se encuentran fuera de las reivindicaciones.





Nomenclatura de los peptoides cíclicos basados en carbazol

6-acetamido-8,11-diaza-9-(3-guanidinopropil)-12-metoxicarbonil-7,10-dioxo-[12](3,6)-1H-carbazolofano



5

Estos compuestos se denominan como carbazolofanos con la numeración de la estructura de ciclofano como se ha mostrado anteriormente. La notación [12] se refiere a la longitud de la cadena de átomos unida a la estructura principal heteroaromática y la notación (3,6) se refiere al punto en que esta cadena de 12 átomos se une a la unidad 9H-carbazol precursora.

10

Nota: para los ejemplos 23-44, donde las muestras mostraron varios isómeros [diastereoisómeros, isómeros (*E*) o (*Z*) y/o rotámeros], la forma minoritaria está indicada con un asterisco en sus espectros de RMN .

15 Ejemplo de referencia 23: Preparación de 6-bromo-3-metil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol

A una solución de 4-metilciclohexanona (5,47 ml), 44,6 mmol), ciclohexano (70 ml) y ácido acético glacial (50 ml) se le añadió clorhidrato de 4-bromofenilhidrazina (10,0 g, 44,6 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 23 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción enfriada se filtró y el filtrado se evaporó. Se añadió éter dietílico, y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y después agua; la solución de éter se secó y se evaporó. El producto en bruto se recrystalizó en etanol en un baño de hielo, se filtró, se lavó con PS frío y se secó al vacío para dar 6-bromo-3-metil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (8,73 g, 33,1 mmol, 74 %) en forma de un sólido de color crema, pf 108-110 °C.

20

RMN <sup>1</sup>H, 400 MHz, (D<sub>6</sub>)benceno, δ 7,78, d, *J* = 2 Hz, 1H, H-5; 7,41, dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H, H-7; 6,77, d, *J* = 8 Hz, 1H, H-8; 6,23, s, 1H, NH; 2,53, dd, *J* = 15, 5 Hz, 1H, H-4; 2,32-2,15, m, 2H, H-1, H-2; 2,01, dd, *J* = 15, 9 Hz, 1H, H-4; 1,73-1,61, m, 2H, H-2, H-3; 1,29, m, 1H, H-1; 0,99, d, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>.

25

Ejemplo de referencia 24: Preparación de 6-bromo-9-*tert*-butoxicarbonil-3-metil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol

Una solución de 6-bromo-3-metil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol obtenido a partir del Ejemplo de referencia 23 (7,0 g, 26,5 mmol) en THF seco (25 ml) se añadió a hidruro de sodio (1,17 g, 29,2 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. Una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (8,67 g, 39,8 mmol) en THF seco (55 ml) se añadió a lo anterior y la mezcla de reacción se agitó durante 20,5 h. El disolvente de reacción se evaporó, se añadió éter y la mezcla de éter se lavó con agua, se secó y se evaporó. El producto en bruto se disolvió en etanol, el disolvente se evaporó en un volumen mínimo y el producto se recrystalizó sobre un baño de hielo. El sólido recrystalizado se filtró, se lavó con MeOH frío y se secó al vacío para dar 6-bromo-9-*tert*-butoxicarbonil-3-metil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (8,33 g, 22,9 mmol, 86 %) en forma de un sólido de color crema, pf 122 °C.

30

RMN <sup>1</sup>H, (D<sub>6</sub>)benceno, δ 8,27, d, *J* = 8,7 Hz, 1H, H-8; 7,61, d, *J* = 2,1 Hz, 1H, H-5; 7,44, dd, *J* = 8,7, 2,1 MHz, 1H, H-7; 3,06-2,94, m, 1H, H-1; 2,85-2,70, m, 1H, H-2; 2,36, dd, *J* = 16, 5 Hz, 1H, H-4; 1,90-1,78, m, 1H, H-4; 1,65, m, 2H, H-2 y H-3; 1,38, s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; 1,30-1,16, m, 1H, H-1; 0,96, d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>.

40

Ejemplo de referencia 25: Preparación 3-bromo-9-*tert*-butoxicarbonil-6-metilcarbazol

A una mezcla de 6-bromo-9-*tert*-butoxicarbonil-3-metil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol obtenido en el Ejemplo de referencia 24 (2,0 g, 5,49 mmol), 2,3-dicloro-4,5-diciano-1,4-benzoquinona (2,62 g, 11,5 mmol) y tamices moleculares activados 3Å se añadió benceno anhidro (17 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró y el filtrado se evaporó. El producto en bruto se sometió a cromatografía (PS con una elusión en gradiente hasta 3:1 de PS:DCM) para dar 3-bromo-9-*tert*-butoxicarbonil-6-metilcarbazol (1,64 g, 4,56 mmol, 83 %) en forma de un sólido incoloro. También se obtuvieron subproductos, se obtuvo 6-bromo-9-*tert*-butoxicarbonil-4-etoxi-3-metilcarbazol (12 mg, 0,030 mmol, 0,5 %) en forma de un aceite incoloro y se obtuvo 6-bromo-9-*tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidro-3-metil-carbazol-4-(3H)-ona (52 mg, 0,14 mmol, 2,5 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

45

50

3-bromo-9-*terc*-butoxicarbonil-6-metilcarbazol: pf 96 °C. Fr: 0,66 en PS:DCM (2:1). RMN <sup>1</sup>H, δ 8,14, d, *J* = 9 Hz, 1H, H-1; 8,10, d, *J* = 8,7 MHz, 1H, H-8; 7,99, d, *J* = 2,1 Hz, 1H, H-4; 7,65, s a, *W*<sub>1/2</sub> 4 Hz, 1H, H-5; 7,50, dd, *J* = 8,9, 2 Hz, 1H, H-2; 7,27, dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H, H-7; 2,48, s, 3H, ArCH<sub>3</sub>; 1,74, s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

6-bromo-9-*terc*-butoxicarbonil-4-etoxi-3-metilcarbazol: Fr: 0,58 en PS:DCM (2:1). RMN <sup>1</sup>H, δ 8,32, d, *J* = 2,1 Hz, 1H, H-4; 8,16, d, *J* = 9 Hz, 1H, H-1; 7,91, d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H-8; 7,51, dd, *J* = 8,9, 2 Hz, 1H, H-2; 7,27, d, *J* = 8,7 Hz, 1H, H-7; 4,06, c, *J* = 7,2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 2,40, s, 3H, ArCH<sub>3</sub>; 1,72, s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; 1,55, τ, *J* = 7,2 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

6-bromo-9-*terc*-butoxicarbonil-1,2-dihidro-3-metilcarbazol-4-(3H)-ona: pf 137 °C.

Ejemplo de referencia 26: Preparación de 3-bromo-6-bromometil-9-*terc*-butoxicarbonilcarbazol

Una suspensión de 3-bromo-9-*terc*-butoxicarbonil-6-metilcarbazol obtenido a partir del Ejemplo de referencia 25 (653 mg, 1,81 mmol) y recristalizada en *N*-bromosuccinimida (355 mg, 2,00 mmol) en tetracloruro de carbono se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno con irradiación a partir de una lámpara halógena de 150 W durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se filtró, y el filtrado se evaporó. El producto en bruto se sometió a cromatografía (PS con una elusión en gradiente hasta 1:1 de PS:DCM) para dar 3-bromo-6-bromometil-9-*terc*-butoxicarbonilcarbazol (551 mg, 1,26 mmol, 69 %) en forma de un sólido incoloro, pf 150 °C (dec).

RMN <sup>1</sup>H, 400 MHz, δ 8,22, d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H-8; 8,16, d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H-1; 8,07, d, *J* = 2 Hz, 1H, H-4; 7,93, d, *J* = 1,6 Hz, 1H, H-5; 7,54, dd, *J* = 8,8, 2 Hz, 1H, H-2; 7,50, dd, *J* = 8,8, 2 Hz, 1H, H-7; 4,66, s, 2H, CH<sub>2</sub>; 1,73, s, 9H, CH<sub>3</sub>.

Ejemplo de referencia 27: Preparación de 2-acetamido-2-[3'-(6'-bromo-9'-*terc*-butoxicarbonil)-carbazolilmetil]-propanodioato de dietilo

Una solución de acetamidomalonato de dietilo (225 mg, 1,04 mmol) en DMSO anhidro (6 ml) se añadió a hidruro de sodio (44 mg, 1,09 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Después de este periodo, se añadió 3-bromo-6-bromometil-9-*terc*-butoxicarbonilcarbazol obtenido del Ejemplo de referencia 26 (500 mg, 1,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico, la mezcla etérea se lavó con salmuera y después varias veces con agua. Las fases acuosas se extrajeron con éter dietílico y los extractos orgánicos se lavaron con agua. Ambas soluciones etéreas se combinaron, se secaron y se evaporaron para dar el 2-acetamido-2-[3'-(6'-bromo-9'-*terc*-butoxicarbonil)-carbazolilmetil]-propanodioato de dietilo (448 mg, 0,78 mmol, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo, pf 158 °C. RMN <sup>1</sup>H, 400 MHz, δ 8,14, d, *J* = 8 Hz, 2H, H-1' y H-8' (solapamiento directo); 7,95, d, *J* = 1,6 Hz, 1H, H-5'; 7,54, d, *J* = 2 Hz, 1H, H-4'; 7,53, dd, *J* = 8,8, 2 Hz; 1H, H-7'; 7,10, dd, *J* = 8,6, 2 Hz, 1H, H-2'; 6,53, s, 1H, NH; 4,28, c, *J* = 7,2 Hz, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 3,79, s, 2H, ArCH<sub>2</sub>; 2,05, s, 3H, COCH<sub>3</sub>; 1,72, s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; 1:31, t, *J* = 7,2 Hz, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Ejemplo de referencia 28: Preparación 2-acetamido-3-[3'-(6'-bromocarbazol)]propanoato de etilo

Una suspensión del 2-acetamido-2-[3'-(6'-bromo-9'-*terc*-butoxicarbonil)-carbazolilmetil]-propanodioato de dietilo obtenido a partir del Ejemplo de referencia 27 (310 mg, 0,54 mmol), cloruro de litio (23 mg, 0,54 mmol), agua destilada (0,02 ml, 1,08 mmol) y DMSO (5 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con éter, la mezcla etérea se lavó con salmuera y después con agua. La fase etérea se secó y se evaporó para dar 2-acetamido-3-[3'-(6'-bromocarbazol)]propanoato de etilo (181 mg, 0,45 mmol, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo, pf 175 °C.

RMN <sup>1</sup>H, δ 8,49, s, 1H, NH; 8,05, d, *J* = 1,8 Hz, 1H, H-5'; 7,69, s *W*<sub>1/2</sub> 4 Hz, 1H, H-4'; 7,43, dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1H, H-7'; 7,25, d, *J* = 9 Hz, 1H, H-1'; 7,23, d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H-8'; 7,12, dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H, H-2'; 6,05, d, *J* = 7,5 Hz, 1H, NH; 4,90, dt, *J* = 7,8, 6 Hz, 1H, CHN; 4,16, c, *J* = 7,2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>; 3,27, dd, *J* = 14,1, 6,3 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>; 3,20, dd, *J* = 14, 5,9 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>; 1,96, s, 3H, COCH<sub>3</sub>; 1,22, t, *J* = 7,2 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Ejemplo de referencia 29: Preparación alternativa de 2-acetamido-3-[3'-(6'-bromocarbazol)]propanoato de etilo en un solo reactor

Una solución de acetamidomalonato de dietilo (368 mg, 1,70 mmol) en DMSO anhidro (10 ml) se añadió a hidruro de sodio (71 mg, 1,78 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Después de este periodo, se añadió el 3-bromo-6-bromometil-9-*terc*-butoxicarbonilcarbazol obtenido en el Ejemplo de referencia 26 (820 mg, 1,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadieron cloruro de litio (71 mg, 1,70 mmol) y agua destilada (0,06 ml, 3,40 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,75 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter, la mezcla etérea se lavó con salmuera y después con agua, las fases acuosas combinadas se extrajeron con éter y estos extractos se lavaron con agua. Las fases etéreas combinadas se secaron y se evaporaron, y el producto en bruto se sometió a cromatografía (PS con elusión en gradiente hasta DCM y finalmente EtOAc) para dar 2-acetamido-(6'-bromo-9'-etil)-3-carbazolpropanoato de etilo (56 mg, 0,13 mmol, 8 %) en forma de un aceite de color amarillo oscuro y 2-acetamido-3-[3'-(6'-bromocarbazol)]propanoato de etilo (481 mg, 1,19 mmol, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

2-Acetamido-3-[3'-(6'-bromo-9'-etilcarbazol)]propanoato de etilo: RMN <sup>1</sup>H, δ 8,11, d, *J* = 1,8 Hz, 1H, H-5'; 7,73, s, *W*<sub>1/2</sub> 4,7 Hz, 1H, H-4'; 7,51, dd, *J* = 8,5, 2 Hz, 1H, H-7'; 7,30, d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H-1'; 7,24, d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H-8'; 7,20, dd,

$J = 8,4, 1,8 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-2}'; 5,98, \text{d}, J = 7,5 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{NH}; 4,91, \text{dt}, J = 7,8, 6 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{CHN}; 4,29, \text{c}, J = 7,2 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{NCH}_2\text{CH}_3; 4,18, \text{c}, J = 7,2 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{OCH}_2\text{CH}_3; 3,27, \text{d}, J = 5,7 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{ArCH}_2; 1,98, \text{s}, 3\text{H}, \text{COCH}_3; 1,38, \text{t}, J = 7,2 \text{ Hz}, 3\text{H}, \text{NCH}_2\text{CH}_3; 1,24, \text{t}, J = 7,2 \text{ Hz}, 3\text{H}, \text{OCH}_2\text{CH}_3.$

5 Ejemplo de referencia 30: Preparación de 2-acetamido-3-[3'-(6'-alilcarbazol)]propanoato de etilo

En un tubo de vidrio de alta presión que contenía 2-acetamido-(6'-bromo)-3-carbazolpropanoato de etilo obtenido en los Ejemplos de referencia 28 o 29 (1,0 g, 2,48 mmol), cloruro de paladio (22 mg, 0,124 mmol) y trifetilfosfina (130 mg, 0,496 mmol) se añadió DMF anhidra (10 ml), seguido de alil tributil estaño (0,92 ml, 2,98 mmol). El tubo se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 110 °C durante 22 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con éter dietílico, la mezcla etérea se lavó con salmuera y después con agua y la fase de éter se secó y se evaporó. El producto en bruto se sometió a cromatografía (PS con una elusión en gradiente hasta 2:1 de DCM:EtOAc) para dar 2-acetamido-3-[3'-(6'-alilcarbazol)]propanoato de etilo (823 mg, 2,26 mmol, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, pf 100 °C.

15 RMN  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  8,13, s a, 1H, ArNH; 7,80, s,  $W_{1/2}$  4,8 Hz, 1H, H-5'; 7,76, s,  $W_{1/2}$  4,8 Hz, 1H, H-4'; 7,32, d,  $J = 8,7 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-8}'; 7,29, \text{d}, J = 8,4 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-1}'; 7,22, \text{dd}, J = 8,7, 1,2 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-7}'; 7,10, \text{dd}, J = 8,4, 1,5 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-2}'; 6,05, \text{ddt}, J = 17, 10, 6,6 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2; 5,96, \text{d}, J = 8,4 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{NHAc}; 5,11, \text{dd}, J = 15, 1,8 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2; 5,08, \text{d}, J = 8,1 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2; 4,90, \text{dt}, J = 7,8, 6,3 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{CHN}; 4,17, \text{c}, J = 7,2 \text{ MHz}, 2\text{H}, \text{OCH}_2\text{CH}_3; 3,54, \text{d}, J = 6,6 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2; 3,26, \text{d}, J = 5,7 \text{ MHz}, 2\text{H}, \text{ArCH}_2; 1,97, \text{s}, 3\text{H}, \text{COCH}_3; 1,23, \text{t}, J = 7,2 \text{ Hz}, 3\text{H}, \text{OCH}_2\text{CH}_3.$

20 Ejemplo de referencia 31: Preparación de 2-acetamido-3-[3'-(6'-alil-9'-*terc*-butoxicarbonilcarbazol)]propanoato de etilo

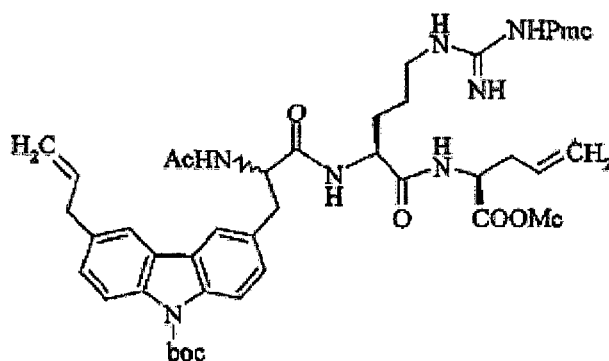
Una suspensión del 2-acetamido-3-[3'-(6'-alilcarbazol)]propanoato de etilo obtenido en el Ejemplo de referencia 30 (823 mg, 2,26 mmol) y carbonato de cesio (1,47 g, 4,52 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 15 min antes de añadir una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (739 g, 3,39 mmol) en DMF anhidra (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después de este periodo, la mezcla de reacción se diluyó con éter y la mezcla etérea se lavó con salmuera, seguido de agua y después se secó y se evaporó. El producto en bruto se sometió a cromatografía (PS con una elusión en gradiente hasta 5:1 de DCM:EtOAc) para dar 2-acetamido-3-[3'-(6'-alil-9'-*terc*-butoxicarbonilcarbazol)]propanoato de etilo (820 mg, 1,77 mmol), 78 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, pf 125 °C.

30 Ejemplo de referencia 32: Preparación del ácido 2-acetamido-3-[3'-(6'-alil-9'-*terc*-butoxicarbonilcarbazol)]propanoico

35 A una solución enfriada con hielo de 2-acetamido-3-[3'-(6'-alil-9'-*terc*-butoxicarbonilcarbazol)]propanoato de etilo obtenido en el Ejemplo de referencia 31 (787 mg, 1,70 mmol) en THF (50 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (440 mg, 10,5 mmol) en agua destilada (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3,5 h. Después de este periodo, la porción de THF del disolvente se evaporó, la mezcla acuosa restante se diluyó con agua destilada y se lavó con éter. La fase acuosa se acidificó a pH < 2 con una solución de HCl al 10 % y el producto se extrajo con éter dietílico, después de añadir una cantidad suficiente de cloruro de sodio sólido a la mezcla acidificada para disolverlo. Finalmente, los extractos etéreos se secaron y se evaporaron para dar el ácido 2-acetamido-3-[3'-(6'-alil-9'-*terc*-butoxicarbonilcarbazol)]propanoico (666 mg, 1,53 mmol, 90 %) en forma de un sólido incoloro, pf 177 °C.

40 RMN  $^1\text{H}$ , ( $\text{D}_6$ )acetona,  $\delta$  8,21, d,  $J = 8,4 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-8}'; 8,20, \text{d}, J = 8,7 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-1}'; 7,96, \text{d}, J = 1,2 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-4}'; 7,89, \text{d}, J = 0,9 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-5}'; 7,39, \text{dd}, J = 8,4, 1,5 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{H-2}' \text{ y } \text{NH} \text{ (ocultos bajo la señal ArH)}; 7,33, \text{dd}, J = 8,5, 1,8 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-7}'; 6,07, \text{ddt}, J = 16,9, 9,9, 6,9 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2; 5,14, \text{dd}, J = 17,2, 1,5 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2; 5,07, \text{dd}, J = 9,9, 1,5 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2; 4,80, \text{m}, 1\text{H}, \text{CHN}; 3,55, \text{d}, J = 6,9 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2; 3,34, \text{dd}, J = 13,8, 5,4 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{ArCH}_2; 3,15, \text{dd}, J = 13,8, 8,1 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{ArCH}_2; 1,89, \text{s}, 3\text{H}, \text{COCH}_3; 1,76, \text{s}, 9\text{H}, \text{C}(\text{CH}_3)_3.$

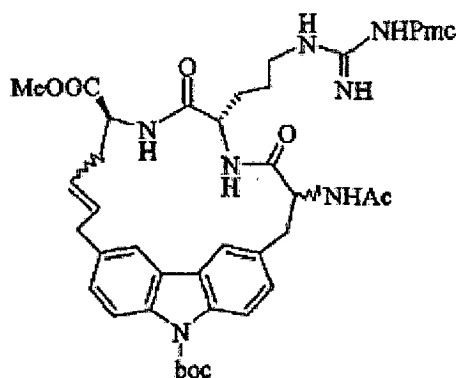
50 Ejemplo de referencia 33: Preparación de un derivado de carbazol peptoide



A una mezcla de ácido 2-acetamido-3-[3'-(6'-alil-9'-*terc*-butoxicarbonilcarbazol)]propanoico (84 mg, 0,192 mmol), L-arg(Pmc)alilglicinato de metilo (106 mg, 0,192 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1 cristal) se le añadió DMC seco

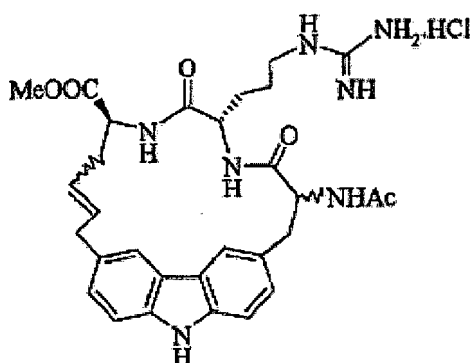
(3 ml) y acetonitrilo anhidro (5 ml). La mezcla se calentó y se agitó vigorosamente en una atmósfera de nitrógeno para obtener una solución translúcida antes de añadir clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (37 mg, 0,192 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 19,5 horas. Después de este periodo, el disolvente de reacción se evaporó, se añadió DCM y la mezcla se lavó con salmuera seguido de agua. La fase de DCM se secó y se evaporó, y después se sometió a cromatografía (PS con elusión en gradiente hasta 10:1 de DCM:MeOH). El producto purificado se trituró con PS en DCM para obtener el derivado de carbazol peptoide en forma de un sólido de color crema, pf 141-143 °C. Fr: 0,60 en MeOH al 10 % en DCM. RMN <sup>1</sup>H, δ 8,12, d, *J* = 8,4 Hz, 1H, ArH; 8,10, d, *J* = 8,4 Hz, 1H, ArH; 7,78, s, *W*<sub>1/2</sub> 6 Hz, 1H, ArH; 7,66, s, *W*<sub>1/2</sub> 4 Hz, 1H, ArH; 7,59, d, *J* = 7,5 Hz, 1H, NH; 7,29-7,19, m, 2H, ArH; 6,93, d, *J* = 6,9 Hz, 1H, NH; 6,76, d, *J* = 7,2 Hz, 1H, NH; 6,33, s a, 1H, NH; 6,26, s a, 1H, NH; 5,97, m, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; 5,63, m, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; 5,14-4,95, m, 4H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; 4,80, m, 1H, CHN; 4,71, dt, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1H, CHN; 4,56-4,40, m, 2H, NH y CHN; 3,62, s, 3H, OCH<sub>3</sub>; 3,46, d, *J* = 8,1 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; 3,43, d, *J* = 7,2 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; 3,32-2,94, m, 6H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> y ArCH<sub>2</sub>; 2,54, s, 3H, ArCH<sub>3</sub> (*orto* al sustituyente SO<sub>2</sub>); 2,51, s, 3H, ArCH<sub>3</sub> (*orto* al sustituyente SO<sub>2</sub>); 2,44, m, 4H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> y ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; 2,06, s, 3H, ArCH<sub>3</sub>; 1,90, s, 3H, COCH<sub>3</sub>; 1,74, t, *J* = 6,3 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; 1,68, s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; 1,58, m, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1,26, s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Ejemplo de referencia 34: Preparación del producto de carbazol peptoide ciclado protegido



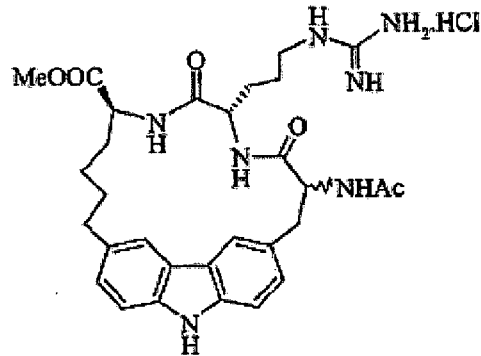
A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 33 (110 mg, 0,113 mmol) en DCM seco (28 ml) se añadió catalizador de rutenio de Grubbs (9 mg, 0,0113 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 23 h. Después de este periodo, el disolvente de reacción se evaporó y el producto en bruto se sometió a cromatografía (PS con una elusión en gradiente hasta 10:1 de DCM:MeOH) y a continuación se trituró con éter dietílico /PS en DCM para obtener un derivado de carbazol peptoide ciclado (107 mg, 0,113 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color crema, pf 190 °C (dec). Fr: 037 en MeOH al 10 % en DCM. Espectro de masas (EN<sup>+</sup>), *m/z* 942 (30 %) [MH<sup>+</sup>].

Ejemplo de referencia 35: Preparación de HCl de 6-acetamido-8,11-diaza-14-eno-9-(3-guanidinopropil)-12-metoxicarbonil-7,10-dioxo-[12](3,6)-1H-carbazolofano



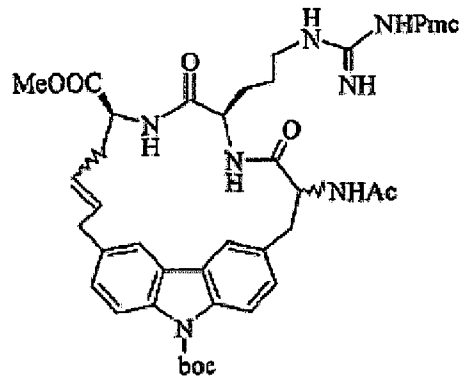
Una solución del derivado de carbazol cíclico obtenido en el Ejemplo de referencia 34 (20 mg, 0,0212 mmol) en TFA (2 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. El TFA se eliminó mediante evaporación simultánea con algunas porciones de DCM. El producto en bruto se disolvió en MeOH, se añadió una solución de HCl 1 M en éter (0,04 ml, 0,0425 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Después de este periodo, el disolvente se evaporó a un volumen mínimo y el producto se recrystalizó en éter/PS en un baño de hielo para obtener HCl de 6-acetamido-8,11-diaza-14-ene-9-(3-guanidinopropil)-12-metoxicarbonil-7,10-dioxo-[12](3,6)-1H-carbazolofano (12 mg, 0,0196 mmol, 92 %) en forma de un sólido de color pardo pálido, pf 222-224 °C (dec.). Espectro de masas (EN<sup>+</sup>), *m/z* 576 (100 %) [MH<sup>+</sup>]. HRMS calc. para C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>+H: 576,2934; encontrado: 576,2902.

Ejemplo de referencia 36



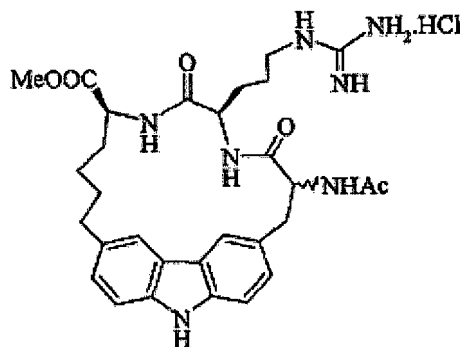
- 5 Se preparó HCl de 6-acetamido-8,11-diaza-9-(3-guanidinopropil)-12-metoxicarbonil-7,10-dioxo-[12](3,6)-1H-carbazolofano (9S,12S) mediante hidrogenación del compuesto del Ejemplo de Referencia 35.

Ejemplo de referencia 37



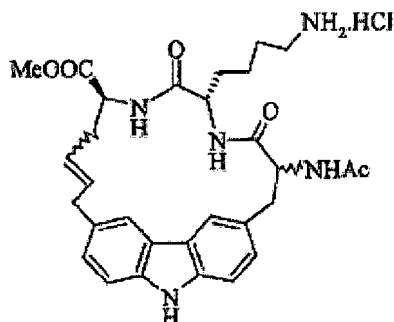
- 10 Se preparó HCl de 6-acetamido-8, 11-diaza-14-eno-9-(3-guanidinopropil)-12-metoxicarbonil-7,10-dioxo-[12](3,6)-1H-carbazolofano (9R,12S) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de referencia 35 excepto por que se usó el precursor que contenía un resto D-arginilo.

15 Ejemplo de referencia 38



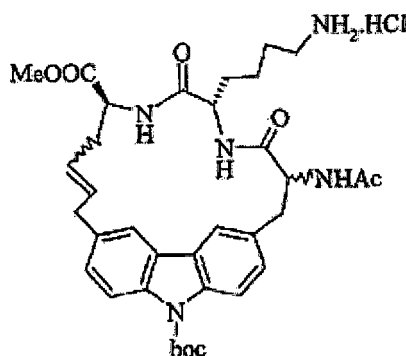
- 20 Se preparó HCl de 6-acetamido-8,11-diaza-9-(3-guanidinopropil)-12-metoxicarbonil-7,10-dioxo-[12](3,6)-1H-carbazolofano (9R,12S) se preparó mediante hidrogenación del compuesto del Ejemplo de Referencia 37.

## Ejemplo de referencia 39



- 5 Se preparó HCl de 6-acetamido-9-(4-aminobutil)-8,11-diaza-14-eno-12-metoxicarbonil-7,10-dioxo-[12](3,6)-1H-carbazolofano (9S,12S) de forma similar al Ejemplo de referencia 35 a partir del derivado de carbazol protegido correspondiente, protegido con Fmoc-Lys-Pmb, realizando la desprotección inicial con anisol/TFA, seguido de piperidina.

## 10 Ejemplo de referencia 39A



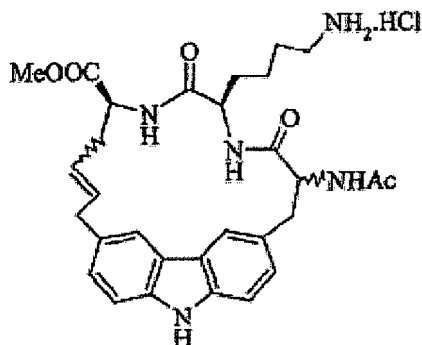
- 15 Se preparó HCl de 6-acetamido-9-(4-aminobutil)-8,11-diaza-1-terc-butoxicarbonil-14-eno-12-metoxicarbonil-7,10-dioxo-[12](3,6)-1H-carbazolofano (9S,12S) de forma similar al Ejemplo de referencia 39 pero la desprotección de la cadena lateral de lisina se realizó con piperidina en THF seco a temperatura ambiente. La base libre se convirtió en su sal clorhidrato usando HCl en éter con el compuesto aislado en forma de un sólido de color crema, pf aprox. 230 °C (dec).

- 20 RMN 1H, [500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] 88,84\*, d a, *J* = 7,5 Hz, NH-11; 8,82\*, d a, *J* = 8,0 Hz, NH-11; 8,70, d a, *J* = 7,5 Hz, NH-11; 8,63, d a, *J* = 7,5 Hz, NH-11; 8,49\*, d a, *J* = 10,0 Hz, NH-8; 8,47, d a, *J* = 9,5 Hz, NHAc; 8,41\*, d a, *J* = 8,5 Hz, NH-8; 8,38-8,28, m, NHAc; 8,24-8,16\*, m, NH-11; 8,14-7,93, m, 2H, ArH-2 y ArH-19; 8,04, s a, NH<sub>2</sub>; 7,97\*, s a, NH<sub>2</sub>; 7,83-7,77\*, m, NH-8; 7,69, d a, *J* = 8,0 Hz, NH-8; 7,57\*, s, ArH-21; 7,55, s, ArH-20; 7,53, s, ArH-20; 7,50\*, s, ArH-20; 7,49\*, d a, *J* = 8,5 Hz, NHAc; 7,41, s, ArH-21; 7,38-7,30\*, m, ArH-3; 7,30, d a, *J* = 8,0 Hz, ArH-18; 7,22, d a, *J* = 6,5 Hz, NHAc; 7,16\*, d a, *J* = 8,0 Hz, ArH-3; 7,10, d a, *J* = 8,0 Hz, ArH-3; 5,89-5,79, m, ArCH<sub>2</sub>CH=CH (isómero *E*); 5,81 -5,70, m, ArCH<sub>2</sub>CH=CH\* (isómero *Z*) y CHCH<sub>2</sub>CH=CH; 5,72-5,62, m, CHCH<sub>2</sub>CH=CH; 5,65-5,42, m, CHCH<sub>2</sub>CH=CH; 4,84\*, s a, NCH-6; 4,62\*, d a, *J* = 3,5 Hz, NCH-6 y NCH-9; 4,46, d a, *J* = 3,5 Hz, NCH-9 y NCH-12; 4,31\*, d a, *J* = 8,0 Hz, NCH-12; 4,28\*, d a, *J* = 7,5 Hz, NH-12; 4,18, s a, NCH-6; 3,72-3,36, m, ArCH<sub>2</sub>CH=CH; 3,65, s, OCH<sub>3</sub>; 3,60\*, s, OCH<sub>3</sub>; 3,57\*, s, OCH<sub>3</sub>; 3,22-2,84, m, 2H, ArCH<sub>2</sub>-5; 2,78-2,50, m, 2H, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; 2,59, d a, *J* = 11,0 Hz, CHCH<sub>2</sub>CH=CH; 2,42-2,28, m, CHCH<sub>2</sub>CH=CH; 2,33, d a, *J* = 11,0 Hz, CHCH<sub>2</sub>CH=CH; 1,90, s, COCH<sub>3</sub>; 1,87, s, COCH<sub>3</sub>; 1,84-1,45, m, 2H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>; 1,77\*, s, CONCH<sub>3</sub>; 1,73\*, s, COCH<sub>3</sub>; 1,67, s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; 1,62-1,40, m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; 1,32, m, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; 1,21, m, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

## Ejemplo de referencia 40

- 35 Se preparó HCl de 6-acetamido-9-(4-aminobutil)-8,11-diaza-12-metoxicarbonil-7,10-dioxo-[12](3,6)-1H-carbazolofano (9S,12S) mediante hidrogenación del compuesto del Ejemplo de Referencia 39.

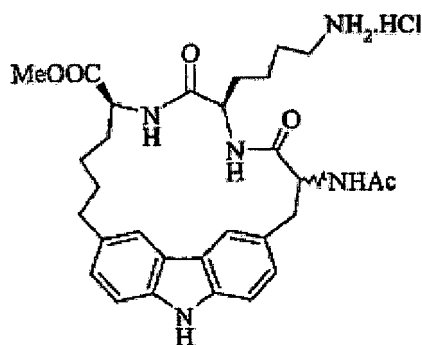
Ejemplo de referencia 41



- 5 Se preparó HCl de 6-acetamido-9-(4-aminobutil)-8,11-diaza-14-eno-12-metoxicarbonil-7,10-dioxo-[12](3,6)-1H-carbazolofano (9R,12S) de la misma forma que el Ejemplo de referencia 39 salvo que se utilizó un resto aminoacilo que contenía un resto D-lisina protegido.

Ejemplo de referencia 42

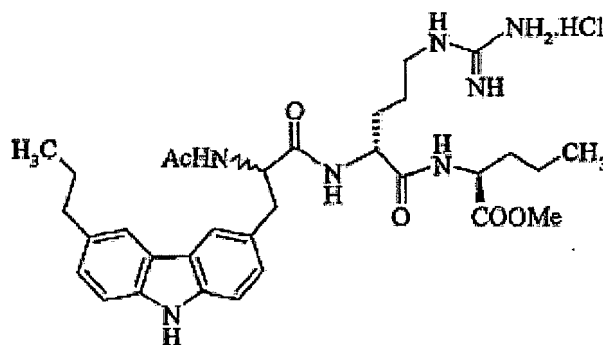
10



Se preparó HCl de 6-acetamido-9-(4-aminobutil)-8,11-diaza-12-metoxicarbonil-7,10-dioxo-[12](3,6)-1H-carbazolofano (9R,12S) mediante hidrogenación del compuesto del Ejemplo de Referencia 41.

15

Ejemplo de referencia 43



- 20 Se preparó HCl de 8-acetamido-3,6-diaza-5-[3-guanidinopropil]-4,7-dioxo-2-propil-9-[3-(6-propil)-9H-carbazol]nonanoato de metilo (2S,SR) mediante hidrogenación y desprotección del precursor dieno de anillo abierto del Ejemplo de referencia 37.

La hidrogenación del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 33 proporcionó el compuesto correspondiente, donde todos los grupos alilo se habían reducido a grupos propilo. Este se desprotegió de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de referencia 35 para proporcionar un sólido de color crema, pf 210 °C.

25

RMN <sup>1</sup>H [500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, relación de isómeros 69:31] δ 11,16\*, s a, 0,3H, ArNH; 10,99, s a, 0,7H, ArNH; 8,33, d a, J = 8,0 Hz, 0,7H, NH-6; 8,30, d a, J = 6,5 Hz, 0,7H NHAc; 8,25\*, d a, J = 7,5 Hz, 0,39, NH-3; 8,21-8,11\*, m, 0,6H, NH-6 y NHAc; 8,07, d a, J = 7,5 Hz, 0,7H, NH-3; 7,94, s, 1H, ArCH-4; 7,81, s, 1H, ArCH-5; 7,62-7,53\*, m, 0,3H, NHCH<sub>2</sub>; 7,45, s a, 0,7 NHCH<sub>2</sub>; 7,35, m, 2H, ArH-1 y ArH-8; 7,26, d, J = 8,5 Hz, 1H, ArH-2; 7,17, d, J = 8,0 Hz, 1H, ArH-7; 6,85, v s a, 3H, NH(C=NH)NH<sub>2</sub>; 4,56, m, 1H, NCH-8; 4,37\*, dt, J = 6,0, 7,5 Hz, 0,3H, NCH-5; 4,30-4,16, m, 1,7H, NCH-2 y NCH-5; 3,61, s, 3H, OCH<sub>3</sub>; 3,20-3,11\*, m, 0,3H, ArCHH-9; 3,15-3,05\*, m, 0,6H, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; 3,11-3,03 m, 0,7H, ArCHH-9; 2,98-2,88, m, 0,7H, ArCHH-9; 2,93-2,83, m, 1,4H, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; 2,88-2,82\*, m, 0,3H, ArCHH-9; 2,69, t, J = 7,5 Hz, 2H,

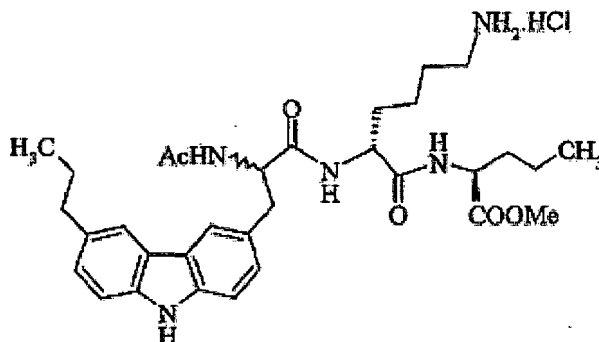
30



ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 1,77, s, 2,1H, COCH<sub>3</sub>; 1,75\*, s, 0,9H, COCH<sub>3</sub>; 1,68-1,54, m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 1,67-1,58\*, m, 0,6H, C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; 1,65, m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 1,52-1,38\*, m, 0,6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; 1,48-1,36, m, 1,4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; 1,34-1,17, m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 1,25-1,13, m, 1,4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 0,91, t, J = 7,0 Hz, 3H, Ar(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 0,83, t, J = 7,0 Hz, 3H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

5

Ejemplo de referencia 44



10 Se preparó HCl de 8-acetamido-5-[4-aminobutil]-3,6-diaza-4,7-dioxo-2-propil-9-[3-(6-propil)-9H-carbazol]nonanoato de metilo (2S,SR) mediante hidrogenación y desprotección del precursor dieno de anillo abierto del Ejemplo de referencia 41.

El precursor no ciclado protegido del Ejemplo de referencia 41 se redujo mediante hidrogenación y después se desprotegió de la forma habitual para obtener un sólido de color crema, pf 160-162 °C.

15 RMN 1H, [500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, relación de isómeros 69:31] δ 11,16, s a, 0,7H, ArNH; 11,07\*, s a, 0,3H, ArNH; 8,36, d a, J = 6,5 Hz, 0,7H, NHAc; 8,32, d a, J = 8,0 Hz, 0,7H, NH-6; 8,29\*, d a, J = 7,5 Hz, 0,3H, NH-3; 8,21\*, d a, J = 8,0 Hz, 0,3H, NHAc; 8,21\*, d a, J = 8,5 Hz, 0,3H, NH-6; 8,06\*, s a, 0,6H, NH<sub>2</sub>; 8,02, d a, J = 8,0 Hz, 0,7H, NH-3; 7,99, s a, 1,4H, NH<sub>2</sub>; 7,96\*, s, 0,3H, ArH-4; 7,93, s, 0,7H, ArH-4; 7,81, s, 0,7H, ArH-5; 7,79\*, s, 0,3H, ArH-5; 7,37\*, d, J = 8,0 Hz, 0,3H, ArH-8; 7,35, d, J = 8,5 Hz, 1,4H, ArH-1 y ArH-8; 7,32\*, d, J = 8,5 Hz, 0,3H, ArH-1; 7,27\*, d, J = 8,5 Hz, 0,3H, ArH-2; 7,25, d, J = 8,5 Hz, 0,7H, ArH-2; 7,17, d, J = 8,0 Hz, 1H, ArH-7; 4,57\*, m, 0,3H, NCH-8; 4,53, dt, J = 7,0, 7,5 Hz, 0,7H, NCH-8; 4,34\*, dt, J = 5,5, 8,0 Hz, 0,3H, NCH-5; 4,22, m, 1H, NCH-2; 4,09, m, 0,7H, NCH-5; 3,60, s, 3H, OCH<sub>3</sub>; 3,18\*, dd, J = 13,5, 4,0 Hz, 0,3H, ArCHH-9; 3,05, dd, J = 13,2, 7,5 Hz, 0,7H, ArCHH-9; 2,96, dd, J = 13,2, 8,5 Hz, 0,7H, ArCHH-9; 2,89\*, dd, J = 13,2, 10,5 Hz, 0,3H, ArCHH-9; 2,73\*, d a, J = 5,5 Hz, 0,6H, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; 2,68, t, J = 7,5 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 2,45, s a, 1,4H, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; 1,79, s, 2,1H, COCH<sub>3</sub>; 1,76\*, s, 0,9H, COCH<sub>3</sub>; 1,71-1,51, m, 2,6H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>\*; 1,69-1,58, m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 1,61-1,52\*, m, 0,6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; 1,51-1,48, m, 0,7H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>; 1,41-1,26, m, 2,7H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> y N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>\*; 1,32-1,18, m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 0,91, t, J = 7,0 Hz, 3H, Ar(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 0,90-0,82, m, 1,4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; 0,82, t, J = 7,0 Hz, 2,1H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 0,81\*, t, J = 7,0 Hz, 0,9H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

### 30 Compuestos basados en un núcleo de fenilo 1,4'-sustituido

Los Ejemplos de referencia 45 a 68 describen procesos sintéticos. Los procesos de los procesos se encuentran fuera de las reivindicaciones.

#### 35 Procedimientos sintéticos generales

Desprotección de N-Boc & Pmc (procedimientos A)

40 La amina protegida con N-Boc o Pmc (1 equiv.) se agitó durante 3 horas en una solución 1:1 de DCM/TFA a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se volvió a suspender en un volumen mínimo de metanol. Después, la solución se trató con un exceso de solución 1 M de HCl/éter y el disolvente se evaporó de nuevo. El producto en bruto se purificó mediante recristalización/precipitación en DCM & I o MeOH mediante la adición de éter.

#### 45 Acoplamiento de péptidos (Procedimiento B)

50 A una solución del ácido (1 equiv.) en DMF a temperatura ambiente se le añadió HOBt (1,1 equiv.), EDCI (1 equiv.) y la amina (1,2 equiv.). Si la amina era una sal clorhidrato, también se añadió DIPEA (1 equiv.). La mezcla se dejó en agitación durante 16 horas antes de inactivar la reacción con agua hasta que se produjo la precipitación. El sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó completamente con agua. El producto amorfo se secó con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para dar el péptido deseado.

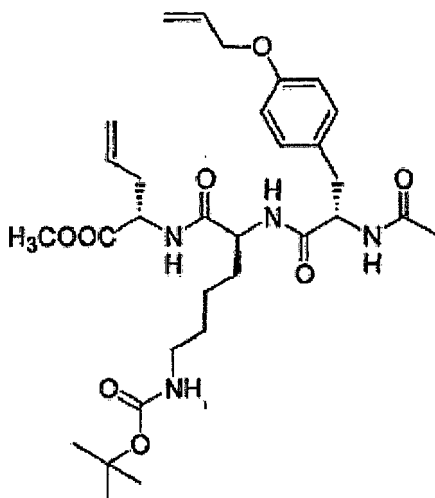
## Procedimiento de desprotección de N-Fmoc (Procedimiento C)

La amina protegida con Fmoc (1 equiv.) se agitó en piperidina al 1 % en acetonitrilo durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (15:1, DCM/MeOH) para producir la amina libre.

## Macro ciclación mediante metátesis de olefinas (Procedimiento D)

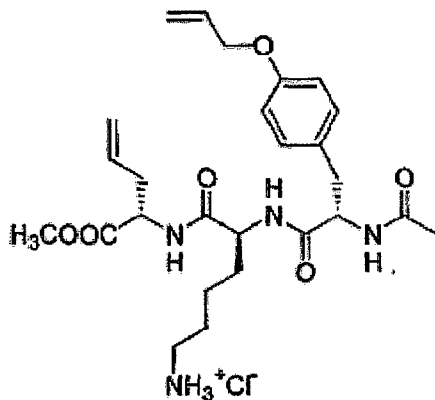
A una solución del tripéptido precursor (1 equiv.) en DCM (hasta 0,004 M) se le añadió catalizador de rutenio de Grubb (15 %mol) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 48 horas antes de retirar el disolvente mediante evaporación, y el producto se aisló mediante cromatografía en columna ultrarrápida (15:1, DCM/MeOH) para producir el macrociclo correspondiente.

Ejemplo de referencia 45: (2S)-2-((1S)-1-((1S)-2-(4-Aliloxifenil)-1-metilcarboxamidoetilcarboxamido)-5-*tert*-butoxicarboxamidopentilcarboxamido)-4-pentenoato de metilo



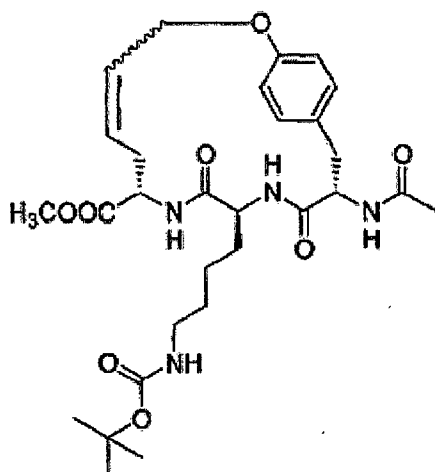
A una solución de 1(2S)-2-[(1S)-1-amino-5-*tert*-butoxicarboxamido]4-pentenoato de metilo (782 mg, 2,19 mmol) y ácido (2S)-3-(4-aliloxifenil)-2-metilcarboxamidopropanoico (576 mg, 2,19 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió EDCI (420 mg, 2,19 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas antes de inactivar la reacción mediante adición de DCM (25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 25 ml) y agua (2 x 25 ml) y se secó con MgSO<sub>4</sub>, antes de concentrarse mediante evaporación. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (25:1 de DCM/MeOH) para dar el (2S)-2-[(1S)-1-[(1S)-2-(4-aliloxifenil)-1-metilcarboxamidometilcarboxamido]-5-*tert*-butoxicarboxamidopentilcarboxamido]-4-pentenoato de metilo (664 mg, 1,10 mmol, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas (EN, +ve) *m/z* 503,4 (100 %) [MH<sup>+</sup> (menos *t*-boc)], 603,4 (35 %) [MH<sup>+</sup>]. HRMS calc. para C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> 603,3394, encontrado 603,3397.

Ejemplo de referencia 46: Cloruro de (5S)-5-[(1S)-2-(4-aliloxifenil)-1-metilcarboxamidoetilcarboxamido]-5-[(1S)-1-metil-oxicarbonil-3-butenilcarbamoil]pentilamonio



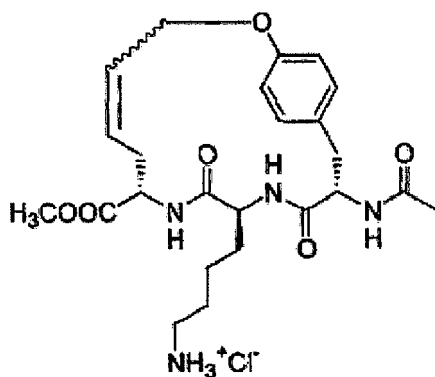
Esta sal de amonio se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de N-Boc (Procedimiento A), a partir de (2S)-2-[(1S)-1-[(1S)-2-(4-aliloxifenil)-1-metilcarboxamidoetilcarboxamido]-5-*tert*-butoxicarboxamidopentilcarboxamido]-4-pentenoato de metilo (104 mg, 0,170 mmol) para obtener el cloruro de (5S)-5-[(1S)-2-(4-aliloxifenil)-1-metilcarboxamidoetilcarboxamido]-5-[(1S)-1-metiloxycarbonil-3-butenilcarbamoil]-pentilamonio (55 mg, 0,10 mmol, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. Espectro de masas (EN, +ve)  $m/z$  503,3 (100 %) [ $M^+$  menos Cl]. HRMS calc. para  $C_{26}H_{39}N_4O_6$  503,2870, encontrado 503,2894.

Ejemplo de referencia 47: (7S,13S,10S)-10-(4-*tert*-Butoxicarboxamidobutil)-13-metilcarboxamido-9,12-dioxo-2-oxa-8,11-diazabicyclo[13,2,2]nonadeca-1(17),4,15,18-tetraeno-7-carboxilato de metilo



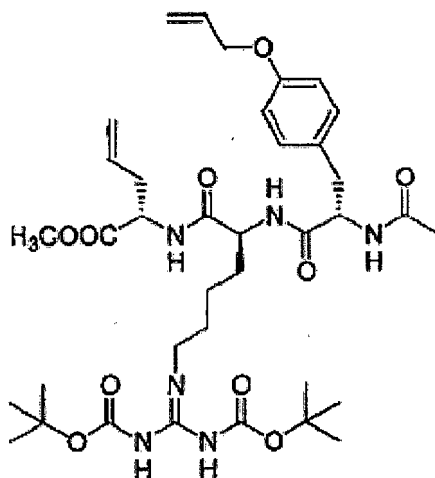
El péptido macrocíclico se preparó usando el procedimiento general de metátesis de olefinas (Procedimiento D) usando (2S)-2-[(1S)-1-[(1S)-2-(4-aliloxifenil)-1-metilcarboxamidoetilcarboxamido]-5-*tert*-butoxicarboxamidopentilcarboxamido]-4-pentenoato de metilo (311 mg, 0,52 mmol) para obtener el (7S,13S,10S)-10-(4-*tert*-butoxicarboxamido-butil)-13-metilcarboxamido-9,12-dioxo-2-oxa-8,11-diazabicyclo[13,2,2]nonadeca-1(17),4,15,18-tetraeno-7-carboxilato de metilo (228 mg, 0,40 mmol, 76 %) en forma de un sólido de color pardo. Espectro de masas (EN, +ve)  $m/z$  475,3 (40 %) [ $MH^+$  (menos f-boc)], 575,3 (25 %) [ $MH^+$ ].

Ejemplo de referencia 48: Cloruro de 4-[(3S,9S,6S)-3-metilcarboxamido-9-metiloxycarbonil-4,7-dioxo-14-oxa-5,8-diazabicyclo[13,2,2]nonadeca-1(17),11,15,18-tetraeno-6-il]butilamonio



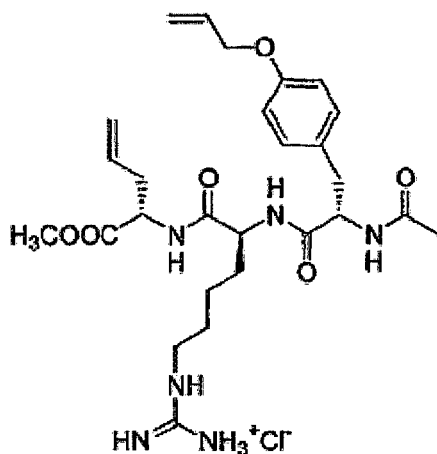
Esta sal de amonio se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de N-Boc (Procedimiento A) usando (7S,13S,10S)-10-(4-*tert*-butoxicarboxamidobutil)-13-metilcarboxamido-9,12-dioxo-2-oxa-8,11-diazabicyclo[13,2,2]nonadeca-1(17),4,15,18-tetraeno-7-carboxilato de metilo (220 mg, 0,380 mmol) para obtener el cloruro de 4-[(3S,9S,6S)-3-metilcarboxamido-9-metiloxycarbonil-4,7-dioxo-14-oxa-5,8-diazabicyclo[13,2,2]nonadeca-1(17),11,15,18-tetraeno-6-il]butilamonio (152 mg, 0,300 mmol, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo intenso. Espectro de masas (EN, +ve)  $m/z$  475,4 (100 %) [ $M^+$  (menos Cl)].

Ejemplo de referencia 49: (2S)-2-[(1S)-1-[(1S)-2-(4-Aliloxifenil)-1-metilcarboxamidoetilcarboxamido]-5-di(*tert*-butoxicarboxamido)metilenaminopentilcarboxamido]-4-pentenoato de metilo



5 A una solución de cloruro de  
 (5S)-5-[(1S)-2-(4-aliloxifenil)-1-metilcarboxamidoetilcarboxamido]-5-[(1S)-1-metil-oxicarbonil-3-butenilcarbamoil]-  
 pentilamonio (41 mg, 0,081 mmol) en DCM (2 ml) se le añadieron N,N'-diBoc-N"-trifil-guanidina (35 mg, 0,089 mmol),  
 10 trietilamina (0,1 ml) y DCM (2 ml). La solución resultante se dejó en agitación durante una noche en una atmósfera de  
 nitrógeno. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida  
 (15:1, DCM/ MeOH) para obtener (2S)-2-[(1S)-1-[(1S)-2-(4-aliloxifenil)-1-metilcarboxamidoetilcarboxamido]-5-di(*tert*-  
 15 butoxicarboxamido)metilenaminopentilcarboxamido]-4-pentenoato de metilo (45 mg, 0,060 mmoles, 74 %) en forma  
 de un sólido de color naranja/amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,26 (s a, 1H); 7,08 (t, J = 8,4 Hz, 2H); 6,97 (m,  
 1H); 6,83 (t, J = 8,4 Hz, 2H); 6,73 (d, J = 8,10 Hz, 1H); 6,57 (t, J = 9,3 Hz, 1H); 6,03 (m, 1H); 5,66 (m, 1H); 5,39 (d,  
 15 J = 17,3 Hz, 1H); 5,26 (d, J = 10,1 Hz, 1H); 5,10 (m, 2H); 4,51 (m, 5H); 3,74 (s, 3H); 3,33 (a, 2H); 2,96 (ddd, J = 6,7, 7,2,  
 14,0 Hz, 2H); 2,52 (m, 2H); 1,97 (s, 3H); 1,47 (m, 6H); 1,54 (s, 3H); 1,49 (s, 18H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 171,7;  
 171,3; 171,2; 170,9; 170,6; 163,2; 157,5; 156,0; 153,1; 151,4; 133,1; 132,0; 130,1; 128,2; 119,2; 119,0; 117,5; 114,8;  
 83,2; 79,5; 68,7; 55,2; 53,1; 53,0; 52,4; 40,7; 40,5; 37,2; 36,1; 32,0; 28,6; 28,3; 22,9; Espectro de masas (EN, +ve) m/z  
 20 745,2 (100 %) [MH<sup>+</sup>]. HRMS calc. para C<sub>37</sub>H<sub>57</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub> 745,4136, encontrado 745,4105.

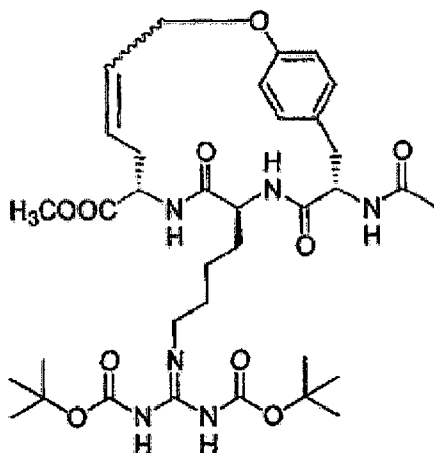
Ejemplo de referencia 50: Cloruro de (5S)-5-[(1S)-2-(4-aliloxifenil)-1-metilcarboxamidoetilcarboxamido]-5-[(1S)-1-  
 metil-oxicarbonil-3-butenilcarbamoil]pentilguanidinio



25 Esta sal se sintetizó usando el procedimiento general de desprotección de N-Boc (Procedimiento A) en el compuesto  
 del Ejemplo 49. Espectro de masas (EN, +ve) m/z 545,3 (100 %) [M<sup>+</sup>]. HRMS calc. para C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> 545,3088,  
 encontrado 545,3066.

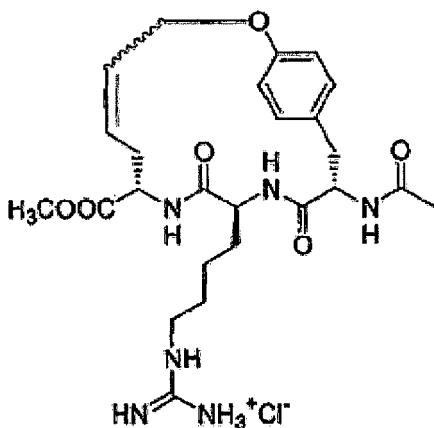
30

Ejemplo de referencia 51: (7*S*,13*S*,10*S*)-10-[4-di(*tert*-Butoxicarboxamido)metilaminobutil]-13-metilcarboxamido-9,12-dioxo-2-oxa-8,11-diazabicyclo[13,2,2]nonadeca-1(17),4,15,18-tetraeno-7-carboxilato de metilo



5 De forma análoga al Ejemplo de referencia 49, el compuesto del Ejemplo de referencia 48 se convirtió en su análogo de guanidina protegido. Se asiló en forma de un sólido de color naranja/amarillo. Espectro de masas (EN, +ve)  $m/z$  717,4 (100 %)  $[MH^+]$ . HRMS calc. para  $C_{35}H_{53}N_6O_{10}$  717,3823, encontrado 545,3806.

10 Ejemplo de referencia 52: Cloruro de imino{4-[(3*S*,6*S*,9*S*)-3-metilcarboxamido-9-metiloxicarbonil-4,7-dioxo-14-oxa-5,8-diazabicyclo[13,2,2]nondeca-1(17),11,15,18-tetraen-6-il]butilamino}metilamonio



15 El procedimiento de desprotección (Procedimiento A) del Ejemplo de referencia 51 proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo. Espectro de masas (EN, +ve)  $m/z$  517,4 (100 %)  $[M^+$  (menos  $Cl^-$ )]. HRMS calc. para  $C_{25}H_{37}N_6O_6$  517,2775, encontrado 517,2765.

Ejemplos de referencia 53-60

20 De forma análoga, se preparó la serie de compuestos correspondiente a los compuestos de los Ejemplos de referencia 45-52 pero donde la L-lisina se reemplazó por D-lisina.

Ejemplos de referencia 61-64

25 Una serie de compuestos correspondientes a los compuestos de los Ejemplos de referencia 45-48 pero donde la L-alil glicina se reemplazó por D-alil glicina, y L-lisina se reemplazó por D-arginina se preparó de forma análoga a los compuestos de los Ejemplos de referencia 45-48. La arginina estaba protegida con Pmc.

30 Ejemplos de referencia 65-68

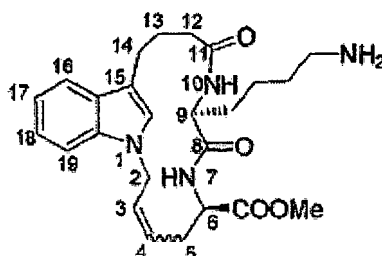
De forma análoga, se preparó la serie de compuestos correspondiente a los compuestos de los Ejemplos de referencia 61-64 pero donde la D-arginina se reemplazó por L-arginina.

35

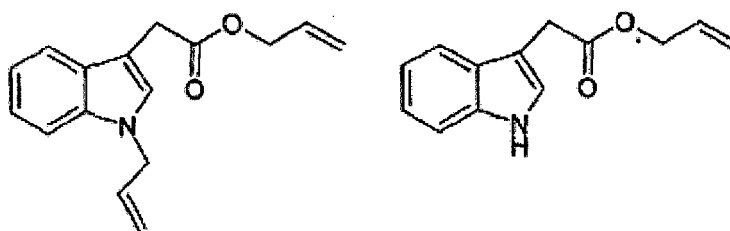
**Compuestos basados en un núcleo de indol 1,3'-sustituido**

Los Ejemplos de referencia 69 a 92 describen procesos sintéticos. Los productos de los procesos se encuentran fuera de las reivindicaciones.

- 5 Nomenclatura de los peptoides cíclicos basados en un núcleo de indol 1,3'-sustituido. Estos compuestos se denominan como compuestos de tipo puente con el puente de meteno entre los átomos 1 y 15. Después, el macrociclo se etiqueta y se numera como se indica a continuación.
- 10 1,2,5,6,7,9,10,12,13,14-Octahidro-1,15-meteno-7,10-diaza-8,11-dioxo-9-4'(terc-butoxicarbonilamino)butil-1-benzazaciclododecina-6-carboxilato de metilo

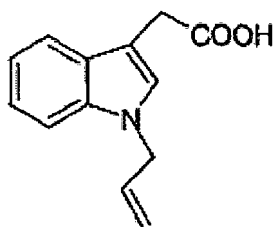


- 15 Ejemplo de referencia 69: Preparación del 1-(1-prop-2-enil)-indol-3-acetato de 1-prop-2-enilo y 1H-indol-3-acetato de 1-prop-2-enilo



- 20 Se lavó hidruro sódico (1,0 g, 25,1 mmol, 2,2 equiv. molares, 60 % en parafina) dos veces con éter de petróleo en una atmósfera de N<sub>2</sub> antes de añadir DMF seca. Una solución de ácido 1H-indol-3-acético (2,0 g, 11,4 mmol) en DMF en una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió a esta suspensión a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante media hora. Se añadió gota a gota bromuro de alilo (2,5 ml, 28,6 mmol, 2,5 equiv. molares) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La DMF se evaporó y el residuo se repartió entre dietilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase de dietilo se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con dietilo. Las fases de dietilo combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron. El producto en bruto se sometió a cromatografía en una columna ultrarrápida de gel de sílice (DCM al 20 % en éter de petróleo como eluyente) para producir el derivado de dialilo en forma de un aceite (1,9 g, 95 %) y el **éster de alilo** (90 mg) tras elusión con DCM al 50 % en éter de petróleo. Para **25**: EM (CI) *m/z* 256 (100 % MH<sup>+</sup>). HRMS (CI) calc. para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>: 256,1338; encontrado: 256,1338. Para el **derivado de dialilo**: EM (CI) *m/z* 216 (100 % MH<sup>+</sup>). HRMS (CI) calc. para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>: 216,1024; encontrado: 216,1021.

Ejemplo de referencia 70: Preparación del ácido 1-(1-prop-2-enil)-1H-indol-3-acético

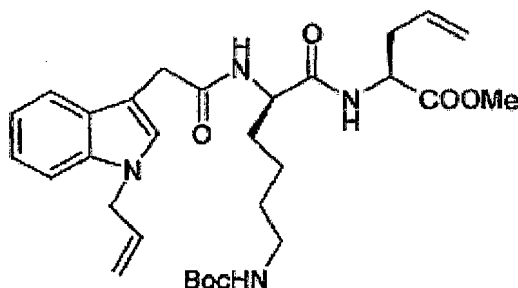


- 35 A una solución del **dialilo del Ejemplo 69** (1,8 g, 7,2 mmol) se le añadió hidróxido de litio (0,3 g, 0,15 M) disuelto en una relación de 2,5:1 de THF/agua (35 ml). La mezcla de reacción se puso en hielo y se agitó a 0 °C durante 3 horas. El disolvente de THF se evaporó y el producto en bruto se extrajo con dietilo y agua. La fase acuosa se separó de la fase de dietilo y se extrajo con agua. Las fases acuosas combinadas se acidificaron con ácido clorhídrico al 10 % hasta un pH inferior a 2. Después, la fase acuosa se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con DCM (20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. El compuesto del título (1,1 g, 74 %) se obtuvo en forma de un aceite. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,60 (d, *J* = 8 Hz, 1 H, ArH-4), 7,30 (d, *J* = 8 Hz, 1 H, ArH-7), 7,22 (dt, *J* = 8, 1 Hz, 1 H, ArH-6), 7,13 (dt, *J* = 8, 1 Hz, 1 H, ArH-5), 7,08 (s, 1 H, ArH-2), 5,98 (ddt, *J* = 17, 11,5 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5,20\* (dd, *J* = 9, 1 Hz, 2 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5,11
- 40

(dd,  $J = 16$ , 1 Hz, 2 H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4,68 (dd,  $J = 5$ , 1 Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3,80 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  MHz  $\delta = 177,5$  (C=O), 136,1 (ArC), 133,2 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 127,6 (ArC), 126,8, 121,8 y 119,3 (ArCH), 118,9 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 117,4 y 109,6 (ArCH), 106,4 (ArC), 48,8 ( $\text{NCH}_2$ ), 31,0 ( $\text{CH}_2$ ), EM (CI)  $m/z$  216 (100 %  $\text{MH}^+$ ). HRMS (CI) calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ : 216,1024; encontrado: 216,1039.

5

Ejemplo de referencia 71: Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[[[(1*S*)-1-metoxicarbonil-3-butenil]amino]carbonil]-5-(*tert*-butoxi-carbonilamino)-pentil]-1-(1-prop-2-enil)-1*H*-indol-3-acetamida



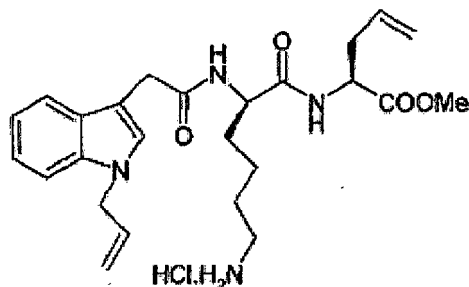
10

El compuesto del Ejemplo de referencia 70 (0,05 g, 0,2 mmol) en DCM (3 ml) se acopló al éster metílico de *N*-Boc-*D*-lisina-*L*-alilglicina (0,08 g, 0,2 mmol) de la forma habitual para producir **el compuesto del título** (0,08 g, 100 %) en forma de un sólido. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,52$  (d,  $J = 8$  Hz, 1 H, ArH-4), 7,29 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H, ArH-7), 7,20 (t,  $J = 8$  Hz, 1 H, ArH-6), 7,10 (t,  $J = 8$  Hz, 1 H, ArH-5), 7,06 (s, 1 H, ArH-2), 6,78 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H, NH-3'), 6,21 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H, NH-6'), 5,97 (ddt,  $J = 17$ , 11,5 Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,61 (m, 1 H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5,18 (d,  $J = 10$  Hz, 1 H,  $\text{CH}=\text{CHH}$ ), 5,09-5,04 (m, 3 H,  $\text{CH}=\text{CH}_2 + \text{CH}=\text{CHH}$ ), 4,69 (d,  $J = 6$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ), 4,53 (m, 1 H,  $\alpha\text{CH-2}'$ ), 4,43 (m, 1 H  $\alpha\text{CH-5}'$ ), 3,72 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-8}'$ ), 3,68 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,93 (d,  $J = 5$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3$ ), 2,53-2,35 (m, 2 H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1,77-1,66 (m, 1 H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ ), 1,41 (s, 9 H, Boc), 1,45-1,27 (m, 4 H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2 + \text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2$ ), 1,15-1,08 (m, 2 H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

15

20

Ejemplo de referencia 72: Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[[[(1*S*)-1-metoxicarbonil-3-butenil]amino]carbonil]-5'-amino-pentil]-1-(1-prop-2-enil)-1*H*-indol-3-acetamida

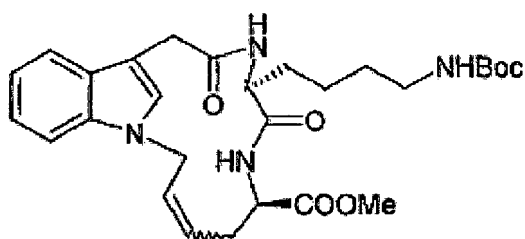


25

El compuesto del Ejemplo de referencia 71 se desprotegió de la forma convencional para proporcionar **el compuesto del título** en forma de un sólido de color pardo. pf 103-106 °C; EM (EN)  $m/z$  455 (100 %  $\text{MH}^+$ ), 326 (79 %  $\text{M}^+$ - $\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)\text{COOCH}_3$ ). HRMS (EN) calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4$ : 455,2658; encontrado: 455,2663.

30

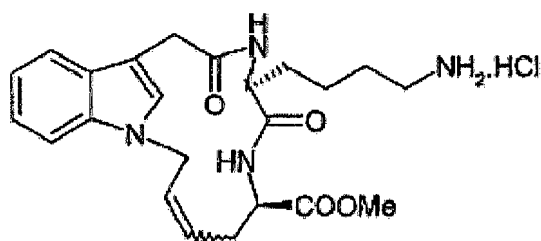
Ejemplo de referencia 73: Preparación del 1,2,5,6,7,9,10,12-octahidro-1,13-meteno-7,10-diaza-8,11-dioxo-9-4'-(*tert*-butoxicarbonilamino)butil-1-benzazaciclododecina-6-carboxilato de metilo



35

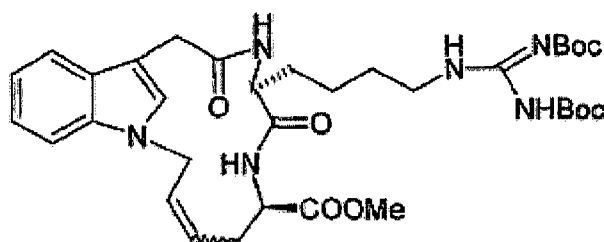
El cierre del anillo del Ejemplo de referencia 71 de la forma convencional proporcionó **el compuesto cíclico** en forma de un sólido amorfo de color pardo. EM (EN)  $m/z$  527 (45 %  $\text{MH}^+$ ), 471 (56 %  $\text{MH}^+$ - $\text{CMe}_3$ ), 453 (74 %  $\text{M}^+$ - $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 427 (100 %  $\text{MH}^+$ -Boc). HRMS (EN) calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$ : 527,2870; encontrado: 527,2870.

Ejemplo de referencia 74: Preparación del 1,2,5,6,7,9,10,12-octahidro-1,13-meteno-7,10-diaza-8,11-dioxo-9-4'-aminobutil-1-benzazaciclododecina-6-carboxilato de metilo



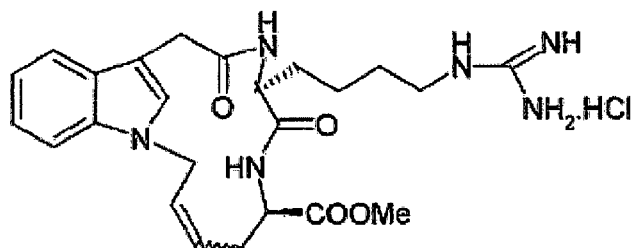
5 La desprotección del compuesto del Ejemplo de referencia 73 de la forma convencional proporcionó **el compuesto del título** en forma de un sólido de color pardo. pf: 168-170 °C; RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 7,39 (d, J = 8 Hz, 1 H, ArH-14''), 7,27\* (d, J = 8 Hz, ArH-17''), 7,21 (d, J = 8 Hz, 1 H, ArH-17''), 6,98 (t, J = 8 Hz, 1 H, ArH-6''), 6,93 (s, 1 H, ArH-18''), 6,88 (t, J = 8 Hz, 1 H ArH-15''), 5,78\* (dd, J = 10, 5 Hz, CH-3''), 5,52 (dt, J = 15, 5 Hz, 1 H, CH-3''), 5,40\* (dd, J = 10, 5 Hz, CH-4''), 4,88-4,83 (dt, J = 15, 8 Hz, 1 H, CH-4''), 4,59 (dd, J = 9, 3 Hz, 1 H, CHH-2''), 4,36 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H, CHH-2''), 4,20 (t, J = 7 Hz, 1 H, CH-9''), 4,10 (dd, J = 9, 5 Hz, 1 H, CH-6''), 3,67 (d, J = 9 Hz, 1 H, CHH-12''), 3,51 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,31 (d, J = 9 Hz, 1 H, CHH-12''), 2,74 (dd, 2 H, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 2,51-2,42\* (m, CHH-5''), 2,41-2,34 (m, 1 H, CHH-5''), 2,12 (ddd, J = 14, 6 Hz, 1 H, CHH-5''), 1,69-1,49 (m, 2H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1,58-1,48 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1,36-1,23 (m, 2 H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

15 Ejemplo de referencia 75: Preparación del 1,2,5,6,7,9,10,12-1,13-meteno-7,10-diaza-8,11-dioxo-9-4'(diterc-butoxicarbonilamino)pentilguanidina-1-benzazaciclododecina-6-carboxilato de metilo



20 La guanidación del compuesto del Ejemplo de referencia 74 de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo de referencia 49 proporcionó **el compuesto del título**. EM (EN) *m/z* 669 (27 % MH<sup>+</sup>). HRMS (EN) calc. para C<sub>34</sub>H<sub>49</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>: 669,3612; encontrado: 669,3624.

25 Ejemplo de referencia 76: Preparación del 1,2,5,6,7,9,10,12-octahidro-1,13-meteno-7,10-diaza-8,11-dioxo-9-4'-pentilguanidina-1-benzazaciclododecina-6-carboxilato de metilo



30 La desprotección del compuesto del Ejemplo de Referencia 75 de la forma convencional produjo **el compuesto del título** (0,06 g, 75 %) en forma de un sólido de color pardo. pf 151-154 °C.

Ejemplos de referencia 77-84

35 Se preparó una serie de compuestos correspondiente a los compuestos de los Ejemplos de referencia 69-76, pero donde un propanoato estaba unido a la posición 3 del indol en lugar de un acetato, de forma análoga a los compuestos de los Ejemplos de referencia 69-76.

Ejemplos de referencia 85-92

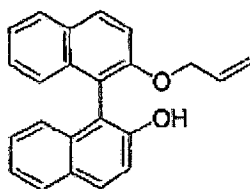
40 Se preparó una serie de compuestos correspondiente a los compuestos de los Ejemplos de referencia 69-76, pero donde un butanoato estaba unido a la posición 3 del indol en lugar de un acetato, de forma análoga a los compuestos



de los Ejemplos de referencia 69-76.

**Compuestos basados en un núcleo de binaftilo 2,2'-sustituido.**

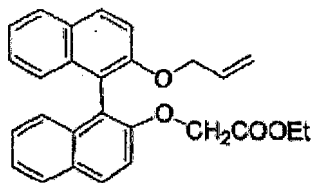
5 Ejemplo 93: Síntesis de (aR/S)-2'-aliloxi-1,1'-binaft-2-ol



(R,S)

10 Se agitó 1,1'-binaftol-2,2'-diol (4,8678 g, 17 mmol) en acetona (20 ml) con 3 g de carbonato de potasio anhidro en gránulos (3,0 g) y tamices moleculares 3 A (5,0 g) durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno antes de la adición lenta de bromuro de alilo (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h y después se dejó enfriar. La mezcla se retiró por filtración y el sólido se lavó con acetona hasta que apareció un filtrado incoloro. El filtrado combinado se evaporó a sequedad y el residuo se recogió en 50 ml de diclorometano y se filtró para retirar todo el remanente de sales potásicas. El compuesto se purificó mediante cromatografía usando diclorometano/hexano (1:2),  $F_r = 0,8$ .  
15 Rendimiento 4,0 g, p.f. 111 °C. lit pf: 112,5-114, Nakamura et al., Helvetica Chimica Acta, 58(7), (1975), 214 - 215.

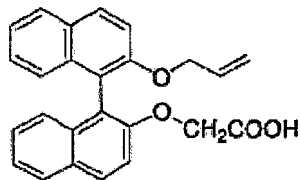
Ejemplo 94: Síntesis de (aR/S)-(2'-aliloxi-1,1'-binaft-2-oxi)etanoato de etilo



(R,S)

20 El Ejemplo 93 (3,631 g, 11,138 mmol) en acetona seca (10 ml) se agitó con carbonato de potasio anhidro (2,35 g) durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno antes de añadir bromoacetato de etilo (1,86 g, 11,138 mmol, 1,24 ml). Después de haber estado agitando la reacción durante una noche, la mezcla de reacción se filtró. El sólido se lavó repetidamente con acetona. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se recogió en cloroformo (50 ml) y después se filtró. El producto se aisló en forma de un semisólido incoloro usando cromatografía en columna cloroformo/hexano al 20 % aumentado al 60 %. Rendimiento: 4,33 g. EM,  $m/z$  para  $C_{27}H_{24}O_4$ : 413 ( $M + 1$ ) 100 %; 339 ( $M^+ - COOC_2H_5$ ) 11 %.  
25

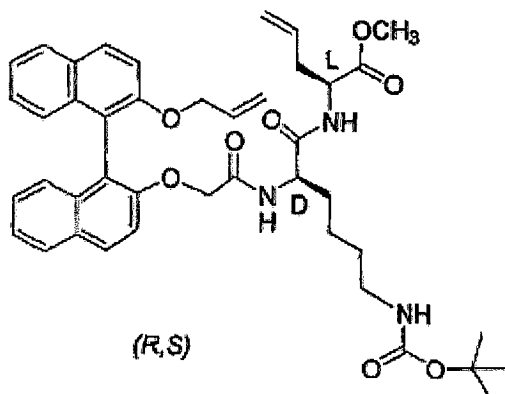
30 Ejemplo 95: Síntesis del ácido (aR/S)-(2'-aliloxi-1,1'-binaft-2-oxi)etanoico



(R,S)

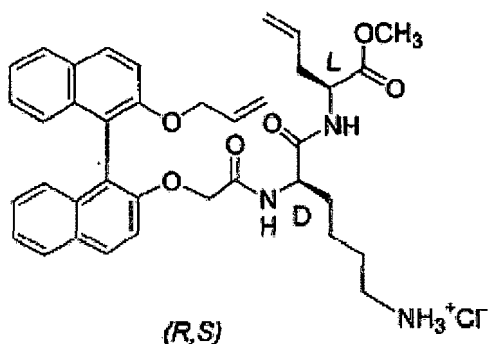
35 El Ejemplo 94 (0,1386 g, 0,336 mmol) se disolvió en THF (0,047 M, 4 ml). A esta solución enfriada con hielo se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidrato (1,513 mmol, 0,063 g) en agua (9 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. A la mezcla de reacción se le añadió éter dietílico. La fase acuosa se separó y se lavó con éter (20 ml x 2) y las fases de éter combinadas se extrajeron con agua (50 ml x 2). Las fases acuosas combinadas se acidificaron (ácido clorhídrico diluido), después se extrajeron con éter dietílico (20 ml x 3) y después se secaron con sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se evaporó a sequedad para dar el producto requerido en forma de un precipitado de color crema, p. f, 77 - 80 °C.  
40

Ejemplo 96:



Ejemplo 97:

5

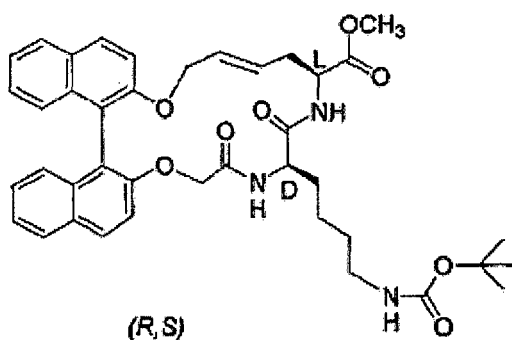


La desprotección del Ejemplo 96 de la forma normal proporcionó el producto. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 8,290 - 8,216 (m, 1H), 8,055 - 8,022 (m, 2H), 7,959-7,925 (m, 2H), 7,743 (a, 3H-N) 7,568 - 7,478 (m, 2H), 7,378 - 7,305 (m, 2H), 7,269 - 7,190 (m, 2H), 7,050 - 6,870 (m, 3H), 5,801 - 5,605 (m, 2H), 5,120 - 4,920 (m, 4H), 4,610 - 4,250 (m, 6H), 3,611, 3,602 (s, 3H, R & S), 2,637 (a, 2H), 2,454 - 2,310 (m, 2H), 1,500 - 0,860 (m, 6H). EM,  $m/z$ : 625 ( $M^+ + 1$ ) 100 %; 626, 19 %; 737 ( $M^+ + \text{TFA}$ ) 66 %.

10

Ejemplo 98

15



La ciclación del Ejemplo 96 de la forma normal proporcionó el producto. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 8,103 - 7,810 (a, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 2H), 7,930 - 7,875 (m, 2H), 7,502 (dd, 1H,  $J_1 = 4,2$ ,  $J_2 = 8,7$  Hz), 7,390 - 7,315 (m, 3H), 7,285 - 7,090 (m, 4H), 6,512 (dd, 1H,  $J_1 = 7,8$ ,  $J_2 = 38,7$  Hz), 6,135 (dd, 1H,  $J_1 = 4,2$ ,  $J_2 = 7,5$  Hz), 5,733 - 5,523 (m, 2H), 5,110-5,880 (m, 4H), 4,583 - 4,469 (m, 5H), 4,120 - 4,058 (m, 1H), 3,682 (s, 3H), 3,212 (dd, 2H,  $J_1 = 7,2$ ,  $J_2 = 12,6$  Hz), 2,577 - 2,363 (m, 2H), 1,502, 1,486 (2 x s, 9H, Boc), 1,458 - 1,354 (m, 2H), 1,018 - 0,810 (m, 4H). EM  $m/z$  para  $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_8$ : 696 ( $M^+ + 1$ ) 52 %; 695 ( $M^+$ ) 44 %; 694 ( $M^+ - 1$ ) 100 %.

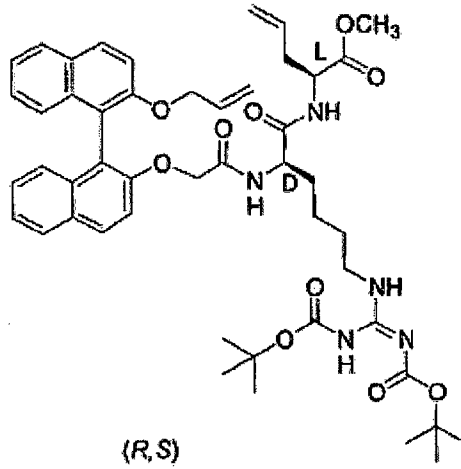
20

Ejemplo 99:

La desprotección del Ejemplo 98 de la forma normal proporcionó el producto. EM  $m/z$  para  $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_6$ : 596 ( $M^+$ ) 100 %; 597 40 %.

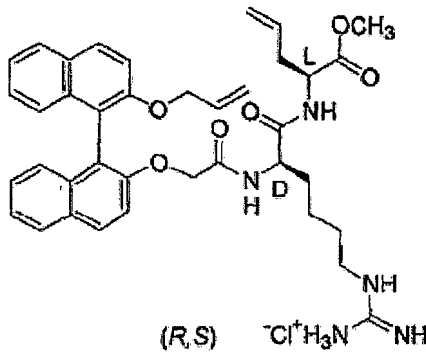
30

Ejemplo 100:



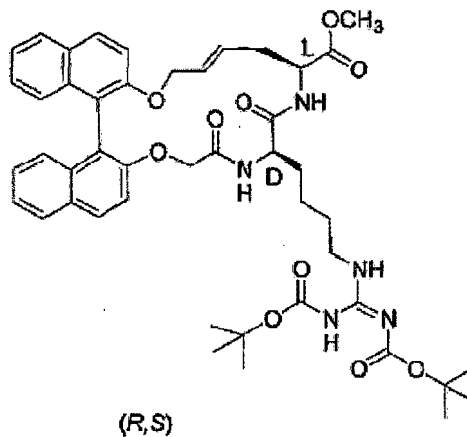
- 5 El compuesto se preparó mediante guanidación del Ejemplo 97 de la forma habitual. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 8,273 - 8,212 (a, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 2H), 7,930 - 7,875 (m, 2H), 7,502 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 4,2, J<sub>2</sub> = 8,7 Hz), 7,390 - 7,315 (m, 3H), 7,285 - 7,090 (m, 4H), 6,512 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7,8, J<sub>2</sub> = 38,7 Hz), 6,135 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 4,2, J<sub>2</sub> = 7,5 Hz), 5,733 - 5,523 (m, 2H), 5,110 - 5,880 (m, 4H), 4,583 - 4,469 (m, 5H), 4,120 - 4,058 (m, 1H), 3,682 (s, 3H, metilo), 3,212 (dd, 2H, J<sub>1</sub> = 7,2, J<sub>2</sub> = 12,6 Hz), 2,577 - 2,363 (m, 2H), 1,502 (s, 9H, Boc), 1,486 (s, 9H, Boc),  
 10 1,458-1,354 (m, 2H), 1,019 - 0,810 (m, 4H). EM, m/z para C<sub>48</sub>H<sub>59</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>: 867 (M<sup>+</sup> + 1) 100 %; 867 67 %; 868 67 %.

Ejemplo 101: Preparación del clorhidrato de (aR/S,2S,5R)-2-ailil-5-[2-((2'-aliloxi-1,1'-binaftoximetil]carbonil]amino)-3-aza-9-guanidino-4-oxononanoato de metilo.



- 15 El compuesto se preparó mediante desprotección del Ejemplo 100 de la forma habitual. EM, m/z para C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 666 (M<sup>+</sup> + 1) 100 %; 667 25 %; 668 7 %; 664 100 %; 665 55 %.

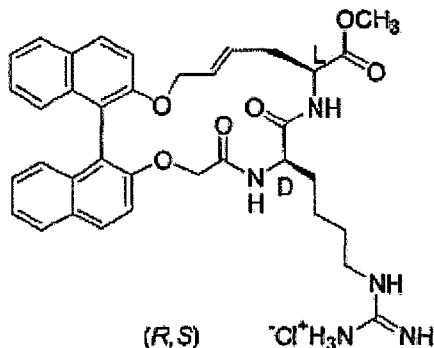
20 Ejemplo 102



El compuesto se preparó mediante guanidación del Ejemplo 99 de la forma habitual, p.f. 108 °C.

Ejemplo 103: Preparación del clorhidrato de (aR,S,7R,10S)-6,9-diaza-3,15-dioxa-5,8-dioxo-7-(4-guanidinobutil)-10-metoxicarbonil-1(1,2),2(1,2)-dinaftalencloptadecafano-12-eno

5



El compuesto se preparó mediante desprotección del Ejemplo 102 de la forma habitual, EM,  $m/z$  para  $C_{36}H_{40}ClN_5O_6$ : 638 ( $M^+ + 1$ ) 100 %; 639 55 %.

10

Ejemplos 104-113

Se preparó una serie de compuestos correspondiente a los compuestos de los Ejemplos 94-103, pero en forma de butanoato en lugar del butanoato, de forma análoga a los compuestos de los Ejemplos 94-103.

15

Ejemplo 104: Síntesis de (aR/S)-(2'-aliloxi-1,1'-binaft-2-oxi)butanoato de etilo

EM,  $m/z$  para  $C_{29}H_{28}O_4$ : 441 ( $M^+ + 1$ ) 14,5 %; 115 ( $CH_2CH_2CH_2COOC_2H_5^+$ ) 100 %.

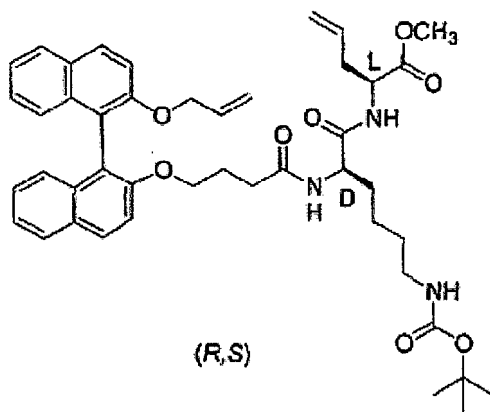
20

Ejemplo 105: Síntesis del ácido (aR/S)-(2'-aliloxi-1,1'-binaft-2-oxi)butanoico

EM,  $m/z$  para  $C_{27}H_{24}O_4$ : 412 ( $M^+ + 1$ ) 77,1 %; 395 81,5 %; 355 ( $M^+ - OCH_2CHCH_2$ ) 12,8 %; 87 ( $CH_2CH_2CH_2COOH^+$ ) 100 %.

25

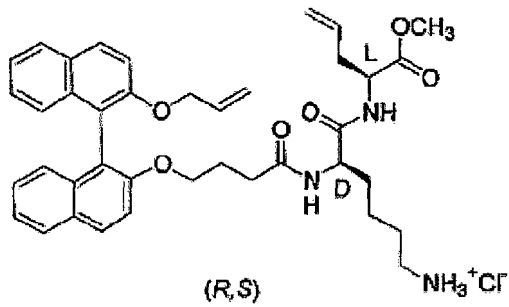
Ejemplo 106:



30

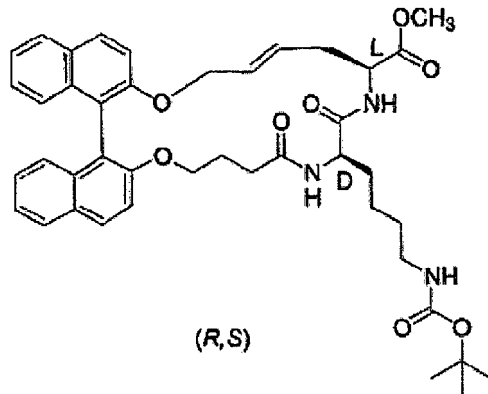
p.f. 90 °C. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7,985 - 7,850 (m, 4H), 7,466-7,300 (m, 4H), 7,238 - 7,130 (m, 4H), 6,558 (t, 1H-N,  $J = 7,5$  Hz), 5,749 - 5,591 (m, 2H, HC= alil), 5,451 (dd, 1H-N,  $J_1 = 7,5$ ,  $J_2 = 19,2$  Hz), 5,117 - 4,930 (m, 4H,  $OCH_2$ ), 4,640 - 4,540 (m, 3H), 4,275 - 3,840 (m, 3H), 3,725, 3,693 (s, 3H 1:1), 3,08 - 2,950 (m, 2H), 2,578 - 2,454 (m, 2H), 1,965 - 1,570 (m, 10H), 1,442, 1,424 (s, 9H, Boc, 1:1), 1,363 - 1,080 (m, 2H).

Ejemplo 107: clorhidrato de (aS/R,2S,5R)-2-alil-10-(2'-aliloxi-1,1'-binaft-2-oxi)-5-(4-aminobutil)-3,6-diaza-4,7-dioxo-decanoato de metilo



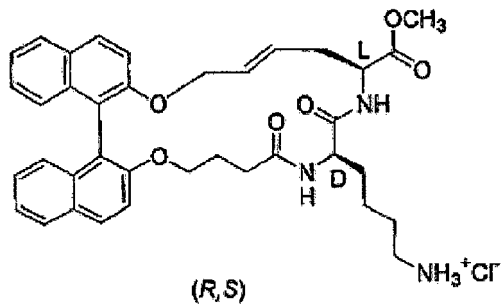
5 EM,  $m/z$  para  $C_{39}H_{46}ClN_3O_6$ : 652 ( $M^+ + 1$ ) 100 %; 653 81 %; 654 44 %.

Ejemplo 108



10 EM, para  $C_{42}H_{49}N_3O_8$ : 724 ( $M^+ + 1$ ) 76 %; 725 40 %; 768 100 %; 624 ( $M^+ - \text{Boc}$ ) 20 %; 593 38 %; 521 48 %.

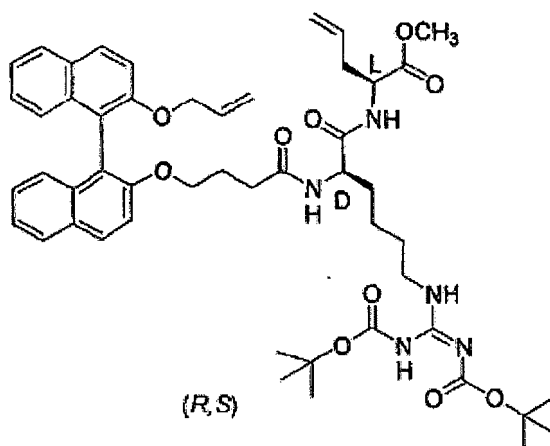
Ejemplo 109



15 EM  $m/z$  para  $C_{37}H_{42}ClN_3O_6$ : 624 ( $M^+ + 1$ ) 1000 %; 625 42 %; 622 52 %; 623 17 %.

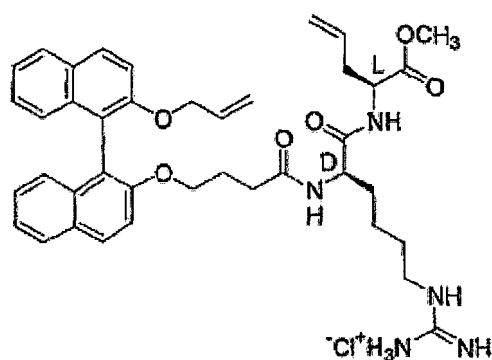
20

Ejemplo 110:



5 EM, para  $C_{50}H_{63}N_5O_{10}$ : 894 ( $M^+ + 1$ ) 100 %; 895 70 %; 896 20 %.

Ejemplo 111: Preparación del clorhidrato de (aS/R,2S,5R)-2-aliil-10-(2'-aliloxi-1,1'-bmaft-2-oxi)-3,6-diaza-5-(4-guanidinobutil)-4,7-dioxodecanoato de metilo



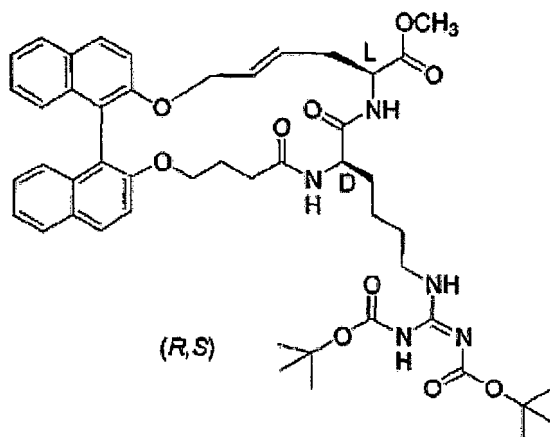
10

(R,S)

EM,  $m/z$  para  $C_{40}H_{48}ClN_5O_6$ : 694 ( $M^+ + 1$ ) 92 %; 695 15 %; 693 22 %; 692 35 %.

Ejemplo 112

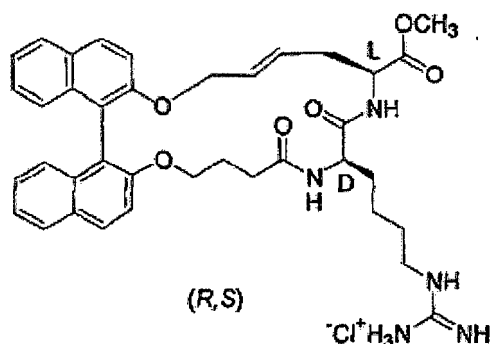
15



p.f. 95 °C(d). EM, para  $C_{48}H_{59}N_5O_{10}$ : 866 ( $M^+ + 1$ ) 100 %; 867 45 %.

20

Ejemplo 113: Preparación del clorhidrato de (aR/S,9R,12S)-8,11-diaza-9-(4-guanidinobutil)-12-metoxicarbonil-1(1,2),2(1,2)-dinaftalen-3,17-dioxa-7,10-dioxoleptadecafano-15-eno



5 EM,  $m/z$  para  $C_{38}H_{44}ClN_5O_6$ : 666 ( $M+ + 1$ ) 100 %; 667 40 %.

#### Ensayos biológicos:

10 Métodos generales para cribado de antibacterianos

Definiciones

15 **SA:** *Staphylococcus aureus*  
**PA:** *Pseudomonas aeruginosa*  
**KP:** *Klebsiella pneumoniae*  
**SP:** *Streptococcus pneumoniae*

Cepas bacterianas utilizadas:

20 *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538P)  
*Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853)  
*Klebsiella pneumoniae* (IP103623)  
*Streptococcus pneumoniae* (IP53146)

25 Medios de cultivo

**Medio de caldo Mueller-Hinton (MHB):** Se preparó el MHB (Oxoid CM405) con concentraciones finales de 1  $\mu\text{g/ml}$  de  $\text{MgCl}_2$  y 2  $\mu\text{g/ml}$  de  $\text{CaCl}_2$ . El medio de cultivo se precalentó durante aproximadamente 2-3 horas a 37 °C antes del uso.

30 **Medio agar Mueller-Hinton (MHA):** MHB que contiene agar al 1,5 % (Merck Agar 1,01614).

**Agar sangre (AS):** Oxoid PP 2001.

Mantenimiento de las bacterias

35 Desde viales criodesecados, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *S. aureus* se vertieron sobre agar Mueller Hinton (MHA), y *S. pneumoniae* se vertió sobre agar sangre (AS), y las placas se incubaron durante una noche a 37 °C. Para cada cepa bacteriana, se prepararon 10 crioviales deshaciendo varias colonias en 0,5 ml de una solución de glicerol al 20 %. Los crioviales se almacenaron inmediatamente a -140 °C.

40 Preparación de cultivos semilla

Se retiró un criovial de su almacenamiento a -140 °C y se descongeló a temperatura ambiente. Una placa de MHA se sembró con una porción de suspensión bacteriana tomada con un asa de siembra y se incubó durante una noche a 37 °C para crear una placa precursora (P1). Se creó una placa hija (D1) a partir de la placa precursora y se incubó durante una noche a 37 °C. La placa precursora se almacenó a 4 °C. Una colonia de la placa hija, tomada con un asa de siembra, se usó para inocular un matraz de 125 ml que contenía 20 ml de caldo Mueller Hinton (MHB) que contenía 25  $\mu\text{g/ml}$  de  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y 12,5  $\mu\text{g/ml}$  de  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . El matraz se agitó a 260 rpm durante 18 horas a 37 °C en un agitador incubador orbital. La placa precursora (P1) se reutilizó durante 9 días para generar otra placa hija (D2), que, a su vez, se utilizó para inocular un caldo de cultivo. Las placas precursoras se utilizaron dos veces (para generar placas D1 y D2) antes de preparar otra nueva a partir del criovial anteriormente descongelado. La segunda placa precursora (P2) se utilizó para generar dos placas hijas adicionales usando el procedimiento detallado anteriormente antes de descartarla. Los crioviales se usaron dos veces para preparar placas precursoras (P1 y P2) antes de descartarse.

Preparación de inóculos normalizados para análisis

Preparar una dilución 1/10 de cultivos semillas por adición de 250 µl de los cultivos a 2,250 µl de MHB en una cubeta desechable. Leer la DO<sub>650</sub> y multiplicar la OD<sub>650</sub> por un factor de 10 para calcular la densidad óptica del cultivo sin diluir.

- 5 Calcular el factor de dilución necesario dividiendo el valor de la DO<sub>650</sub> observado por el valor de la DO<sub>650</sub> patrón para cada cepa (determinado anteriormente en ensayos de un estudio de optimización).

<b><i>Klebsiella pneumoniae</i></b>	- valor de la DO <sub>650</sub> patrón = 6,16
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	- valor de la DO <sub>650</sub> patrón = 7,14
<b><i>Staphylococcus aureus</i></b>	- valor de la DO <sub>650</sub> patrón = 4,75
<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>	- valor de la DO <sub>650</sub> patrón = 5,18

Preparar 10 ml de inóculo normalizado como se ilustra en el siguiente ejemplo:

10

Cálculo de la muestra - *Klebsiella pneumoniae*

DO<sub>650</sub> = 0,652 (dilución 1/10)

10 X 0,652 = 6,52

15

• 6,16/6,52 = 0,94

Añadir 0,94 ml del cultivo semilla de *Klebsiella pneumoniae* a 9,06 ml de MHB como primera dilución.

Preparar volúmenes suficientes de los cultivos de inóculo final en MHB precalentado (37 °C) por dilución de los cultivos normalizados hasta la concentración final necesaria. Las diluciones finales usadas para cada cepa bacteriana fueron las siguientes:

20

*K. pneumoniae* - dilución 10<sup>6</sup>;

*P. aeruginosa* - dilución 10<sup>6</sup>;

*S. aureus* - dilución 10<sup>8</sup>;

25

*S. pneumoniae* - dilución 10<sup>4</sup>.

Procedimiento de ensayo (placas de microvaloración de 96 pocillos)

Añadir 50 microlitros de medio líquido a cada pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillos. Disolver las muestras de ensayo en medio líquido. Añadir 50 microlitros de muestras de ensayo por triplicado a la fila superior de la placa de microtitulación, e incluir un conjunto de control de vancomicina. Incluir también un conjunto de pocillos para control negativo de compuesto. Dejar incubar el medio inoculado con cultivo a 37 °C durante 30 minutos, con agitación a 130 rpm. Usando una pipeta multicanal, mezclar el contenido de la primera fila y transferir 50 microlitros de soluciones de caldo mezcladas a la siguiente fila, cambiar las puntas y repetir hasta la última fila, que contiene compuesto diluido o control y descartar 50 microlitros de la última fila. Ahora, cada pocillo debería incluir 50 microlitros de medio compuesto diluido o control negativo. Usando una pipeta multietapa, añadir 50 microlitros de inóculo a cada pocillo de la placa, guardar una fila que contiene el control negativo de compuesto, añadir a esta fila 50 microlitros de caldo líquido. Incubar las placas a 37 °C durante 18 horas, agitar a 100 rpm en un entorno de aproximadamente una humedad relativa del 90 %. Los resultados se registraron como la mayor dilución de compuesto que evitó el crecimiento bacteriano (MIC).

30

35

40

Los compuestos de la invención mostraron un MIC comprendido entre 1 y 250 µg por ml.

Resultados de algunos compuestos contra *S. aureus*

Ejemplo	MIC µg/ml	Ejemplo	MIC µg/ml
13A	4	44 (un isómero)	32
15 (un isómero)	8	44 (otro isómero)	64
15A	16	42	64
15B	16	97	4
19A	4	99	32
21A (un isómero)	16	101	8
21A (otro isómero)	64	103	8
33A	32	107	16
36	32	109	64
37	64	111	8
38	32	113	8
39A	32		
40	64		

45

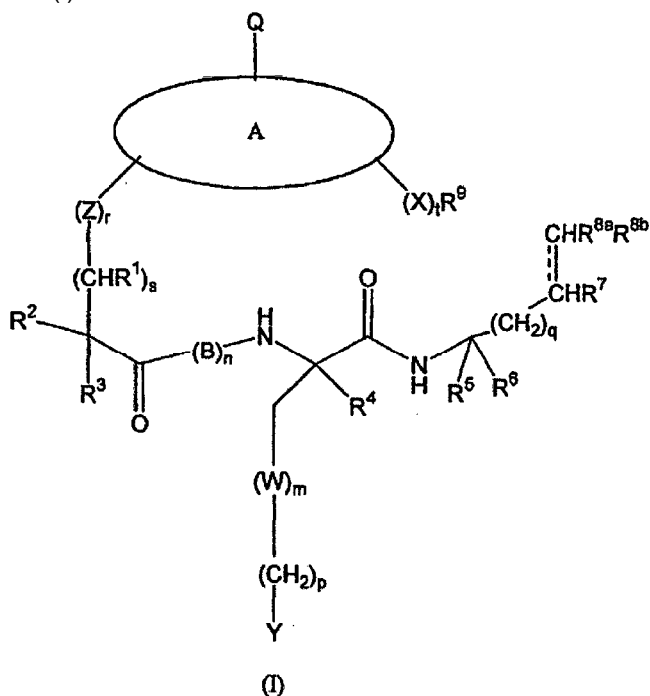


## Referencias

1. S. C. Stinson, *Chem. & Eng. News*, 1996, 75.
2. S. J. Brickner, *Chemistry & Industry*, 1997, 131.
- 5 3. T Kaneko, R G Linde II, W.-,G. SU, *Ann. Rep. Med. Chem.*, 1999, 34, 169
4. P. Groves, M. S. Searle, I. Chicarelli-Robertson, D. H. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin 1*, 1994, 659.
5. R. J. Dancer, A. C. Try, G. J. Sharman, D. H. Williams, *J Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1996, 1445.
6. D. H. William, B Bardsley, *Angew. Chem.* 2<sup>a</sup> Ed., 1999, 38, 1173.
7. K. Nakamura *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 8625 y 8629.
- 10 8. M. Ezaki *et al.*, *J. Antibiot.*, 1985, 38, 1453.
9. P. H. Popieniek, P. R. Pratt, *Anal. Biochem.* 1987, 165, 108.
10. D.S. Lingerfelter, R.C. Helgeson, D.J. Cram, *J.Org.Chem.*, 1981,46, 393

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



5 donde

A es un grupo 2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftilo unido en 3,3' o un grupo 1,1'-binaftilo unido en 2,2';  
 Q es hidrógeno, una cadena de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> lineal, ramificada o cíclica sustituida con uno o más grupos hidroxilo, o un resto mono o disacárido;

10 Z es -CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-, -NR<sup>12</sup>-, -C(O)O-, -C(O)NR<sup>12</sup> u -O-, donde R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno; hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub> y donde cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y donde R<sup>12</sup> se selecciona entre hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub> y -N(R<sup>12</sup>)-COR<sup>14</sup>, donde R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son como se han definido anteriormente, y donde R<sup>14</sup> se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -NR<sup>12</sup>;

15 R<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub> y -N(R<sup>12</sup>)-COCHR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>, donde R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> se seleccionan entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub> y -N(R<sup>12</sup>)-COR<sup>14</sup>, donde R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son como se han definido anteriormente;

20 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y las cadenas laterales α de α-aminoácidos;

R<sup>6</sup> es -CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -CONHR<sup>16</sup>, -CONHOR<sup>16</sup>, -CONHNHR<sup>16</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup> o -P(O)(OR<sup>18</sup>)(OR<sup>18</sup>) donde cada uno de R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>;

25 B es un resto α-aminoácido, un resto β-aminoácido o un resto aminoácido α,α-disustituido, formando dicho resto enlaces amida con las moléculas adyacentes;

W es -O- o CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> donde R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son como se ha definido anteriormente;

Y es NH<sub>2</sub>, NH(=NH)NH<sub>2</sub>, o sus sales;

- es un enlace simple o doble;

30 R<sup>7</sup> y R<sup>8a</sup> son hidrógeno o están ausentes si ----- es un doble enlace; y R<sup>8b</sup> y R<sup>9</sup> son hidrógeno, y X se selecciona entre (CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>u</sub>-, -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>u</sub>-CH=CH-, -NR<sup>12</sup>(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>u</sub>NR<sup>12</sup>-, -O(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>u</sub>-, -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>u</sub>O- o -O(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)CH=CH- donde R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son como se han definido anteriormente; o R<sup>8b</sup> y R<sup>9</sup> juntos forman un enlace covalente entre X y el átomo de carbono al cual se une R<sup>8b</sup>, y X se selecciona entre (CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>x</sub>-, -NR<sup>12</sup>(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>x</sub>-, -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>x</sub>-, -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>x</sub>NR<sup>12</sup>-, -O(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>x</sub>- o -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>x</sub>O-, donde R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son como se han definido anteriormente;

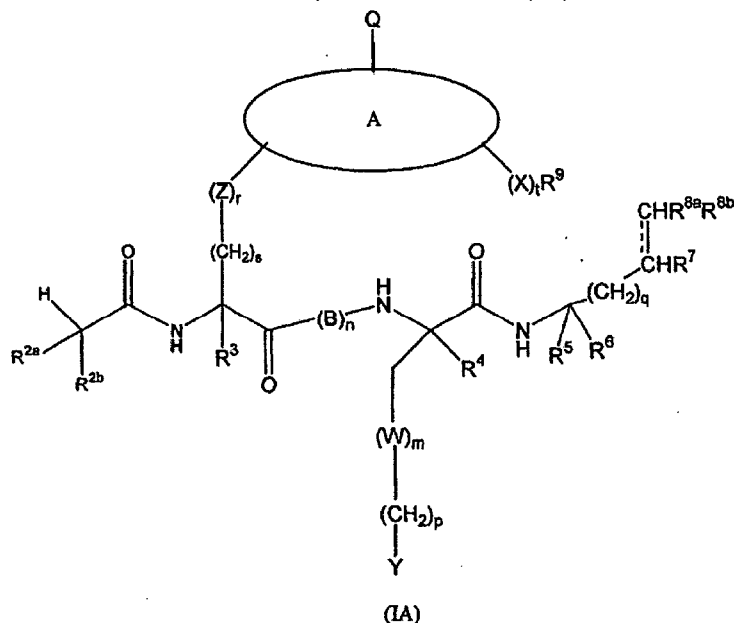
35 n, m, r y t se seleccionan independientemente entre 0 o 1;

s es un número entero seleccionado entre 0 y 3;

p es un número entero seleccionado entre 0 y 6, con la condición de que cuando W es -O-, p es al menos 1; y u, x y q se seleccionan independientemente entre 0 y 4;

40 y sales del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (1A):



donde A, Q, Z,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$ , B, W, Y,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^9$ , X, r, s, n, m, p, q y t son como se ha definido anteriormente.

- 5
3. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior donde Q es hidrógeno.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior donde Z es  $-\text{CH}_2-$  u  $-\text{O}-$ .
- 10
5. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior donde  $R^1$  es hidrógeno o hidroxilo.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde s es 0, 1 o 2 y cada  $R^1$  se selecciona independientemente entre hidrógeno o hidroxilo.
- 15
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde  $R^2$  es hidrógeno, hidroxilo o  $\text{N}(\text{R}^{12})\text{COR}^{2a}\text{R}^{2b}$ , o de acuerdo con cualquier reivindicación anterior donde  $R^2$  es H, hidroxilo o  $\text{NHC}(=\text{O})\text{CHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ , opcionalmente donde  $R^2$  es H o  $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ .
- 20
8. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior donde  $R^3$  es hidrógeno.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior donde B es un resto D o L-alanilo, un resto D-lisinilo, un resto D-arginilo o un resto D-homoarginilo, o donde B está ausente o un resto D o L alanilo, un resto D o L-lisinilo, un resto D o L-arginilo o un resto D o L-homoarginilo.
- 25
10. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior donde  $R^6$  es  $\text{CO}_2\text{R}^{15}$  donde  $\text{R}^{15}$  se selecciona entre alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$  o arilalquilo  $\text{C}_7-\text{C}_{10}$ .
11. Un compuesto de la reivindicación 10, donde  $\text{R}^{15}$  es metilo o bencilo.
- 30
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde  $\text{R}^{8b}$  y  $\text{R}^9$  son hidrógeno y X es  $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_u-$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_u-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})-\text{CH}=\text{CH}-$  o  $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}-\text{CH}=\text{CH}$  donde  $\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$  son hidrógeno y u es un número entero seleccionado entre 2 o 3.
- 35
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde  $\text{R}^{8b}$  y  $\text{R}^9$  forman juntos un enlace covalente entre X y el átomo de carbono al cual se une  $\text{R}^{8b}$  y X es  $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_x-$  u  $-\text{O}(\text{CH}_2)_x-$  donde  $\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$  son hidrógeno y x es un número entero de 1 a 4; o un compuesto de cualquier reivindicación anterior donde  $\text{R}^{8b}$  y  $\text{R}^9$  forman juntos un enlace covalente entre X y el átomo de carbono al cual se une  $\text{R}^{8b}$  y X es  $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}-$ , donde  $\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$  son hidrógeno.
- 40
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre  
 (aR/S, 2S, 5R)-8-acetamido-2-alil-9-{3-[3'-alil-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftil]}-3,6-diaza-5-(4-[(terc-butoxi)carbonil]-amino)butil)-4,7-dioxononanoato de bencilo  
 clorhidrato de (aR/S, 7R, 10S)-4-acetamido-7-(4-aminobutil)-6,9-diaza-10-metoxicarbonil-1(1,3),2(1,3)-di(2-metoxinaftaleno)-5,8-dioxoclotetradecafano-12-eno  
 clorhidrato de (aR/S, 7R, 10S)-4-acetamido-7-(4-aminobutil)-6,9-diaza-10-metoxicarbonil-1(1,3),2(1,3)-

- di(2-metoxinaftaleno)-5,8-dioxociclotetradecafano  
(aR/S, 7R, 10S)-4-acetamido-6,9-diaza-10-benciloxycarbonil-7-(4-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino)butil)-  
1(1,3)2(1,3)-di(2-metoxinaftaleno)-5,8-dioxociclotetradecafano-12-eno  
clorhidrato de (aR/S, 2S, 5R)-8-acetamido-2-alil-9-[3-(3'-alil-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftilo)]-3,6-diaza-5-  
5 (3-guanidino-propil)-4,7-dioxononanoato de metilo  
clorhidrato de (aR/S, 7S, 10S)-4-acetamido-6,9-diaza-7-(3-guanidinopropil)-10-metoxicarbonil-1(1,3),2(1,3)-di(2-  
metoxi-naftaleno)-5,8-dioxociclotetradecafano-12-eno  
clorhidrato de (aR/S, 7R, 10S)-4-acetamido-6,9-diaza-7-(3-guanidinopropil)-10-metoxicarbonil-1(1,3),2(1,3)-di(2-  
metoxi-naftaleno)-5,8-dioxociclotetradecafano  
10 clorhidrato de (aR/S, 2S, 5R)-2-alil-5-[2-({[2'-alioxi-1,1'-binaftoximetil]carbonil}amino)-3-aza-9-guanidino-  
4-oxononanoato de metilo  
clorhidrato de (aR, S, 7R, 10S)-6,9-diaza-3,15-dioxa-5,8-dioxo-7-(4-guanidinobutil)-10-metoxicarbonil-1(1,2),2(1,2)-  
dinaftalenociclopentadecafano-12-eno  
clorhidrato de (aS/R, 2S, 5R)-2-alil-10-(2'-aliloxi-1,1'-binaft-2-oxi)-5-(4-aminobutil)-3,6-diaza-4,7-dioxodecanoato de  
15 metilo  
clorhidrato de (aS/R, 2S, 5R)-2-alil-10-(2'-aliloxi-1,1'-binaft-2-oxi)-3,6-diaza-5-(4-guanidinobutil)-4,7-dioxodecanoato de  
metilo  
clorhidrato de (aR/S, 9R, 12S)-8,11-diaza-9-(4-guanidinobutil)-12-metoxicarbonil-1(1,2),2(1,2)-dinaftaleno-3,17-  
20 dioxa-7,10-dioxoheptadecafano-15-eno
15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquier reivindicación anterior, o sales del mismo junto con uno o más vehículos o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.
- 25 16. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.
17. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para el uso de la reivindicación 16, donde la infección está producida por bacterias Gram positivas.
- 30 18. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para el uso de la reivindicación 17, donde la infección está producida por *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina.