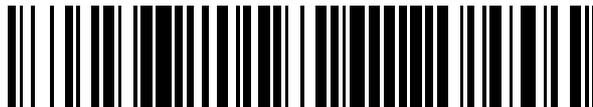


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 477**

51 Int. Cl.:

C07K 7/64 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2006 E 06822844 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 1957518**

54 Título: **Nuevos compuestos peptídicos cíclicos**

30 Prioridad:

26.10.2005 US 730011 P

19.12.2005 US 751204 P

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

26.01.2016

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**NEYA, MASAHIRO;
YOSHIMURA, SEIJI;
KAMIJYO, KAZUNORI;
MAKINO, TAKUYA;
YASUDA, MINORU;
YAMANAKA, TOSHIO;
TSUJII, EISAKU y
YAMAGISHI, YUKIKO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 557 477 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

Nuevos compuestos peptídicos cíclicos

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto peptídico cíclico, o una sal del mismo, que tiene actividad inhibidora contra la replicación del ARN del replicón del virus de la hepatitis C (en lo sucesivo denominado como VHC). En particular, le presente invención se refiere a un nuevo compuesto peptídico cíclico, o una sal del mismo, a un procedimiento para la preparación del mismo, a una composición farmacéutica que comprende al nuevo compuesto peptídico cíclico, o una sal del mismo, y a un método para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de la hepatitis C en un ser humano o en un animal.

15 **Técnica anterior**

El número estimado de portadores de VHC es aproximadamente de 170 millones en todo el mundo (aproximadamente el 3 %), y en Japón es aproximadamente de 1,5 millones. Incluso en la terapia combinada de uso de interferón (denominado en lo sucesivo como IFN) y ribavirina (Virazole), disponible como una primera opción para el tratamiento, su eficacia es del 40 % para todos los tipos de VHC. Además, su eficacia es solo del 15 al 20 % para virus resistentes a IFN (genotipo 1b), encontrados particularmente de forma abundante en Japón. Por otro lado, de forma frecuente la terapia combinada tiene efectos secundarios. Es así difícil eliminar el virus de forma completa mediante el uso de los métodos de tratamiento actualmente disponibles. En el caso de que la hepatitis crónica no pueda curarse de forma completa, seguramente la hepatitis se desarrollará a hepatitis cirrótica (30 %) o carcinoma hepatocelular (25 %). En Europa y los Estados Unidos, la hepatitis C ha sido una indicación principal para el trasplante hepático. Sin embargo, de forma frecuente el redesarrollo de VHC se produce incluso en hígados trasplantados. Por estas razones, es muy marcada en la sociedad la necesidad de nuevos agentes que tengan mejorada tanto la eficacia como la seguridad, que tengan efectos antivirales mayores y sean capaces de inhibir la hepatitis C.

El VHC es un virus que tiene como gen ARN de cadena positiva y se clasifica como *Flaviviridae* en conformidad con el análisis de la secuencia de bases del gen. De acuerdo con Fields Virology cuarta edición, D. Knipe *et al.* ed., Filadelfia, Lippincott Williams y Wilkins 2001, 1127-1161, aunque la existencia del VHC se anticipó en los años '70, el descubrimiento del VHC fue muy difícil. Durante muchos años el VHC fue llamado virus de la hepatitis no A-no B. En 1989, de acuerdo con Choo Q-L *et al.*, Science 244, 359-362 (1989), parte del gen de este virus se clonó a partir de suero de un animal de laboratorio infectado, y fue identificada y confirmada la secuencia de su ADNc, con lo que el virus fue llamado "VHC".

En el documento WO2005/032576, un agente preventivo y/o terapéutico para la hepatitis C se divulga como un ingrediente activo. S. Y. Ko y R. M. Wenger, HCA80, 695-705 (1997) describen la síntesis total en fase sólida de análogos de ciclosporina.

40 **Divulgación de la invención**

La Ciclosporina A es utilizada como un inmunodepresor para el trasplante de órganos. M. Thali *et al.*, Nature 372, 363-365 (1994) describieron que la Ciclosporina A tenía actividad anti VIH mediante la inhibición de la interacción entre la Ciclosporina A y la proteína que forma parte de la partícula viral del Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1 (VIH-1). R. H. Wenger *et al.* describieron en el documento WO00/01715 que sus ciclosporinas nuevas tienen la actividad anti VIH. Además, K. Inoue *et al.*, 6th International Symposium on Hepatitis C and Related Virus, 3-6 Junio (2000) Bethesda, MD, USA, describieron que la Ciclosporina A tenía una actividad anti VHC, sin embargo, otros grupos no han presentado hasta ahora informes para respaldar este hallazgo. Y HIJIKATA *et al.* describieron en el documento WO2005/021028 que sus ciclosporinas modificadas tienen la actividad anti VHC.

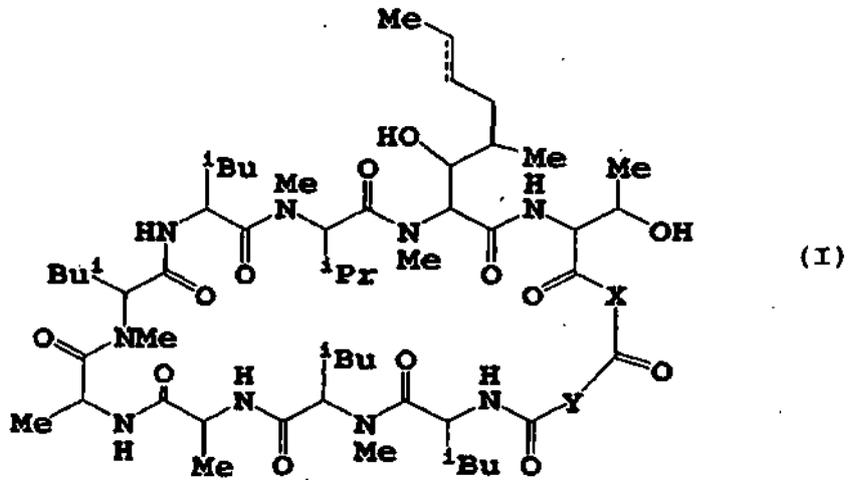
M. Berenguer *et al.*, J. Hepatol 32, 673-684 (2000) describieron que el uso clínico de Ciclosporina A como un inmunodepresor, provocaba que el VHC se multiplicase en pacientes trasplantados.

55 Por lo tanto, debido a las razones anteriormente mencionadas, se ha demandado un agente anti hepatitis C con, por ejemplo, la actividad, el tránsito en la circulación sanguínea, la selectividad y efectos secundarios mejorados, en comparación con la Ciclosporina A.

Además, para convertir el esqueleto de los compuestos de Ciclosporina, se necesitan algunas condiciones severas, tales como alta temperatura o alta presión. Por otro lado, la conversión del compuesto de partida (compuesto FR901459) a nuestros compuestos por una reacción de transposición en la presente invención necesita la condición ácida suave debido a la presencia del grupo hidroxilo en la posición 2 del compuesto de partida.

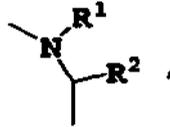
La presente invención se refiere a:

65 1. Un compuesto péptido cíclico de la siguiente fórmula general (I):



donde

5 X es

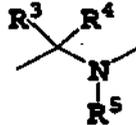


en el que

10 R¹ es alquilo C₁₋₆;
R² es alquilo C₁₋₆;

Y es

15



en el que

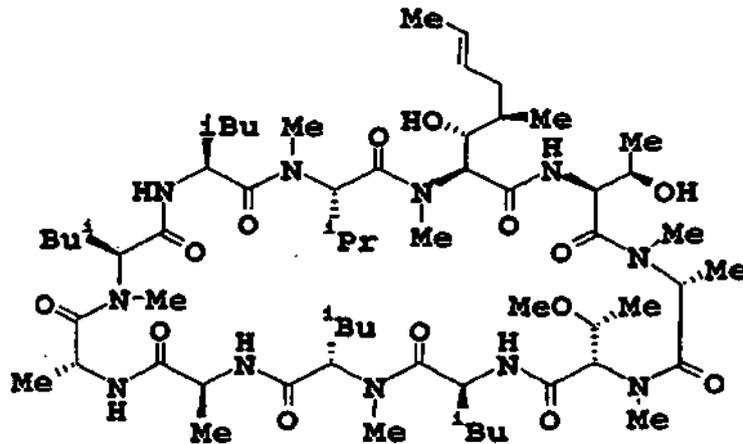
20 R³ es alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;
R⁴ es hidrógeno;
y
R⁵ es alquilo C₁₋₆;

25 y

el resto es un doble enlace;

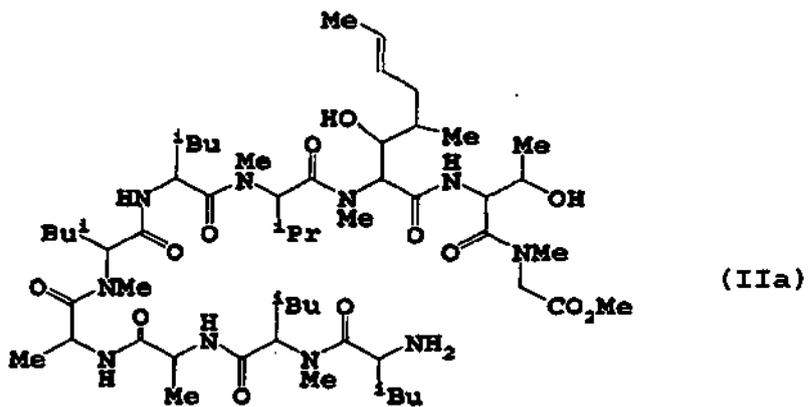
o una sal del mismo.

30 2. Un compuesto descrito a continuación de acuerdo con el artículo 1

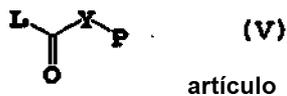


o una sal del mismo.

- 5 3. Un proceso para preparar un compuesto del artículo 1 o una sal del mismo, que comprende,
i) someter al compuesto (IIa) de la fórmula:

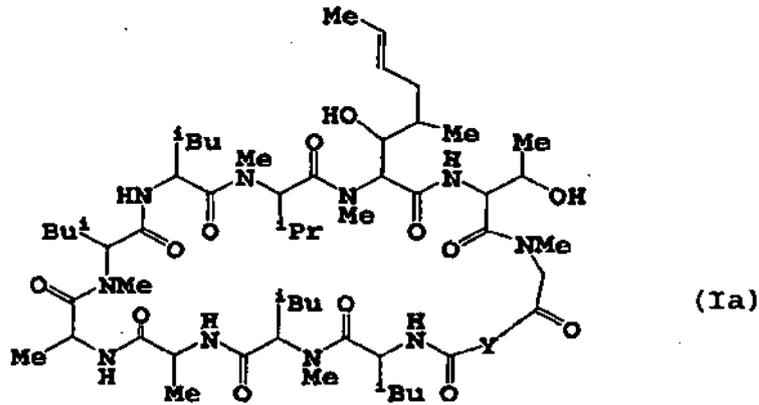


- 10 o una sal del mismo, a una reacción con un compuesto (V) de la fórmula:



- 15 donde Y es como se define en el artículo 1,
P es un grupo protector de amino, y
L es un grupo saliente,

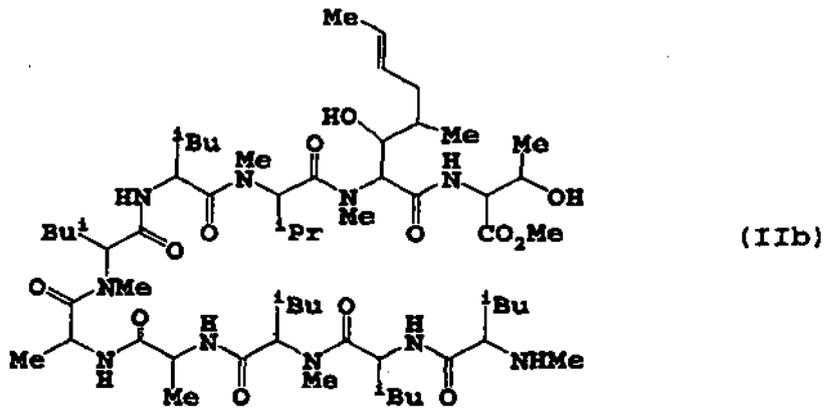
- 20 o una sal del mismo, y continuamente a la reacción de desprotección del grupo protector de amino, y además continuamente a la reacción de ciclación, para dar un compuesto (Ia) de la fórmula:



donde Y es como se define en el artículo 1,
o una sal del mismo, o

5

ii) someter al compuesto (IIb) de la fórmula:



10

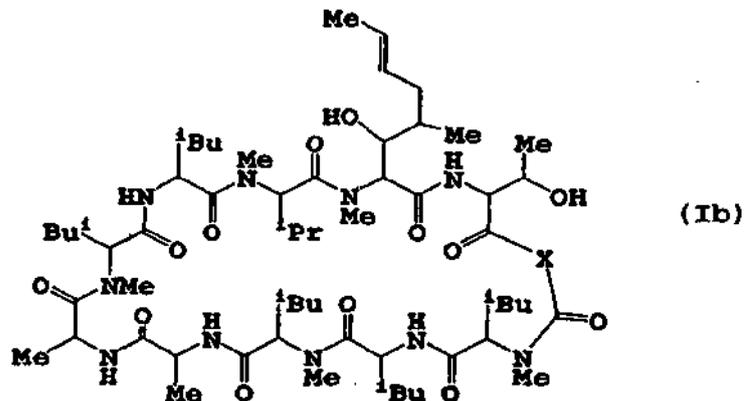
o una sal del mismo, a una reacción con un compuesto (VI) de la fórmula:



15

donde X es como se define en el artículo 1, y
L y P son cada uno como se ha definido anteriormente,

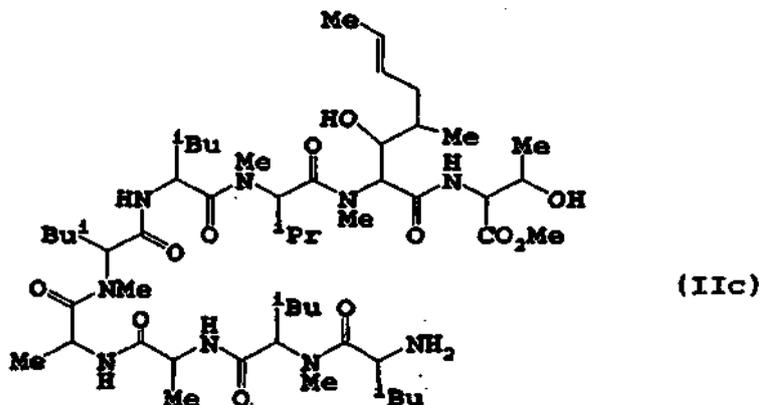
o una sal del mismo, y continuamente a la reacción de desprotección del grupo protector de amino, y además continuamente a la reacción de ciclación, para dar un compuesto (Ib) de la fórmula:



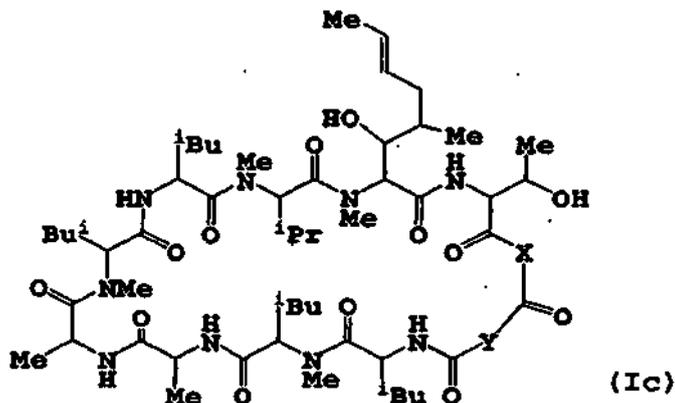
20

donde X es como se define en el artículo 1, o una sal del mismo, o

iii) someter al compuesto (IIc) de la fórmula:



5 o una sal del mismo, a una reacción con el compuesto (V) anterior o una sal del mismo, y continuamente a la reacción de desprotección del grupo protector de amino, y además continuamente a los ciclos de reacción con el compuesto (VI) anterior o una sal del mismo, reacción de desprotección y reacción de ciclación, para dar un compuesto (Ic) de la fórmula:

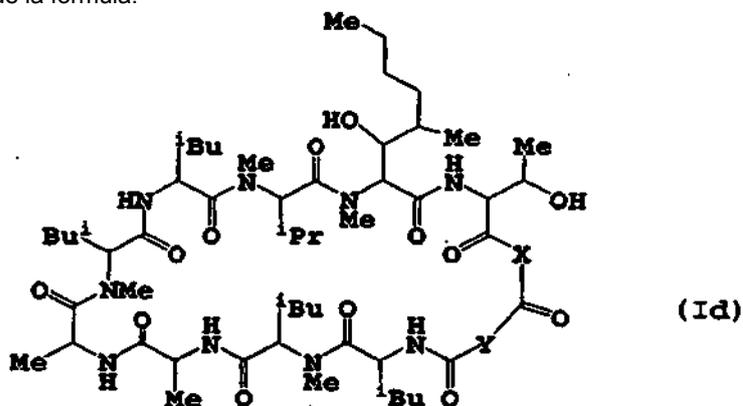


10

donde X e Y son cada uno como se definen en el artículo 1 o una sal del mismo, o

15

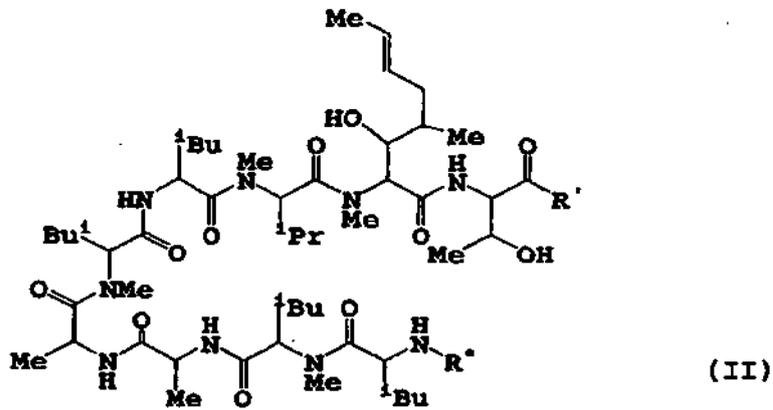
iv) someter al compuesto (Ic) anterior o una sal del mismo, a una reacción de hidrogenación, para dar un compuesto (Id) de la fórmula:



donde X e Y son cada uno como se definen en el artículo 1 o una sal del mismo.

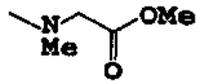
20

4. Un proceso para preparar un compuesto (II) de la fórmula:



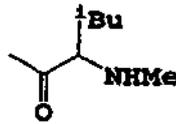
donde

5 R' es metoxi o

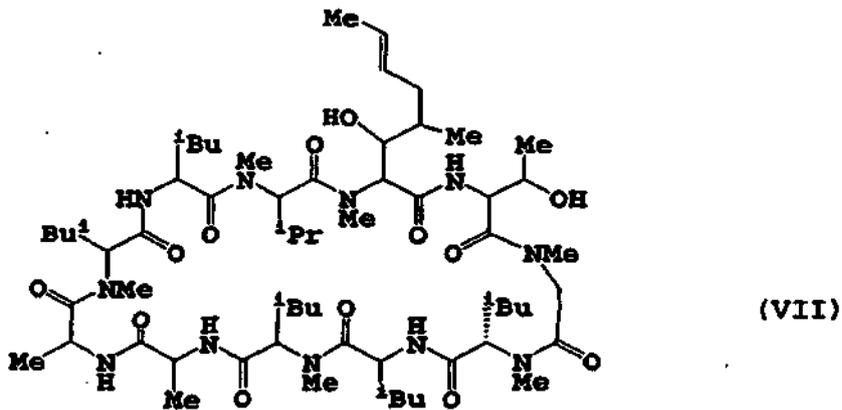


y

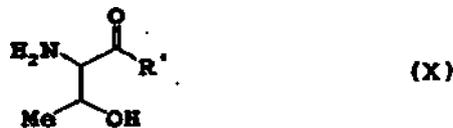
10 R'' es hidrógeno o



15 o una sal del mismo, someter a un compuesto (VII) de la fórmula:



20 o una sal del mismo, a una reacción de transposición, y continuamente a la reacción de protección de amino, y después a la reacción de hidrólisis y el siguiente continuamente a la reacción con un compuesto (X) de la fórmula:



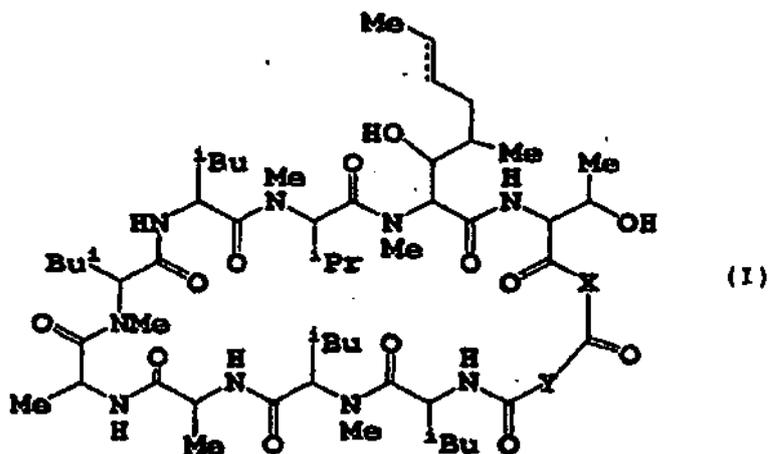
25 donde R' es como se ha definido anteriormente o una sal del mismo, y además continuamente a la reacción de desprotección del grupo protector de amino y por último al método de degradación de Edman 2 o 3 veces.

5. Una composición que comprende, como un principio activo, un compuesto de uno cualquiera de los artículos 1-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en mezcla con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 6. Un compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento.

Más generalmente, se divulga un compuesto péptido cíclico objeto y puede representarse por la siguiente fórmula general (I):



10 donde

15 X es



en el que

20 R¹ es hidrógeno o alquilo inferior;
R² es hidrógeno, arilo o alquilo inferior que está opcionalmente sustituido con un sustituyente adecuado seleccionado entre el grupo que consiste en:

25 hidroxilo, cicloalquilo (inferior), alcoxi inferior, arilo, arilalcoxi (inferior), carbamoiloxi opcionalmente sustituido, y amino opcionalmente sustituido;

y



30 es un grupo heterocíclico que contiene N;

Y es



35

en el que

R^3 es cicloalquilo (inferior), arilo, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o alquilo inferior que está opcionalmente sustituido con un sustituyente adecuado seleccionado entre el grupo que consiste en:

hidroxi, cicloalquilo (inferior), alcoxi inferior, arilo, arilalcoxi (inferior), alcoxi inferior alcoxi (inferior), amino opcionalmente sustituido y $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ (donde R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior, o como alternativa R^6 y R^7 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un grupo heterocíclico que contiene N que está opcionalmente sustituido con un alquilo inferior);

y R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

y

---| representa un enlace simple o un doble enlace;

o una sal del mismo,

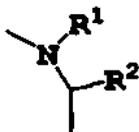
con la condición de que,

cuando R^2 es hidrógeno, R^3 es cicloalquilo (inferior), arilo, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, alcoximetilo inferior, arilalquilo (inferior), *t*-butilo, sec-butilo, cicloalquilo (inferior) alquilo (inferior) o etilo sustituido con un sustituyente adecuado seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi inferior, arilalcoxi (inferior), alcoxi inferior alcoxi (inferior), amino opcionalmente sustituido y $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ (donde R^6 y R^7 son cada uno como se han definido anteriormente).

Las realizaciones divulgadas del compuesto objeto (I) son como siguen a continuación.

1) El compuesto de la fórmula general (I), donde

X es



en el que

R^1 es hidrógeno o alquilo inferior; y

R^2 es arilo o alquilo inferior que está opcionalmente sustituido con un sustituyente adecuado seleccionado entre el grupo que consiste en:

hidroxi, cicloalquilo (inferior), alcoxi inferior, arilo, arilalcoxi (inferior), dialquilcarbamoiloxi (inferior) y amino que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados seleccionados entre el grupo que consiste en:

alquilo inferior, benciloxicarbonilo y *t*-butoxicarbonilo;

e

Y es



en el que

R^3 es cicloalquilo (inferior), arilo o alquilo inferior que está opcionalmente sustituido con un sustituyente adecuado seleccionado entre el grupo que consiste en

hidroxi, alcoxi inferior y arilalcoxi (inferior);

R^4 es hidrógeno; y

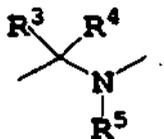
R^5 es alquilo inferior;

o una sal del mismo.

2) El compuesto de 1),
donde

5

R¹ es alquilo inferior;
R² es alquilo inferior;
Y es



10

en el que

15

R³ es arilo o alquilo inferior que está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi inferior;
R⁴ es hidrógeno;
y
R⁵ es alquilo inferior;

20

y
el resto  es un doble enlace;

o una sal del mismo.

25

3) El compuesto de 2),
donde

R³ es alquilo inferior que está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi inferior;

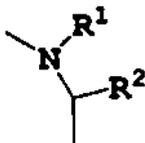
30

o una sal del mismo.

4) El compuesto de la fórmula general (I),
donde

35

X es



en el que

40

R¹ es alquilo inferior; y
R² es hidrógeno;

e
Y es

45



en el que

50

R³ es cicloalquilo (inferior), arilo, grupo heterocíclico que está opcionalmente sustituido con alcóxicarbonilo inferior, alcoxi (inferior) alquilo (inferior), arilalquilo (inferior), *t*-butilo, *sec*-butilo, cicloalquilo (inferior) alquilo

(inferior) o etilo sustituido con un sustituyente adecuado seleccionado entre el grupo que consiste en:

5 hidroxilo, alcoxi inferior, arilalquilo (inferior), alcoxi inferior alcoxi (inferior), $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ (donde R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior, o como alternativa R^6 y R^7 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un grupo heterocíclico que contiene N que está opcionalmente sustituido con un alquilo inferior), y amino que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

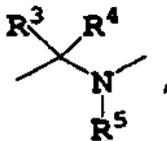
10 alquilo inferior y benciloxycarbonilo;

y R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

15 o una sal del mismo.

5) El compuesto de 4), donde

Y es



20

en el que

25 R^3 es cicloalquilo (inferior), arilo, grupo heterocíclico que está opcionalmente sustituido con alcoxicarbonilo inferior, *t*-butilo, *sec*-butilo, o etilo sustituido con un sustituyente adecuado seleccionado entre el grupo que consiste en:

30 hidroxilo, alcoxi inferior, arilalcoxi (inferior), alcoxi inferior alcoxi (inferior) y $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ (donde R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior o como alternativa R^6 y R^7 , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, representan un grupo heterocíclico que contiene N, que está opcionalmente sustituido con un alquilo inferior);

35 R^4 es hidrógeno

y R^5 es alquilo inferior;

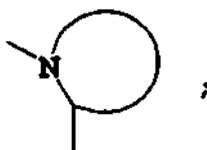
y

el resto ----- es un doble enlace;

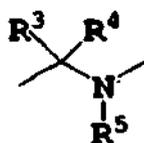
40 o una sal del mismo.

6) El compuesto de la fórmula general (I), donde

45 X es



50 e Y es

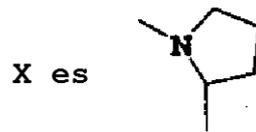


en el que

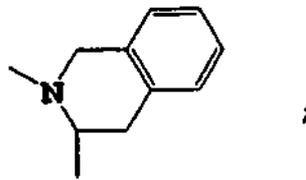
5 R^3 es alquilo inferior;
 Y
 R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

o una sal del mismo.

10 7) El compuesto de 6),
 donde



15 o

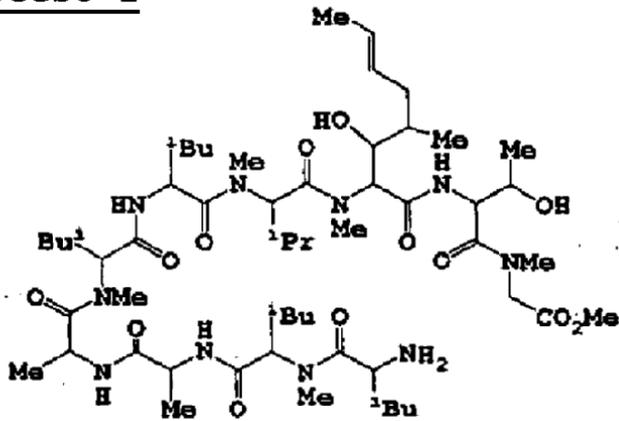


20 R^4 es hidrógeno;
 R^5 es alquilo inferior; y
 el resto  es un doble enlace;

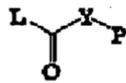
o una sal del mismo.

25 El compuesto (I) o una sal del mismo en la presente invención puede prepararse por los procesos ilustrados en los siguientes esquemas de reacción.

Proceso 1

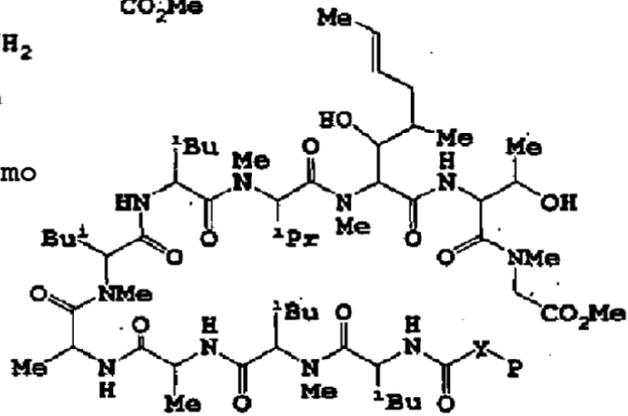


o una sal del mismo



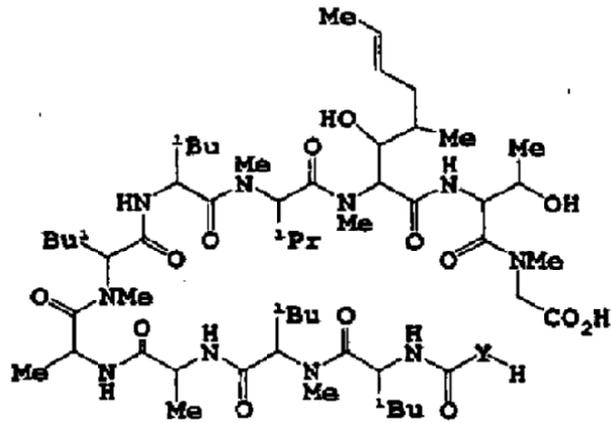
o una sal del mismo

introducción del
aminoácido protegido

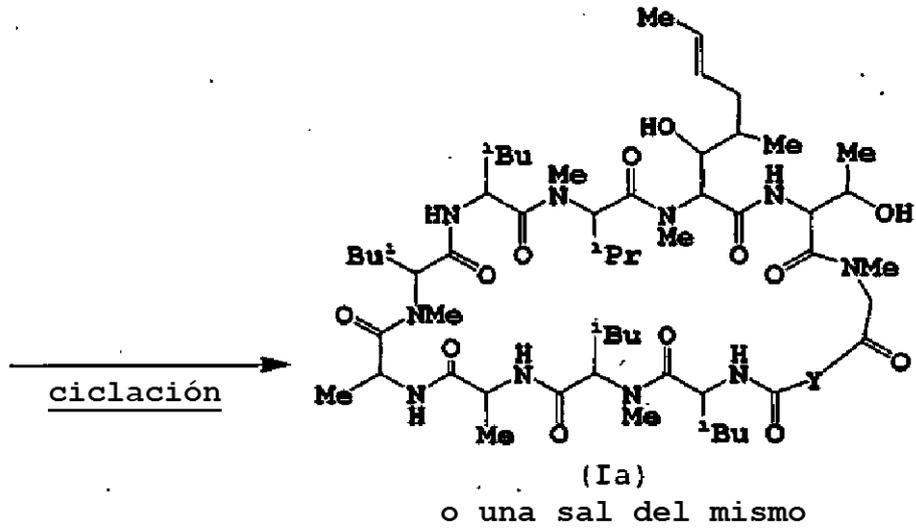


o una sal del mismo

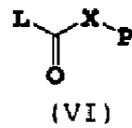
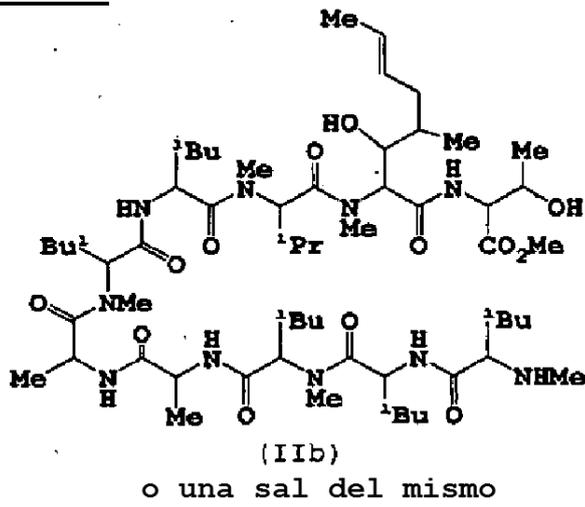
desprotección



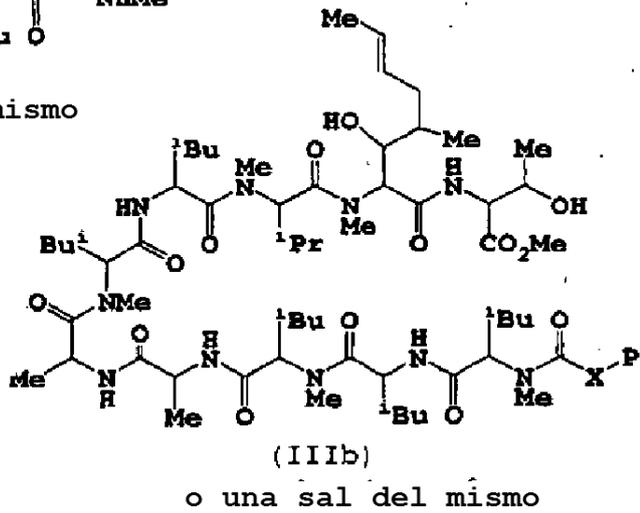
o una sal del mismo

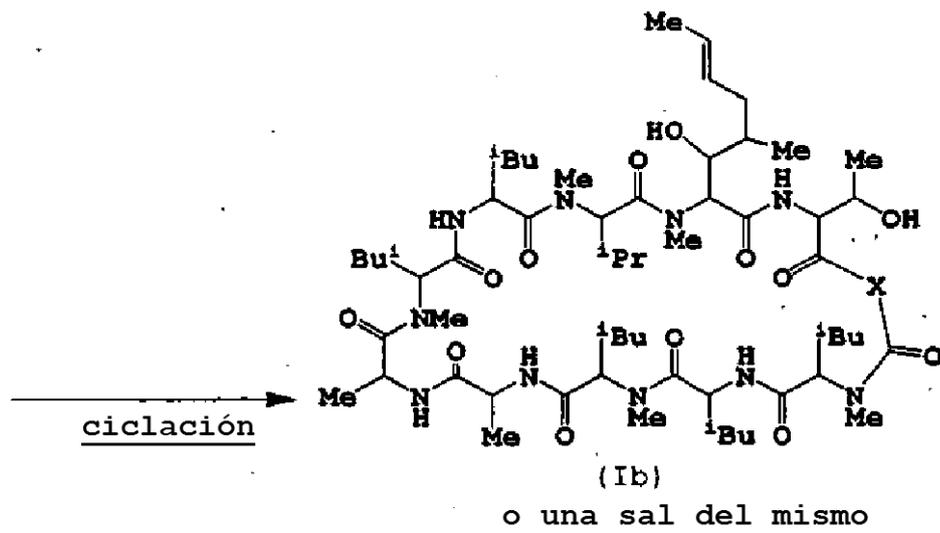
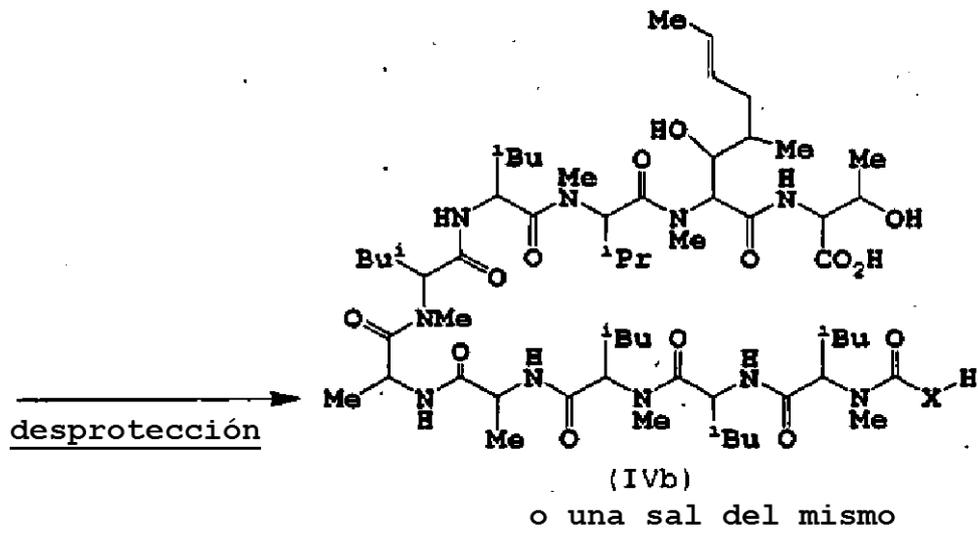


Proceso 2

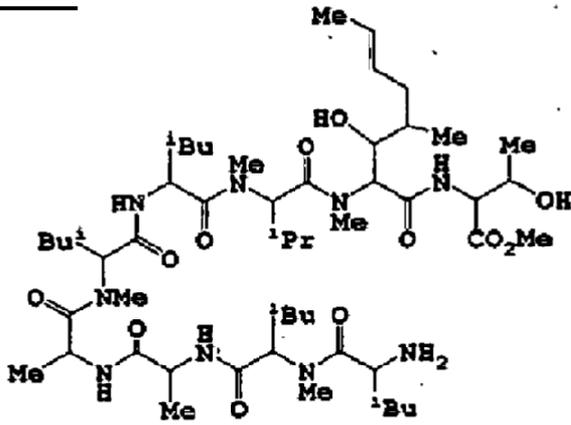


introducción del aminoácido protegido



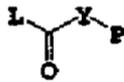


Proceso 3



(IIc)

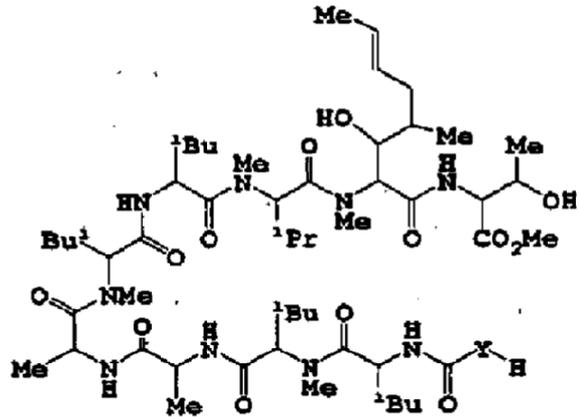
o una sal del mismo



(V)

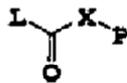
o una sal del mismo

- 1) introducción del aminoácido protegido
- 2) desprotección



(IIId)

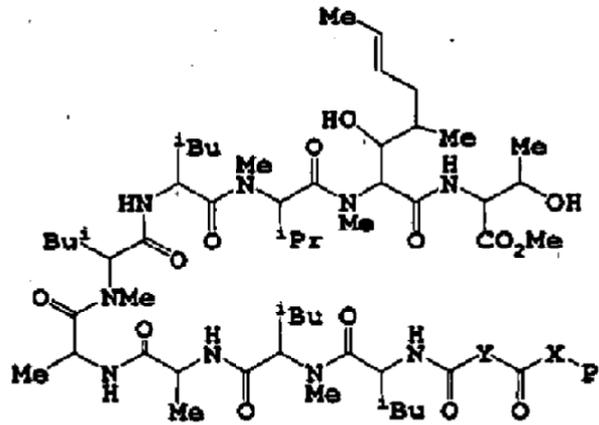
o una sal del mismo



(VI)

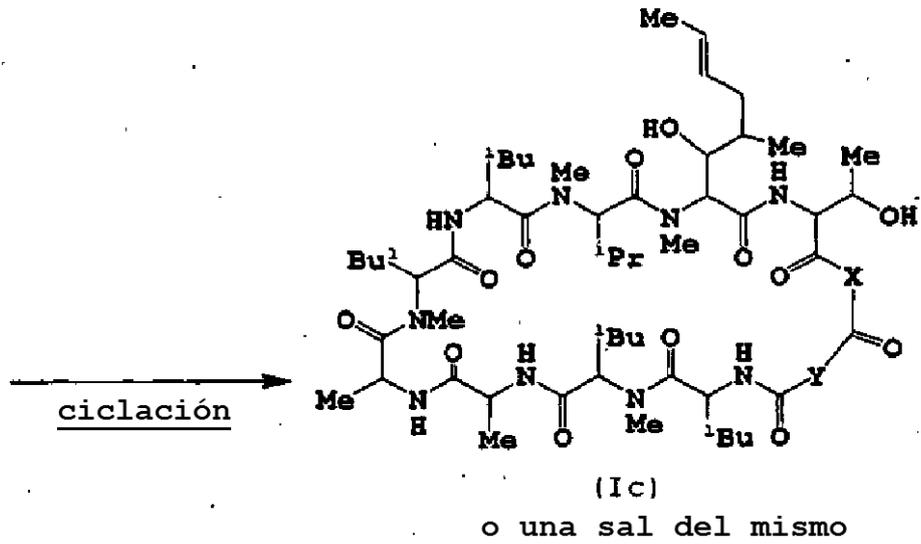
o una sal del mismo

- introducción del aminoácido protegido

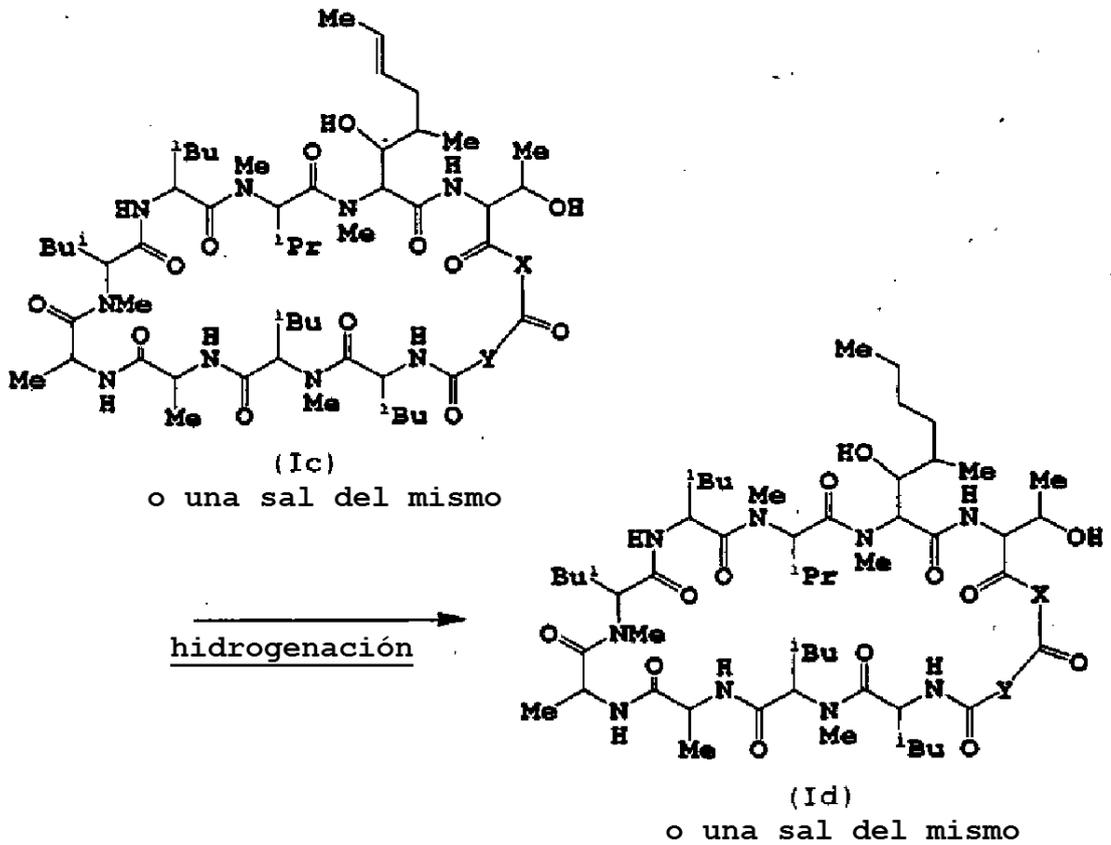


(IIIc)

o una sal del mismo

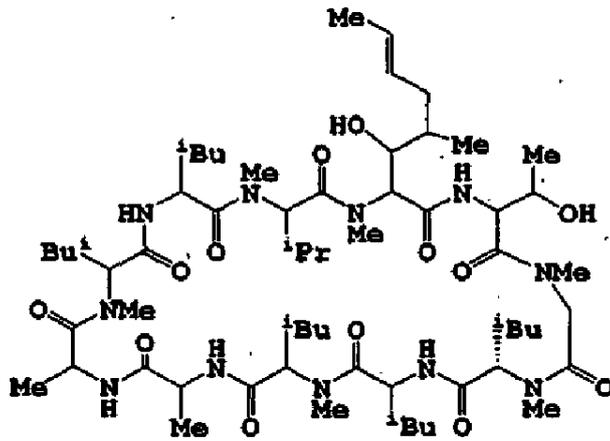


Proceso 4



5 Los compuestos de partida o una sal de los mismos en la presente invención pueden prepararse, por ejemplo, mediante los procesos como se ilustran en los siguientes esquemas de reacción.

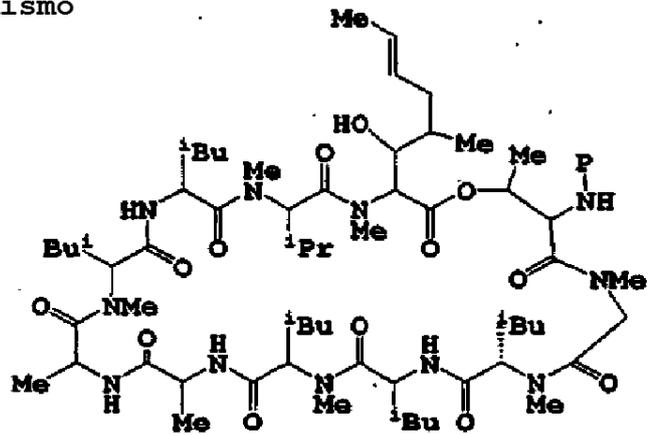
Proceso A



(VII)

o una sal del mismo

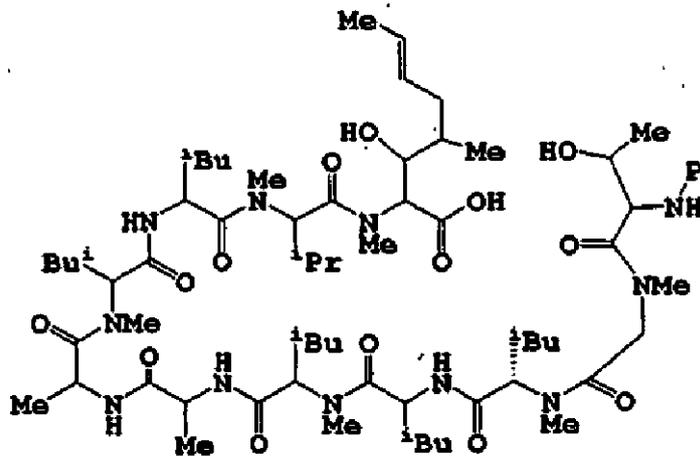
- 1) Reordenamiento
2) Amino protección



(VIII)

o una sal del mismo

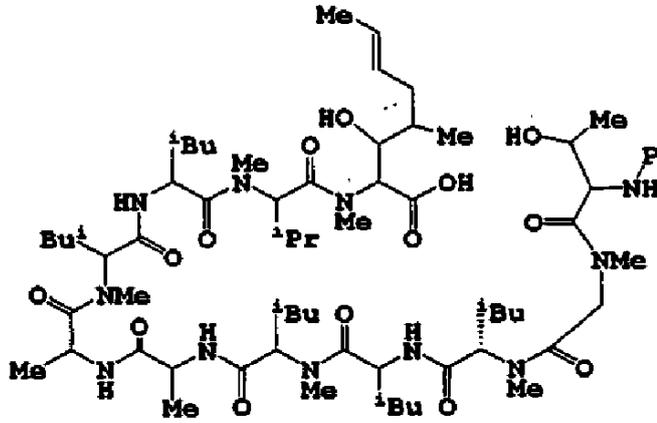
- 3) Hidrólisis



(IX)

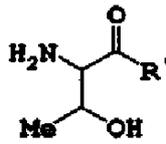
o una sal del mismo

Proceso B



(IX)

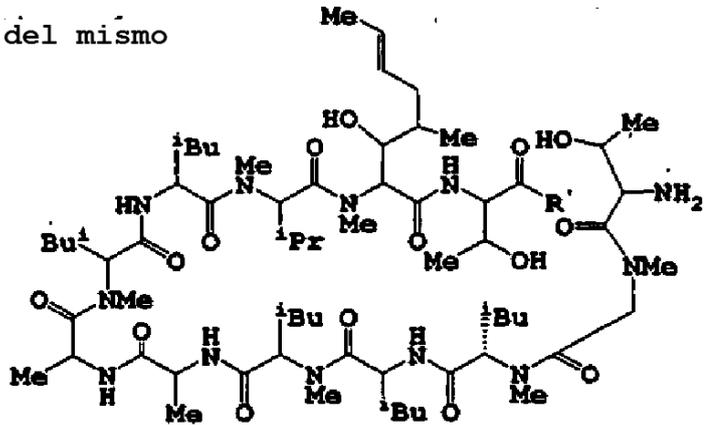
o una sal del mismo



(X)

o una sal del mismo

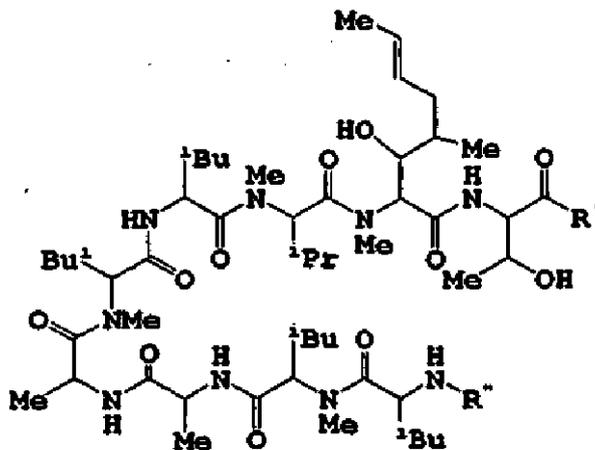
- 1) reacción con (x)
- 2) desprotección



(XI)

o una sal del mismo

Método de degradación
de Edman (n veces)



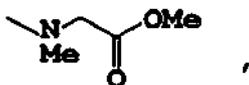
(II)

o una sal del mismo

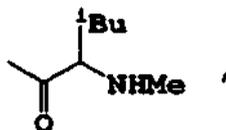
5 donde

X e Y son como se han definido anteriormente
L es un grupo saliente

P es un grupo protector de amino,
R' es metoxi o



5 R'' es H o



10 y
n en el "n veces" es 2 o 3.

Los procesos para la preparación de los compuestos objeto y los materiales de partida se describen a continuación.

15 Proceso 1

El compuesto objeto (Ia) o una sal del mismo pueden prepararse a partir del compuesto (IIa) o una sal del mismo mediante los siguientes procesos.

20 a) introducción de un aminoácido protegido

Esta reacción es la amidación del compuesto (IIa) con el compuesto (V).

25 Normalmente, el compuesto (V) es ácido carboxílico (L es OH) o el derivado reactivo del mismo (incluyendo un haluro de acilo (por ejemplo, cloruro de carbonilo, bromuro de carbonilo y similares), un ácido anhídrido, un éster activado (por ejemplo, vinil éster, propargil éster, 2,4-dinitrofenil éster, pentafluorofenil éster, metanosulfonilfenil éster, dimetiliminometil éster, p-nitrofenil tioéster, un éster activado con un compuesto N-hidroxi (tal como N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol y similares) y similares) o similares).

30 Cuando el compuesto (V) es un compuesto ácido carboxílico libre, la reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un agente de condensación (incluyendo carbodiimida (por ejemplo, N,N-diisopropilcarbodiimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1-(3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, y similares), difenilfosfínico azido, cloruro de difenilfosfínico o similar).

35 Y esta reacción en la presente reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de un aditivo, tal como N-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinilo)fosfínico y similares.

40 La reacción también puede llevarse a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica, tal como un bicarbonato alcalimetálico, trialkilamina (inferior), pirdina, N-alkilmorforina (inferior), N,N-dialquilbencilamina (inferior) o similares.

45 La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente convencional, tal como agua, acetona, alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico o similares), tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida, o cualquier otro disolvente orgánico que no afecten negativamente a la reacción de la mezcla de los mismos.

La temperatura de reacción temperatura no se limita y la reacción se lleva acabo normalmente desde enfriamiento a calentamiento.

50 b) desprotección

Esta reacción es la reacción de eliminación del grupo protector de amino del compuesto (IIIa) o una sal del mismo. Y esta reacción es también la reacción del resto del metil éster del compuesto (IIIa) o la sal del mismo ácido carboxílico.

55 Estas dos reacciones se llevan a cabo al mismo tiempo (por ejemplo, referidas a la Preparación 68 o 161 descritas más adelante) o en dos reacciones divisionales (por ejemplo, referidas a las Preparaciones 7 y 171 o 153 y 169 descritas más adelante) de acuerdo con el sustrato de reacción o la condición de reacción.

60

c) ciclación

Esta ciclación se lleva a cabo mediante la amidación del compuesto (IVa), ya que esta reacción puede llevarse a cabo de la misma manera que en el Proceso 1-a mencionado anteriormente), y por lo tanto los reactivos para usarse y las condiciones de reacción (por ejemplo, disolvente, temperatura de reacción, etc.) pueden referirse a los del Proceso 1-a).

Proceso 2

El compuesto objeto (Ib) o una sal del mismo pueden prepararse a partir del compuesto (IIb) mediante unos ciclos de reacción que contienen la introducción del aminoácido protegido, desprotección y ciclación como se ha mencionado e ilustrado anteriormente. Y cada reacción puede realizarse de la misma manera que en el Proceso 1 anteriormente mencionado, y por lo tanto los reactivos para usarse y las condiciones de reacción (por ejemplo, disolvente, temperatura de reacción, etc.) pueden referirse a los del Proceso 1.

Proceso 3

El compuesto objeto (Ic) o una sal del mismo pueden prepararse a partir del compuesto (IIc) mediante unos ciclos de reacción que contienen las introducciones del aminoácido protegido y las reacciones de desprotección cada dos veces y la ciclación como se ha mencionado e ilustrado anteriormente. Y cada reacción puede llevarse a cabo de la misma manera que en el Proceso 1 anteriormente mencionado, y por lo tanto los reactivos para usarse y las condiciones de reacción (por ejemplo, disolvente, temperatura de reacción, etc.) pueden referirse a los del Proceso 1.

Proceso 4

El compuesto objeto (Id) o una sal del mismo pueden prepararse sometiendo al compuesto (Ic) a hidrogenación catalítica.

Los catalizadores adecuados para usarse en la hidrogenación catalítica son los convencionales, tales como catalizadores de platino (por ejemplo, placa de platino, platino esponjoso, negro de platino, platino coloidal, óxido de platino, alambre de platino, etc.), catalizadores de paladio (por ejemplo, paladio esponjoso, negro de paladio, óxido de paladio, paladio sobre carbono, hidróxido de paladio sobre, paladio coloidal, paladio sobre sulfato de bario, paladio sobre carbonato de bario, etc.) y similares.

La hidrogenación se lleva a cabo normalmente en un disolvente convencional, tal como agua, alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, etc.), tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, cloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o cualquier otro disolvente orgánico que no afecte negativamente a la reacción o una mezcla de los mismos.

La reacción temperatura no es crítica y la reacción se lleva a cabo normalmente de enfriamiento a calentamiento.

Proceso A

El compuesto (IX) o una sal del mismo pueden prepararse a partir del compuesto (VII) o una sal del mismo mediante los siguientes procesos.

a) Transposición

Esta reacción es la transposición del compuesto (VII).

La reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de un ácido (tal como ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico o similar).

La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente convencional, tal como agua, acetona, alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico o similar), tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida o cualquier otro disolvente orgánico que no afecte negativamente a la reacción o la mezcla de los mismos.

La temperatura de reacción temperatura no se limita y la reacción se lleva a cabo normalmente desde enfriamiento a calentamiento.

Esta reacción de la presente invención, a causa de y debido al sustrato, puede llevarse a cabo en condición suave, tal como ácido suave (ácido p-toluensulfónico) y la temperatura suave (temperatura ambiente hasta calentamiento) para dar una compuesto sometido selectivamente la reacción de transposición.

b) Amino protección

Esta reacción es la protección del resto amino, que se realiza por la reacción de transposición.

La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente convencional, tal como agua, alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico o similares), tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida o cualquier otro disolvente orgánico que no afecte negativamente la reacción o la mezcla de los mismos.

La reacción temperatura no se limita y la reacción se lleva a cabo normalmente de enfriamiento a calentamiento.

Estos ciclos de reacciones (a) transposición y b) amino protección) pueden realizarse mediante los métodos divulgados en la Preparación 156 mencionada más adelante o de maneras similares a la misma.

c) Hidrólisis.

El compuesto (IX) o una sal del mismo pueden prepararse a partir del compuesto (VIII) o una sal del mismo por hidrólisis.

La hidrólisis se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base (incluyendo una base inorgánica y orgánica, tal como metal alcalina (por ejemplo, sodio, potasio, etc.), metal alcalinotérrea (por ejemplo, magnesio, calcio, etc.), el hidróxido o carbonato o bicarbonato de metal alcalino o metal alcalinotérreo, trialkilamina (por ejemplo, trimetilamina, etc.), hidrazina, picolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o similares) o un ácido (incluyendo un ácido orgánico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, propanoico ácido, ácido trifluoroacético, etc.), un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, etc.) y ácido de Lewis (por ejemplo, tribromuro de boro, cloruro de aluminio, tricloruro de titanio, etc.)).

La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente convencional, tal como agua, alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, etc.), tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida o cualquier otro disolvente orgánico que no afectan negativamente la reacción o la mezcla de los mismos.

También puede usarse una base o un ácido líquido como disolvente. La temperatura de reacción no se limita y la reacción se lleva a cabo de enfriamiento a calentamiento.

Esta reacción puede realizarse por el método divulgado en la Preparación 167 mencionada más adelante o de maneras similares a la misma.

Proceso B

El compuesto (II) o una sal del mismo pueden prepararse a partir del compuesto (IX) o una sal del mismo mediante los siguientes procesos.

a) reacción con (X)

Esta reacción es la amidación del compuesto (IX) con el compuesto (X), ya que esta reacción puede llevarse a cabo de la misma manera que en el Proceso 1-a) mencionado anteriormente, y por lo tanto los reactivos para usarse y las condiciones de reacción (por ejemplo, disolvente, temperatura de reacción, etc.) pueden referirse a los del Proceso 1-a).

Esta reacción puede llevarse a cabo por el método divulgado en la Preparación 90 mencionado más adelante o de maneras similares a la misma.

b) desprotección

Esta reacción puede realizarse de la misma manera que en el Proceso 1-b) mencionado anteriormente, y por lo tanto los reactivos para usarse y las condiciones de reacción (por ejemplo, disolvente, temperatura de reacción, etc.) pueden referirse a los del Proceso 1-b).

Esta reacción puede realizarse por el método divulgado en la Preparación 152 mencionado más adelante o de maneras similares a la misma.

c) Método de la degradación de Edman (n veces)

La reacción se lleva cabo normalmente en un disolvente convencional, tal como agua, acetonitrilo, acetona, alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico o similares), tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida o cualquier otro disolvente orgánico que no afectan negativamente a la reacción o la mezcla de los mismos.

La reacción temperatura no se limita y la reacción se lleva a cabo normalmente de enfriamiento a calentamiento.

Y la reacción se realiza repetidamente hasta que puede obtenerse el compuesto objeto.

- 5 Esta reacción puede realizarse por el método divulgado en las Preparaciones 138, unos ciclos de 2 y 3, etc. mencionados más adelante o de maneras similares a la misma (por ejemplo, M. K. Eberle *et al.*, J. Org. Chem. 59, 7249-7258 (1994) descrita sobre este método de degradación tipo Edman).

- 10 El compuesto (VII) o una sal del mismo (compuesto FR901459) puede producirse por fermentación de hongos (*Stachybotrys chartarum* N.º19392: número de depósito FERM BP-3364) de acuerdo con el método de descrito en la Solicitud de Patente Japonesa abierta a inspección pública Hei 5-271267, por ejemplo.

Más específicamente, el compuesto objeto puede prepararse por los procesos descritos en los Ejemplos en la presente aplicación o procesos similares.

- 15 Los compuestos obtenidos por los procesos mencionados anteriormente 1 a 4 y A y B pueden aislarse y se purificaron por un método convencional, tal como pulverización, recristalización, cromatografía en columna, cromatografía líquida de alto rendimiento, reprecipitación y cromatografía en columna de resina desmineralizada.

- 20 Las sales adecuadas del compuesto objeto (I) son sales farmacéuticamente aceptables convencionales y no tóxicas, y pueden ser una sal con una base o una sal de adición de ácido, por ejemplo, una sal con una base inorgánica (tal como una sal metal alcalina, por ejemplo sal sódica, sal potásica, etc., una sal metal alcalinotérrica, por ejemplo sal cálcica, sal de magnesio, etc., una sal de amonio), una sal con una base orgánica (tal como una sal de amina orgánica, por ejemplo sal de trietilamina, sal de diisopropiletilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N'N'-dibenciletiletilen-diamina, etc.), una sal de adición de ácido inorgánico (tal como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, etc.), una sal de adición de ácido carboxílico orgánico o sulfónico (tal como formato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, gluconato, fumarato, metanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, etc.), una sal con un aminoácido básico o ácido (tal como arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, etc.) y similares.

- 30 En las anteriores y posteriores descripciones de la presente memoria descriptiva, ejemplos e ilustraciones adecuadas de las diversas definiciones para ser incluidas dentro del alcance de la invención se explican con más detalle como sigue a continuación.

- 35 El término "inferior" se pretende que sea un grupo que tenga de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4, a menos que se indique otra cosa.

- 40 Los ejemplos adecuados de "alquilo inferior" y resto "alquilo inferior" pueden incluir una lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, *terc*-pentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo y similares.

- 45 Los ejemplos adecuados de "alcoxi inferior" y resto "alcoxi inferior" pueden incluir una lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, *terc*-pentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi, isohexiloxi y similares.

Los ejemplos adecuados de "cicloalquilo (inferior)" pueden incluir alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y similares.

- 50 Los ejemplos adecuados de "arilo" y resto "arilo" pueden incluir fenilo que puede estar sustituido con alquilo inferior (por ejemplo, fenilo, mesitilo, tolilo, etc.), naftilo, antrilo, tetrahidronaftilo, indenilo, tetrahidroindenilo y similares.

- 55 Los ejemplos adecuados de "amino opcionalmente sustituido" pueden incluir amino que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, tal como alquilo inferior, grupo protector de amino (por ejemplo, benciloxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilo (Boc) y similares) y similares.

Los ejemplos de adecuados de "carbamoiloxi opcionalmente sustituido" pueden incluir carbamoiloxi que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, tal como alquilo inferior, grupo protector de amino (por ejemplo, benciloxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilo (Boc) y similares) y similares.

- 60 Los ejemplos adecuados del "grupo heterocíclico" pueden incluir:

grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros (más preferentemente 5 o 6 miembros) que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, dihidropiridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo (por ejemplo 1 H-tetrazolilo, 2H- tetrazolilo, etc.), azepinilo, etc.;

- 65 grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros (más preferentemente 5 o 6 miembros) que contiene de 1 a 4

- átomos de nitrógeno, por ejemplo, aziridinilo, azetinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, 2,5-metanopiperazinilo, hexahidroazepinilo, etc.;
- grupo heterocíclico insaturado fusionado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, indolizínilo, benzoimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, tetrahydroindolilo, dihydroindazolilo, etc.;
- grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros (más preferentemente 5 o 6 miembros) que contiene 1 o 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.), etc.;
- grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros (más preferentemente 5 o 6 miembros) que contiene 1 o 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, morfolinilo, sidnonilo, etc.;
- grupo heterocíclico insaturado fusionado que contiene 1 o 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.;
- grupo heteromonocíclico de 3 a 8 miembros (más preferentemente 5 o 6 miembros) que contiene 1 o 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.), dihidrotiazinilo, etc.;
- grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros (más preferentemente 5 o 6 miembros) que contiene 1 o 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolidinilo, etc.;
- grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros (más preferentemente 5 o 6 miembros) que contiene 1 o 2 átomos de azufre, por ejemplo, tienilo, dihidroditiinilo, dihidroditiinilo, etc.;
- grupo heterocíclico insaturado fusionado que contiene 1 o 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazotiadiazolilo, etc.;
- grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros (más preferentemente 5 o 6 miembros) que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, furilo etc.;
- grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros (más preferentemente 5 o 6 miembros) que contiene 1 o 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, oxiranilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, etc.;
- grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros (más preferentemente 5 o 6 miembros) que contiene un átomo de oxígeno y 1 o 2 átomos de azufre, por ejemplo, dihidrooxatiinilo, etc.;
- grupo heterocíclico insaturado fusionado que contiene 1 o 2 átomos de azufre, por ejemplo, benzotienilo, benzoditiinilo, etc.; y
- grupo heterocíclico insaturado fusionado que contiene un átomo de oxígeno y 1 o 2 átomos de azufre, por ejemplo, benzoxatiinilo, etc.;
- grupo heteromonocíclico saturado fusionado que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tetrahidropirridopirrolidinilo, etc.;
- 35 y similares.

- "Grupo heterocíclico que contiene N" adecuado puede referirse a los mencionados anteriormente, donde el grupo heterocíclico contiene al menos un átomo de nitrógeno, tal como pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, tiazolilo, oxazolilo y similares.
- "Grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" adecuado puede incluir el grupo heterocíclico como se menciona anteriormente, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente adecuado, tal como alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, amino, alcoxycarbonilo inferior y similares.
- El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

V. Lohmann *et al.*, Science 285, 110-113 (1999) describieron que prepararon líneas celulares de hepatoma de ser humano (Huh-7) en las que se introdujeron moléculas de ARN subgenómico de VHC, y encontraron que el ARN subgenómico de VHC se replicaba en las células a una tasa elevada. Se cree que en estas líneas celulares, el mecanismo de replicación del ARN subgenómico de VHC es extremadamente semejante a la replicación del genoma de ARN de VHC de longitud completa en células hepáticas infectadas con VHC. Por lo tanto, el método para evaluar la actividad del compuesto (I) para inhibir la replicación de ARN, en conformidad con la presente invención, está basado en el método de ensayo celular que utiliza células Huh-7 en las que se introduce ARN subgenómico de VHC.

Para demostrar la utilidad del compuesto (I), o una sal del mismo, en la presente invención se muestra a continuación un ejemplo de prueba farmacológica de compuestos representativos en la presente solicitud.

Ejemplo de prueba

1. Ensayo indicador del replicón de VHC

Se evaluó la actividad inhibidora de los compuestos de prueba contra la replicación del replicón de VHC mediante la cuantificación de la actividad de luciferasa, un producto del gen indicador codificado en el sistema de replicón que describen Yokota *et al.*, EMBO 4: 602-608 (2003). El ensayo enzimático se realizó de acuerdo con el manual técnico del sistema de ensayo de luciferasa Steady-Glo® (Promega). El ensayo de replicón se realizó con el método

modificado que describen Lohmann *et al.*, Science 285: 110 (1999). Los detalles se describen a continuación.

1) Adición del agente a las células

5 Se sembraron 6×10^3 células de replicón de VHC en medio D-MEM que contenía suero fetal bovino al 5 % en cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos (Corning Inc.). El compuesto de prueba se añadió después de incubar las células a 37 °C durante 16 horas en CO₂ al 5 %.

2) Procedimiento del ensayo de Luciferasa

10 Se retiró el medio de cultivo después de cultivar las células durante dos días más, y a cada pocillo se añadieron 25 µl de tampón de Lisis Glo, y se incubaron durante 5 minutos. A cada pocillo se añadieron 25 µl de reactivo de ensayo Steady-Glo®, dejando que se produzca la lisis. Después de incubar durante 5 minutos, se midió la luminiscencia con un luminómetro Mithras LB940 (BERTHOLD TECHNOLOGIES GmbH & Co.KG), siguiendo las instrucciones del fabricante.

3) Resultados de la prueba

20 Se emplearon las actividades de luciferasa en células de replicón tratadas a cada concentración del compuesto para el cálculo del valor CE50 de cada compuesto, lo que proporcionó la concentración de compuesto indicando el 50 % de nivel de actividad enzimática con respecto al control (grupo sin fármaco, conteniendo solo DMSO).

Compuesto de prueba	Actividad inhibidora de la replicación del replicón de VHC: CE50 (µg/ml)
Compuesto objeto del Ejemplo 9*	< 0,5
Compuesto objeto del Ejemplo 12	< 0,5
Compuesto objeto del Ejemplo 14	< 0,5
Compuesto objeto del Ejemplo 15*	< 0,5
Compuesto objeto del Ejemplo 16	< 0,5
Compuesto objeto del Ejemplo 25	< 0,5
Compuesto objeto del Ejemplo 31	< 0,5
Compuesto objeto del Ejemplo 32	< 0,5
Compuesto objeto del Ejemplo 52*	< 0,5
*) ejemplo de referencia	

25 A partir del resultado del ejemplo de prueba mencionado anteriormente, se cae en la cuenta de que el compuesto (I), o una sal del mismo, de la presente invención, posee una actividad anti virus de la hepatitis C.

30 El agente anti VHC en la presente invención, que contiene como un ingrediente activo al compuesto (I), o una sal del mismo, que puede usarse en la forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo, en una forma sólida, semisólida o líquida, en combinación con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para la administración oral; sublingual; bucal; nasal; respiratoria; parenteral (intracutánea, intraórgano, subcutánea, intradérmica, intramuscular, intraarticular, venosa central, venosa hepática, venosa periférica, linfática, cardiovascular, arterial, ocular incluyendo inyección alrededor del ojo o goteo intravenoso alrededor del ojo), goteo intravenoso en el globo ocular, en la estructura lenticular o la capa lenticular; ótica, incluyendo conducto auditivo, cámara papilar, conductos auditivos externo e interno, membrana timpánica, tímpano, auditiva interna incluyendo el ganglio espiral coclear, laberinto, etc.;

35 intestinal; rectal; vaginal; ureteral; y vesical. Con respecto a las enfermedades intrauterinas y perinatales adaptativas, es preferible la administración parenteral debido a que la administración se realiza en los vasos sanguíneos maternos, o en cavidades, tales como órganos maternos incluyendo útero, cuello uterino y vagina; tejido embrionario fetal, feto, neonato, y combinaciones; y amnios, cordón umbilical, arteria y vena umbilicales; placenta, y similares. El uso de estas vías se modifica dependiendo de la afección de cada paciente.

40 El compuesto (I), o una sal del mismo, se pueden administrar de forma independiente como un agente terapéutico o pueden desearse usarlo como parte de fármacos recetados. El "agente anti VHC" en conformidad con la presente invención, puede usarse en la forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo, en una forma sólida, semisólida o líquida, en combinación con al menos uno o algunos vehículos o excipientes orgánicos o inorgánicos adecuados, u otros agentes terapéuticos farmacológicos. El ingrediente activo puede estar compuesto con, por ejemplo, vehículos farmacológicamente aceptables y no tóxicos habituales, en una forma sólida, tal como gránulos, comprimidos, microgránulos, trociscos, cápsulas o supositorios; cremas; pomadas; aerosoles; polvos para insuflación; en una forma líquida, tal como soluciones, emulsiones o suspensiones para inyección; ingestión oral; gotas oculares; y cualesquiera otras formas adecuadas de uso. Y, si es necesario, pueden incluirse en las preparaciones anteriores sustancias auxiliares, tales como estabilizadores, espesantes, humectantes, agentes endurecedores y colorantes; perfumes o

50 tampones; o cualesquiera otros aditivos utilizados normalmente.

El compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está/están incluidos en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto anti hepatitis C deseado en función del proceso o de las patologías.

5 El uso combinado de IFN y/o ribavirina con el compuesto (I), o una sal del mismo, es eficaz contra la hepatitis C.

10 Para aplicar la composición a seres humanos, es preferible aplicarlo mediante administración intravenosa, intramuscular, pulmonar, oral, administración por gota ocular o insuflación. Aunque la dosificación de la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto (I) varía y también depende de la edad y del estado de cada paciente individual a tratar, generalmente se proporciona para tratar o prevenir la hepatitis C, en el caso de administración intravenosa, una dosis diaria de 0,001-400 mg del compuesto (I) por kg de peso de ser humano, en el caso de administración intramuscular, una dosis diaria de 0,1-20 mg del compuesto (I) por kg de peso de ser humano, en el caso de administración oral, una dosis diaria de 0,5-50 mg del compuesto (I) por kg de peso de ser humano. Sin embargo, estas dosis pueden necesitar exceder el límite de las mismas para obtener resultados terapéuticos.

15 La cantidad del compuesto lipopeptídico (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, contenida en la composición para una dosificación unitaria individual de la presente invención, es de 0,1 a 400 mg, más preferentemente de 1 a 200 mg, aún más preferentemente de 5 a 100 mg, de forma específica 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 y 100 mg.

20 La presente invención puede incluir un artículo de fabricación, que comprenda material de envasado y el compuesto (I) identificado anteriormente contenido dentro de dicho material de envasado, en el que dicho compuesto (I) es terapéuticamente eficaz para prevenir y tratar la hepatitis C, y en el que dicho material de envasado comprende una etiqueta o un material escrito que indica que dicho compuesto (I) puede o debe usarse para prevenir o tratar la hepatitis C.

25 La presente invención puede incluir un envase comercial que comprenda la composición farmacéutica conteniendo el compuesto (I) identificado anteriormente, y un material escrito asociado con el mismo, en el que el material escrito indica que el compuesto (I) puede o debe usarse para prevenir o tratar la hepatitis C.

30 Debe señalarse que el (I) o una sal del mismo pueden incluir uno o más estereoisómeros, tales como isómeros geométricos e isómeros ópticos, debido al átomo o átomos de carbono asimétricos y doble o dobles enlaces, y que todos los isómeros y la mezcla de los mismos se incluye dentro del alcance de la presente invención.

35 El compuesto (I) o una sal del mismo pueden incluir el compuesto solvatado (por ejemplo hidrato, etanolato, etc.).

El compuesto (I) o una sal del mismo pueden incluir tanto la forma cristalina como la forma no cristalina.

40 El compuesto (I) o una sal del mismo pueden incluir la forma profármaco.

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos se dan con el propósito de ilustrar la presente invención. Sin embargo, la presente invención no se limita a estas Preparaciones y Ejemplos.

45 Los Compuestos de partida usados y los Compuestos objeto obtenidos en los siguientes Ejemplos 1 a 83 se dan como se mencionan a continuación.

Las abreviaturas, símbolos y términos usados en las Preparaciones, Ejemplos y Fórmulas en las descripciones anteriores y posteriores de la presente memoria descriptiva (incluyendo las tablas) tienen los siguientes significados.

AcOEt	Acetato de etilo
Bop-Cl	Cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico
CHCl ₃	Cloroformo
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
Et ₂ O	Éter dietílico
HCl	Ácido clorhídrico
HOAt	1-Hidroxi-7-azabenzotriazol
LiOH	Hidróxido de litio
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
MgSO ₄	Sulfato de magnesio
NaHCO ₃	Hidrogenocarbonato sódico
NaOH	Hidróxido sódico
Na ₂ SO ₄	Sulfato sódico
TFA	Ácido trifluoroacético
WSCD	1-[3-(Dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimid
	a

ⁿ Bu	n-Butilo
ⁱ Bu	Isobutilo
^t Bu	<i>tert</i> -Butilo
Ci.Hex.	Ciclohexilo
Et	Etilo
Me	Metilo
F	fenilo
ipr	Isopropilo
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
Fmoc	9H-Fluoren-9-ilmtoxycarbonilo
Ej.	Ejemplo número
Prep.	Preparación número
EM	Datos espectroscopia de masa

Prep. 1

5 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 158 posterior (en bruto 78 g, teóricos 76,9 g) en MeCN (555 ml) se le añadió HCl 1 N (555 ml) en refrigeración en un baño con hielo. La mezcla se calentó a 30 °C y se agitó a 30 °C durante 3 h. La mezcla resultante se neutralizó con una solución de Na₂CO₃ (29,48 g en H₂O 300 ml) y se concentró al vacío. El valor del pH de la solución residual se ajustó a 8 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la solución se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío para dar

10 (3S,6S,9S,12S,15R,18S,21S,24S,27S,30S)-30-[(1R)-1-hidroxietil]-27-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-3,6,9,18,21-pentaisobutil-24-isopropil-8,12,15,17,23,26-hexametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28-nonaóxido-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-decaazahentriacontan-31-oato de metilo (en bruto 70 g, teóricos 65,5 g) en forma de un polvo de color pardo pálido. El producto en bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

15

Prep. 2

20 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 1 (en bruto 70 g, teóricos 65,5 g) en AcOEt (660 ml) se le añadió isotiocianatobenceno (10 ml) a temperatura ambiente, y el valor del pH de la mezcla se ajustó a 7,5 con diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,1 h. A la solución resultante se le añadió N,N-dimetilpropanodiamina (9,1 g) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se vertió en HCl 0,5 N (1 l) y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó con una cromatografía en columna sobre gel de Sílice eluyendo con Hexano:AcOEt (2:1-1:1-1:2) para dar

25 (3S,6S,9S,12S,15R,18S,21S,24S,27S,30S)-1-anilin-30-[(1R)-1-hidroxietil]-27-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-3,6,9,18,21-pentaisobutil-24-isopropil-2,8,12,15,17,23,26-heptametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28-nonaóxido-1-tioóxido-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-decaazahentriacontan-31-oato de metilo (44,3 g) en forma de un polvo de color amarillo claro.

30 Prep. 3

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 2 (44,3 g) en MeCN (337 ml) se le añadió HCl 1 N (337 ml) y la mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla resultante se neutralizó con una solución de Na₂CO₃ (58,8 g en H₂O 300 ml) y se concentró al vacío. El valor del pH de la solución residual se ajustó a 8 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la solución se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con saturado NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó con una cromatografía en columna sobre gel de Sílice eluyendo con CHCl₃:MeOH (100:0-97:3) para dar (2S,5S,8S,8S,14S,17R,20S,23S,26S)-26-amino-2-[(1R)-1-hidroxietil]-5-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-11,14,23-triisobutil-8-isopropil-6,9,15,17,20,24,28-heptametil-4,7,10,13,16,19,22,25-octaóxido-3,6,9,12,15,18,21,24-octaazanonacosan-1-oato de metilo (29,1 g) en forma de una espuma de color amarillo pálido. RMN ¹H (cloroformo-d, δ ppm): 10,27 (0,5H, d, J = 9,0 Hz), 7,38 (0,5H, d, J = 8,5 Hz), 7,00 (0,5H, d, J = 8,5 Hz), 6,93 (0,5H, d, J = 8,5 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,84 (0,5H, d, J = 8,0 Hz), 6,80 (0,5H, d, J = 8,0 Hz), 5,14-5,51 (5H, m), 4,86-5,04 (1H, m), 4,66-4,81 (2H, m), 4,55 (2H, m), 4,31 (1H, m), 4,00 (1H, m), 3,77 (1H, m), 3,76 (1,5H, s), 3,75 (1,5H, s), 3,25 (1,5H, s), 3,14 (1,5H, s), 3,06 (1,5H, s), 3,02 (1,5H, s), 3,01 (1,5H, s), 3,00 (3H, s), 2,71 (1,5H, s), 2,35 (2H, m), 2,03-1,24 (61H, m)

45

Prep. 4

50 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 59 posterior (3,2 g) en CH₂Cl₂ (38,5 ml) se le añadió TFA (9,6 ml) en refrigeración en un baño con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 h en refrigeración en un baño con hielo. A la mezcla se le añadió TFA (7 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora en refrigeración en un baño con hielo. La mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa de Na₂CO₃ (6,6 g en 100 ml H₂O) en refrigeración en un baño con hielo y se concentró al vacío. A la solución residual se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ para

ajustar el pH a 8 y la mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío para dar (3S,6S,9S,12S,15R,18S,21S,24S,27S,30S)-3-sec-butil-30-[(1R)-1-hidroxietil]-27-((1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il)-6,9,18,21-tetraisobutil-24-isopropil-8,12,15,17,23,26-hexametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28-nonaoxo-2,5,8,11,19,17,20,23,26,29-decaazahentriacontan-31-oato de metilo (3,0 g) en forma de un sólido incoloro.

Los compuestos de las Prep. 5-19 se obtuvieron de una manera similar a la de la Prep. 4.

Prep. 20

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 208 posterior (1,20 g) en dioxano (10 ml) se le añadió LiOH 1 N (3,1 ml) en refrigeración en un baño con hielo. Después de agitarse durante 3 h a la misma temperatura, la solución se acidificó con ácido cítrico al 5 % para ser pH 5, se concentró al vacío para retirar dioxano y se extrajo con AcOEt (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con Et₂O para dar ácido (3R,6S,9S,12S,15S,18R,21S,24S,27S,30S,33S)-6-(1-*terc*-butoxietil)-33-[(1R)-1-hidroxietil]-30-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-9,12,21,24-tetraisobutil-27-isopropil-3,5,11,15,18,20,26,29-octametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-decaoxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecazatetriacontan-34-oico (790 mg) en forma de un sólido.

Los compuestos de las Prep. 21-24 se obtuvieron de una manera similar a la de la Prep. 20.

Prep. 25

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 4 (81 mg) se le añadieron ácido (2R)-2-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil](metil)amino)propanoico (33,5 mg), Bop-Cl (26,2 mg) y diisopropiletilamina (36 µl) en refrigeración en un baño con hielo. La mezcla se agitó durante 13 h a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (CHCl₃:MeOH = 90:10) para dar (5R,8S,11S,14S,17S,20R,23S,26S,29S,32S,35S)-8-sec-butil-1-(9H-fluoren-9-il)-35-[(1R)-1-hidroxietil]-32-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-11,14,23,26-tetraisobutil-29-isopropil-4,5,7,13,17,20,22,28,31-nonametil-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-2-oxa-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34-undecazahexatriacontan-36-oato de metilo (74 mg) en forma de un sólido incoloro.

Los compuestos de las Prep. 26-40 se obtuvieron de una manera similar a la de la Prep. 25.

Prep. 41

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 25 (73 mg) en dioxano (1,9 ml) se le añadió NaOH 1 N (0,49 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa 10 % de ácido cítrico para ajustar el pH a 4 y la solución se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con Et₂O para dar ácido (3R,6S,9S,12S,15S,18R,21S,24S,27S,30S,33S)-6-sec-butil-33-[(1R)-1-hidroxietil]-30-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-9,12,21,24-tetraisobutil-27-isopropil-3,5,11,15,18,20,26,29-octametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-decaoxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecazatetriacontan-34-oico (56 mg) en forma de un polvo incoloro.

Los compuestos de las Prep. 42-56 se obtuvieron de una manera similar a la de la Prep. 41.

Prep. 57

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 93 posterior (1,60 g) en N,N-dimetilformamida (16 ml) se le añadió piperidina (1,1 ml) a temperatura ambiente. Después de agitarse a la misma temperatura durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt (60 ml) y la solución se lavó con una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico, NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por columna sobre gel de Sílice (eluyente: MeOH al 2 % en CHCl₃) para dar (2S,5S,8S,11S,14S,17R,20S,23S,26S,29S)-2-[(1R)-1-hidroxietil]-5-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-11,14,23,26-tetraisobutil-8-isopropil-6,9,15,17,20,24,30,32,32-nonametil-29-(metilamino)-4,7,10,13,16,19,22,25,28-nonaoxo-31-oxa-3,6,9,12,15,18,21,24,27-nonaazatritriacontan-1-oato de metilo (1,34 g) en forma de un polvo.

El compuesto de la Prep. 58 se obtuvo de una manera similar a la de la Prep. 57.

Prep. 59

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 3 (3,0 g) en CH₂Cl₂ (60 ml) se le añadieron ácido (2S,3S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino]-3-metilpentanoico (839 mg) y HOAt (466 mg), y WSCD (531 mg) en refrigeración en un baño con hielo, y la mezcla se agitó durante 1,5 h en refrigeración en un baño con hielo. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa

saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío para dar (6S,9S,12S,15S,18R,21S,24S,27S,30S,33S)-6-sec-butil-33-[(1R)-1-hidroxietil]-30-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-9,12,21,24-tetraisobutil-27-isopropil-2,2,5,11,15,18,20,26,29-nonametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-decaoxo-3-oxa-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-decaazatetracontan-34-oato de metilo (3,22 g) en forma de un polvo de color amarillo claro. El producto obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Los compuestos de las Prep. 60-67 se obtuvieron de una manera similar a la de la Prep. 59.

Prep. 68

Se disolvió (6R,9S,12S,15S,18R,21S,24S,27S,30S,33S)-6-sec-butil-33-[(1R)-1-hidroxietil]-30-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-9,12,21,24-tetraisobutil-27-isopropil-2,2,11,15,18,20,26,29,35-nonametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34-undecaoxo-3-oxa-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-undecaazaheptatriacontan-37-oato de metilo (80 mg) en TFA al 20 %/CH₂Cl₂ (2 ml) en refrigeración en un baño con hielo. Después de agitarse a la misma temperatura durante 4 h, se añadió a la solución acuosa saturada de NaHCO₃ para ser pH 8. La mezcla se extrajo con CHCl₃ (20 ml) y la fase orgánica se lavó con saturado NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH (4 ml). A la solución se le añadió LiOH 1 N (0,60 ml) refrigeración en un baño con hielo. Después de agitarse durante 1 h a la misma temperatura, la solución se acidificó con una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico para ser pH5, se concentró al vacío para retirar MeOH y se extrajo con CHCl₃ (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituro con Et₂O para dar ácido (5S,8S,11S,14S,17S,20R,23S,26S,29S,32R)-32-amino-5-[(1R)-1-hidroxietil]-8-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-14,17,26,29-tetraisobutil-11-isopropil-3,9,12,18,20,23,27,33-octametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-decaoxo-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-decaazapentatriacontan-1-oico (45 mg) en forma de un sólido.

Los compuestos de la Prep. 69-74 se obtuvieron de una manera similar a la de la Prep. 68.

Prep. 75

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 193 posterior (53 mg) en dioxano (0,64 ml) se le añadió NaOH 1 N (0,16 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico para ajustar el pH a 4 y la solución se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituro con Et₂O para dar ácido (3R,6S,9S,12S,15S,18R,21S,24S,27S,30S,33S)-33-[(1R)-1-hidroxietil]-30-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-3,6,9,12,21,24-hexaisobutil-27-isopropil-5,11,15,18,20,26,29-heptametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-decaoxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecaazatetracontan-34-oico (18 mg) en forma de un polvo incoloro.

Los compuestos de la Prep. 76-89 se obtuvieron de una manera similar a la de la Prep. 75.

Prep. 90

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 167 posterior (5,40 g), clorhidrato de ([2S,3R)-2-amino-3-hidroxibutanoil](metil)amino)acetato de metilo (1,46 g) y HOAt (0,550 g) en CH₂Cl₂ (80 ml) se le añadió una solución de WSCD (0,627 g) en CH₂Cl₂ (4 ml) en refrigeración en un baño con hielo. Después de agitarse a la misma temperatura durante 3 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt (200 ml) y la solución se lavó con HCl 0,5 N, NaHCO₃ 1 M y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar (6S,12S,15S,18S,21S,24R,27S,30S,33S,36S,39S)-6,39-bis[(1R)-1-hidroxietil]-36-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-12,15,18,27,30-pentaisobutil-33-isopropil-2,2,8,11,17,21,24,26,32,35,41-undecametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-tridecaoxo-3-oxa-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41-tridecaazatritetracontan-43-oato de metilo (6,00 g) en forma de un polvo.

Prep. 91

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 3 (120 mg), ácido (2S)-2-[[[(2R)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]propanoil](etil)amino]-3-metilpentanoico (59 mg) y HOAt (19 mg) en CH₂Cl₂ (6 ml) se le añadió una solución de WSCD (21 mg) en CH₂Cl₂ (1 ml) en refrigeración en un baño con hielo. Después de agitarse a la misma temperatura durante 1 h y a temperatura ambiente durante 5 h, la solución de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt (20 ml) y la solución se lavó con HCl 0,5 N, NaHCO₃ 1 M y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró dar (6R,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S,36S)-9-sec-butil-8-etil-36-[(1R)-1-hidroxietil]-33-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-12,15,24,27-tetraisobutil-30-isopropil-2,2,5,6,14,18,21,23,29,32-decametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34-undecaoxo-3-oxa-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-undecaazaheptatriacontan-37-oato de metilo (155 mg) en forma de un polvo amorfo.

El compuesto of Prep. 92 se obtuvo de una manera similar a la de la Prep. 91.

Prep. 93

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 3 (1,20 g), ácido (2S,3R)-3-*terc*-butoxi-2-[[9H-fluoren-9-ilmetoxi]carbonil](metil)amino]butanoico (516 mg), y HOAt (171 mg) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió una solución de WSCD (195 mg) en CH₂Cl₂ (1 ml) en refrigeración en un baño con hielo. Después de agitarse a la misma temperatura durante 1 h y a temperatura ambiente durante 4 h, la solución de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt (50 ml) y la solución se lavó con HCl 0,5 N, NaHCO₃ 1 M y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar (5S,8S,11S,14S,17R,20S,23S,26S,29S,32S)-5-(1-*terc*-butoxi-2-[[9H-fluoren-9-ilmetoxi]carbonil](metil)amino]butanoico)-1-[[1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-8,11,20,23-tetraisobutil-26-isopropil-4,10,14,17,19,25,28-heptametil-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-decaoxo-2-oxa-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-decaazatritriacontan-33-oato de metilo (1,6 g) en forma de un polvo amorfo.

El compuesto de la Prep. 94 se obtuvo de una manera similar a la de la Prep. 93.

Prep. 95

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 166 posterior (1,20 g), ácido (2S,3R)-3-*terc*-butoxi-2-[[9H-fluoren-9-ilmetoxi]carbonil](metil)amino]butanoico (527 mg) y HOAt (174 mg) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió una solución de WSCD (199 mg) en CH₂Cl₂ (1 ml) en refrigeración en un baño con hielo. Después de agitarse a la misma temperatura durante 1 h y a temperatura ambiente durante 4 h, la solución de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt (50 ml) y la solución se lavó con 0,5 N HCl, 1 M NaHCO₃, y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por columna sobre gel de Sílice (eluyente: MeOH al 2 % en CHCl₃) para dar (5S,8S,11S,14S,17R,20S,23S,26S,29S,32S)-5-(1-*terc*-butoxi-2-[[9H-fluoren-9-ilmetoxi]carbonil](metil)amino]butanoico)-1-[[1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-8,11,20,23-tetraisobutil-26-isopropil-4,10,14,17,19,25,28,34-octametil-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-undecaaxo-2-oxa-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34-undecaazahexatriacontan-36-oato de metilo (1,58 g) en forma de un polvo amorfo.

Los compuestos de las Prep. 96-109 y 111-116 se obtuvieron de una manera similar a la de la Prep. 95.

Prep. 110

A una solución del compuesto objeto del Ej. 25 posterior (190 mg) en piridina (1,2 ml) se le añadieron acético anhídrido (280 µl). Después de la mezcla se agitó durante una noche, la mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y NaHCO₃ acuoso, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt = 1/4 y después CH₂Cl₂/MeOH = 9/1) para dar (1R)-1-[[2S,5R,8S,11S,14S,17S,20R,23S,26S,29S,32S)-8-(1-*terc*-butoxi-2-[[9H-fluoren-9-ilmetoxi]carbonil](metil)amino]butanoico)-1-[[1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-11,14,23,26-tetraisobutil-29-isopropil-4,5,7,13,17,20,22,28,31-nonametil-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-undecaaxo-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecaazaciotritriacontan-2-il]acetato de etilo (193 mg).

Prep. 117

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 154 posterior (en bruto 84 g, teóricos 82,5 g) en MeCN (1 l) se le añadió HCl 1 N (1,11 l) en refrigeración en un baño con hielo. La mezcla se calentó a 30 °C y se agitó a 30 °C durante 4 h. La mezcla resultante se neutralizó con una solución de Na₂CO₃ (58,8 g en H₂O 300 ml) y se concentró al vacío. El valor del pH de la solución residual se ajustó a 8 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la solución se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío para dar (6S,9S,12S,15S,18R,21S,24S,27S,30S,33S)-33-[[1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-6,9,12,21,24-pentaisobutil-27-isopropil-5,11,15,18,20,26,29-heptametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-decaoxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecaazatetatriacontan-34-oato de metilo (en bruto 78 g, teóricos 69,4 g) en forma de un polvo de color pardo pálido. El producto en bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Prep. 118

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 4 (100 mg) se le añadieron ácido (2R)-2-[[*terc*-butoxicarbonil](metil)amino]butanoico (27,6 mg), Bop-Cl (43,2 mg) y diisopropiletilamina (59 µl) en refrigeración en un baño con hielo. La mezcla se agitó durante 13 h a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (CHCl₃:MeOH = 90:10) para dar (6R,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S,36S)-9-sec-butil-6-etil-36-(1-hidroxi-2-[[1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-12,15,24,27-tetraisobutil-3-0-isopropil-2,2,5,8,14,18,21,23,29,32-decametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34-undecaaxo-3-oxa-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-undecaazaheptatriacontan-37-oato de metilo (64,8 mg) en forma de un sólido incoloro.

Los compuestos de las Prep. 119-127 se obtuvieron de una manera similar a la de la Prep. 118.

Prep. 128

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 118 (64,8 mg) en CH₂Cl₂ (1,2 ml) se le añadió TFA (0,36 ml) en refrigeración en un baño con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 h en refrigeración en un baño con hielo. A la solución resultante se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH a 8. La mezcla se extrajo con AcOEt y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. El disolvente se retiró al vacío para dar (3R,6S,9S,12S,15S,18R,21S,24S,27S,30S,33S)-6-sec-butil-3-etil-33-(1-hidroxietil)-30-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-9,12,21,24-tetraisobutil-27-isopropil-5,11,15,18,20,26,29-heptametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-decaoxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecaazatetracontan-34-oato de metilo (58,6 mg). El producto obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Los compuestos de las Prep. 129-137 se obtuvieron de una manera similar a la de la Pre.128.

Preparación 138

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 168 posterior (3,70 g) en AcOEt (40 ml) se le añadió una solución de isotiocyanatobenceno (757 mg) en AcOEt (10 ml) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 30 minutos a la misma temperatura, se añadió N,N-dimetilaminopropilamina (752 mg) a la solución. La solución se agitó durante 15 minutos, se lavó con 0,2 N HCl, NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar un polvo. El polvo resultante se disolvió en MeCN (100 ml) y se añadió HCl 1 N (60 ml) en refrigeración en un baño con hielo. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 6 h, la solución se neutralizó con Na₂CO₃ 1 N (50 ml), se concentró al vacío para retirar MeCN y se extrajo con AcOEt (200 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna sobre gel de Sílice (eluyente: MeOH al 2 % en CHCl₃) para dar (3S,6S,9S,12S,15R,18S,21S,24S,27S,30S)-30-[(1R)-1-hidroxietil]-27-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-3,6,9,18,21-pentaisobutil-24-isopropil-8,12,15,17,23,26,32-heptametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-decaoxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecaazatetracontan-34-oato de metilo (3,19 g) en un polvo.

Prep. 139

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 128 (58,6 mg) en MeOH (1,2 ml) se le añadió NaOH 1 N (0,23 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico para ajustar el pH a 4 y la solución se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con Et₂O para dar ácido (3R,6S,9S,12S,15S,18R,21S,24S,27S,30S,33S)-6-sec-butil-3-etil-33-(1-hidroxietil)-30-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-9,12,21,24-tetraisobutil-27-isopropil-5,11,15,18,20,26,29-heptametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-decaoxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecaazatetracontan-34-oico (58,6 mg) en forma de un polvo incoloro.

Los compuestos de las Prep. 140-148 se obtuvieron de una manera similar a la de la Prep. 139.

Prep. 149

Se disolvió (6R,9S,12S,15S,18S;21R,24S,27S,30S,33S,36S)-9-(1-*terc*-butoxietil)-6-etil-36-[(1R)-1-hidroxi-etil]-33-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-12,15,24,27-tetraisobutil-30-isopropil-2,2,5,8,14,18,21,23,29,32-decametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34-undecaaxo-3-oxa-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-undecaazaheptatriacontan-37-oato de metilo (110 mg) en TFA al 20 %/CH₂Cl₂ (3 ml) en refrigeración en un baño con hielo. Después de agitarse a la misma temperatura durante 4 h, se añadió a la solución una solución acuosa saturada de NaHCO₃ para ser pH 8. La mezcla se extrajo con CHCl₃ (20 ml) y la fase orgánica se lavó con saturado NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH (4 ml). A la solución se le añadió LiOH 1 N (0,77 ml) en refrigeración en un baño con hielo. Después de agitarse durante 1 h a la misma temperatura, la solución se acidificó con una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico para ser pH 5, se concentró al vacío para retirar MeOH y se extrajo con AcOEt (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con Et₂O para dar ácido (3R,6S,9S,12S,15S,18R,21S,24S,27S,30S,33S)-3-etil-33-[(1R)-1-hidroxietil]-6-(1-hidroxietil)-30-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-9,12,21,24-tetraisobutil-27-isopropil-5,11,15,18,20,26,29-heptametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-decaoxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecaazatetracontan-34-oico (70 mg) en forma de un sólido.

Los compuestos de las Prep. 150 y 151 se obtuvieron de una manera similar a la de la Prep. 149.

Prep. 152

El compuesto objeto de la Prep. 90 (6,00 g) se disolvió en TFA al 20 % en CH₂Cl₂ (80 ml) en refrigeración en un baño con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 h. A la solución se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ para ser pH 8 y la mezcla se extrajo con CHCl₃ (200 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar (5S,8S,11S,14S,17S,20R,23S,26S,29S,32S,38S,39R)-38-amino-39-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxietil]-8-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-14,17,26,29,32-pentaisobutil-11-isopropil-3,9,12,18,20,23,27,33,36-nonametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37-do-

decaoxo-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-dodecaazatetracontan-1-oato de metilo (5,70 g) en forma de un polvo amorfo.

El compuesto de la Prep. 153 se obtuvo de una manera similar a la de la Prep. 152.

5

Preparación 154

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 155 posterior (en bruto 75,0 g, teóricos 71,8 g) en un disolvente mezcla (AcOEt, 750 ml y piridina 67,5 ml) se le añadió isotiocianatobenceno (19,8 ml) y la mezcla se agitó durante 13 h. A la mezcla se le añadió piridina (67,5 ml) y diisopropiletilamina y el valor del pH de la mezcla se ajustó a 8. La mezcla se agitó durante 3 h. A la solución resultante se le añadió N,N-dimetilpropanodiamina (19,8 g) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se vertió en HCl 0,5 N (1 l) y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío para dar (3S,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S,36S)-1-anilin-3,36-bis[(1R)-1-hidroxiethyl]-33-[(1R,2R,9E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-9,12,15,24,27-pentaisobutil-30-isopropil-5,8,14,18,21,23,29,32-octametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34-undecaóxo-1-tioxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-dodecaazaheptatriacontan-37-oato de metilo (en bruto 84 g, teóricos 82,5 g) en forma de una espuma de color pardo. El producto en bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

10

15

20

Prep. 155

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 157 posterior (en bruto 80,2 g teóricos 77,1 g) en CH₂Cl₂ se le añadió TFA (205 ml) en refrigeración en un baño con hielo. La mezcla se agitó durante 2 h en refrigeración en un baño con hielo. El valor del pH de la solución se ajustó con una solución de Na₂CO₃ (147 g / 500 ml H₂O) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ en refrigeración en un baño con hielo. La solución resultante se extrajo con CHCl₃. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío para dar (2S,5S,8S,11S,14S,17R,20S,23S,26S,29S,35S,36R)-35-amino-36-hidroxi-2-[(1R)-1-hidroxiethyl]-5-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-9-hexen-1-il]-11,19,23,26,29-pentaisobutil-8-isopropil-6,9,15,17,20,29,30,33-octametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34-undecaóxo-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-undecaazaheptatriacontan-1-oato de metilo (75 g, en bruto) en forma de un polvo de color pardo. El producto en bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

25

30

Prep. 156

A una solución de (3S,6S,9S,12R,15S,18S,21S,24S,30S,33S)-30-[(1R)-1-hidroxiethyl]-33-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-6,9,18,21,24-pentaisobutil-3-isopropil-1,4,10,12,15,19,25,28-octametil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecaazaciclortriacontan-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecano (100 g) en tetrahidrofurano (1 l) se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (70,6 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 14 h. A la mezcla se le añadió NaOH 1 N y se neutralizó en refrigeración en un baño con hielo y se añadió Boc₂O (17,9 g). El valor del pH de la mezcla se ajustó a 8 con NaOH 1 N en refrigeración en un baño con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,2 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, HCl 0,1 N y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío para dar {(3S,6S,9S,12S,15R,18S,21S,24S,27S,33S,34R)-3-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-9,12,21,24,27-pentaisobutil-6-isopropil-4,7,13,15,18,22,28,31,34-nonametil-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecaóxo-1-oxa-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-decaazaciclortetracontan-33-il}carbamato de *tert*-butilo (167,2 g) en forma de una espuma de color pardo. El producto en bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

35

40

45

Prep. 157

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 167 posterior (71,0 g) en CH₂Cl₂ (1 l) se le añadieron clorhidrato de (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-butanoato de metilo (10,8 g) y HOAt (10,8 g) a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió WSCD (9,9 g) en refrigeración en un baño con hielo. La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N, NaHCO₃ saturado y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío para dar (6S,12S,15S,18S,21S,24R,27S,30S,33S,36S,39S)-6,39-bis[(1R)-1-hidroxiethyl]-36-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-12,15,18,27,30-pentaisobutil-33-isopropil-2,2,8,11,17,21,29,26,32,35-decametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37-dodecaóxo-3-oxa-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-dodecaazatetracontan-40-oato de metilo (80,2 g, en bruto) en forma de una espuma de color pardo. El producto en bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

50

55

60

Prep. 158

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 117 (en bruto 78 g, teóricos 69,4 g) en AcOEt (690 ml) se añadió isotiocianatobenceno (11,3 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 h. A la solución se añadió diisopropiletilamina (5 ml), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1,5 h. A la solución resultante se añadió N,N-dimetilpropanodiamina (9,1 g) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se vertió en 0,5 N HCl (1 l) y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con 0,5 N HCl, solución acuosa saturada de NaHCO₃, y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío para dar (6S,9S,12S,15S,18R,21S,24S,27S,30S,33S)-1-anilin-33-[(1R)-1-hidroxietil]-30-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-6,9,12,21,24-pentaisobutil-27-isopropil-2,5,11,15,18,20,26,29-octametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-decaoxo-1-tioxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecaazatetracontan-34-oato de metilo (en bruto 78 g, teóricos 76,9 g) en forma de una espuma de color pardo. El producto en bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Prep. 159

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 1 (87 mg) se le añadieron ácido (2R)-2-([(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil](metil)amino)propanoico (36 mg), Bop-Cl (28,2 mg) y diisopropiletilamina (39 µl) en refrigeración en un baño con hielo. La mezcla se agitó durante 13 h a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (CHCl₃:MeOH = 90:10) para dar (5R,8S,11S,14S,17S,20R,23S,26S,29S,32S,35S)-1-(9H-fluoren-9-il)-35-[(1R)-1-hidroxietil]-32-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-9-hexen-1-il]-8,11,19,23,26-pentaisobutil-2,9-isopropil-4,5,7,13,17,20,22,28,31-nonametil-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-2-oxa-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34-undecaazahexatriacontan-36-oato de metilo (110 mg) en forma de un sólido incoloro.

El compuesto de la Prep. 160 se obtuvo de una manera similar a la de la Prep. 159.

Prep. 161

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 95 (1,55 g) en dioxano (30 ml) se le añadió LiOH 1 N (10 ml) en refrigeración en un baño con hielo. Después de agitarse durante 3 h a la misma temperatura, la solución se acidificó con ácido cítrico al 5 % para ser pH 5, se concentró al vacío para retirar dioxano y se extrajo con AcOEt (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con Et₂O para dar ácido (5S,8S,11S,14S,17S,20R,23S,26S,29S,32S)-5-[(1R)-1-hidroxietil]-8-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-14,17,26,29-tetraisobutil-11-isopropil-3,9,12,18,20,23,27,33,35,35-decametil-32-(metilamino)-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-decaoxo-34-oxa-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-decaazahexatriacontan-1-oico en forma de un sólido.

Los compuestos de las Prep. 162-165 se obtuvieron de una manera similar a la de la Prep. 161.

Prep. 166

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 138 (3,15 g) en AcOEt (40 ml) se le añadió una solución de isotiocianatobenceno (511 mg) en AcOEt (10 ml) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 30 minutos a la misma temperatura, se añadió N,N-dimetilaminopropilamina (527 mg) a la solución. La solución se agitó durante 15 minutos, se lavó con HCl 0,2 N, NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar un polvo. El polvo resultante se disolvió en MeCN (100 ml) y se añadió HCl 1 N (50 ml) en refrigeración en un baño con hielo. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 6 h, la solución se neutralizó con Na₂CO₃ 1 N (25 ml), se concentró al vacío para retirar MeCN y se extrajo con AcOEt (150 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna sobre gel de Sílice (eluyente: MeOH al 2 % en CHCl₃) para dar (5S,8S,11S,14S,17S,20R,23S,26S,29S)-29-amino-5-[(1R)-1-hidroxietil]-8-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-14,17,26-triisobutil-11-isopropil-3,9,12,18,20,23,27,31-octametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28-nonaoxo-3,6,9,12,15,18,21,24,27-nonaazadotriacontan-1-oato de metilo (2,72 g) en forma de un polvo.

Prep. 167

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 156 (en bruto 167 g, teóricos 108 g) en MeOH (1 l) se le añadió NaOH 1 N (819 ml) en refrigeración en un baño con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. A la mezcla se le añadió NaOH 1 N (82 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla resultante se neutralizó con HCl 1 N y se concentró al vacío. La solución residual se acidificó (pH=3) con HCl 1 N y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con HCl 0,1 N y salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío. El aceite resultante se trituró con AcOEt:hexano = 450 ml:1500 ml para dar ácido (6S,12S,15S,18S,21S,24R,27S,30S,33S,36S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-36-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-12,15,18,27,30-pentaisobutil-33-isopropil-2,2,8,11,17,21,24,26,32,35-decametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34-undecaoxo-3-oxa-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-undecaazahexatriacontan-37-oico (80,4 g).

Prep. 168

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 152 (5,70 g) en AcOEt (100 ml) se le añadió una solución de isotiocianatobenceno (1,08 g) en AcOEt (10 ml) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 2 h a la misma temperatura, se añadió N,N-dimetilaminopropilamina (820 mg) a la solución. La solución se agitó durante 15 minutos, se lavó con HCl 0,2 N, NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar un polvo. El polvo resultante se disolvió en MeCN (100 ml) y se añadió HCl 1 N (100 ml) en refrigeración en un baño con hielo. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 6 h, la solución se neutralizó con 1 N Na₂CO₃ (50 ml), se concentró al vacío para retirar MeCN y se extrajo con AcOEt (200 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna sobre gel de Sílice (eluyente: MeOH al 2 % en CHCl₃) para dar (6S,9S,12S,15S,18R,21S,24S,27S,30S,33S)-33-[(1R)-1-hidroxi-etil]-30-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-6,9,12,21,24-pentaisobutil-27-isopropil-5,11,15,18,20,26,29,35-octametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34-un-decaoxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-dodecaazaheptatriacontan-37-oato de metilo (3,77 g) en forma de un polvo.

Prep. 169

A una solución de (3S,6S,9S,12S,15R,18S,21S,24S,27S,30S)-3-sec-butil-30-[(1R)-1-hidroxi-etil]-27-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-6,9,18,21-tetraisobutil-24-isopropil-8,12,15,17,23,26,32-heptametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-decaoxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecazatetatriacontan-34-oato de metilo (230 mg) en MeOH (4 ml) se le añadió LiOH 1 N (1,84 ml) en refrigeración en un baño con hielo. Después de agitarse durante 1 h a la misma temperatura, la solución se acidificó con ácido cítrico al 5 % para ser pH 5, se concentró al vacío para retirar MeOH y se extrajo con AcOEt (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con Et₂O para dar ácido (3S,6S,9S,12S,15R,18S,21S,29S,27S,30S)-3-sec-butil-30-[(1R)-1-hidroxi-etil]-27-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-6,9,18,21-tetraisobutil-24-isopropil-8,12,15,17,23,26,32-heptametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-decaoxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-un-decaazatetatriacontan-34-oico (188 mg) en forma de un sólido.

Los compuestos de las Prep. 170-177 se obtuvieron de una manera similar a la de la Prep. 169.

Prep. 178

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 1 (66 mg) en CH₂Cl₂ (2,5 ml) se le añadieron ácido (2R)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino]-4-metilpentanoico (16,5 mg) y HOAt (9,1 mg) y WSCD (10,4 mg) en refrigeración en un baño con hielo, y la mezcla se agitó durante 1,5 h en refrigeración en un baño con hielo. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío para dar (6R,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S,36S)-36-[(1R)-1-hidroxi-etil]-33-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-9-hexen-1-il]-6,9,12,15,24,27-hexaisobutil-30-isopropil-2,2,5,8,14,18,21,23,29,32-decametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34-undecaoxo-3-oxa-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-undecazaheptatriacontan-37-oato de metilo (57 mg) en forma de un polvo de color amarillo claro. El producto obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Los compuestos de las Prep. 179-192 se obtuvieron de una manera similar a la de la Prep. 178.

Prep. 193

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 178 (57 mg) en CH₂Cl₂ (1,2 ml) se le añadió TFA (0,3 ml) en refrigeración en un baño con hielo y la mezcla se agitó durante 2 h en refrigeración en un baño con hielo. La mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa de NaHCO₃ (430 mg en 20 ml H₂O) en refrigeración en un baño con hielo y se concentró al vacío. A la solución residual se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH a 8 y la mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío para dar (3R,6S,9S,12S,15S,18R,21S,24S,27S,30S,33S)-33-[(1R)-1-hidroxi-etil]-30-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-3,6,9,12,21,29-hexaisobutil-27-isopropil-5,11,15,18,20,26,29-heptametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-decaoxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecazatetatriacontan-34-oato de metilo (53 mg) en forma de un sólido incoloro.

Los compuestos de las Prep. 194-207 se obtuvieron de una manera similar a la de la Prep. 193.

Prep. 208

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 57 (1,00 g), ácido (2S)-2-[[9H-fluoren-9-ilmetoxi]carbonil](metil)amino]propanoico (399 mg) y Bop-Cl (416 mg) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió N-etil-N-isopropil-2-propanamina (422 mg) en refrigeración en un baño con hielo. Después de agitarse a temperatura ambiente durante una noche, la solución de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt (50 ml) y la solución se lavó con HCl 0,5 N, NaHCO₃ 1 M y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por columna sobre gel de Sílice (eluyente: MeOH al 2 % en CHCl₃) para dar (5R,8S,11S,14S,17S,20R,23S,26S,29S,32S,35S)

-8-(1-*terc*-butoxietil)-1-(9H-fluoren-9-il)-35-[(1R)-1-hidroxietil]-32-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-11,14,23,26-tetraisobutil-29-isopropil-4,5,7,13,17,20,22,28,31-nonametil-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-undecaooxo-2-oxa-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34-undecaazahexatriacontan-36-oato de metilo (1,25 g) en forma de un polvo amorfo.

5 Los compuestos de las Prep. 209-212 se obtuvieron de una manera similar a la de la Prep. 208.

Prep. 213

10 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 159 (110 mg) en dioxano (2,4 ml) se le añadió NaOH 1 N (0,6 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico para ajustar el pH a 4 y la solución se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con Et₂O para dar ácido (3R,6S,9S,12S,15S,18R,21S,29S,27S,30S,33S)-33-[(1R)-1-hidroxietil]-30-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-6,9,12,21,24-pentaisobutil-27-isopropil-3,5,11,15,18,20,26,29-octametil-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-decaooxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecaazatetracontan-34-oico (79 mg) en forma de un polvo incoloro.

El compuesto de la Prep. 214 se obtuvo de una manera similar a la de la Prep. 213.

Prep. 215

20 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 110 (193 mg) se disolvió en TFA al 10 % en CH₂Cl₂ (6 ml) en refrigeración en un baño con hielo. Después de agitarse a la misma temperatura durante 2h, se añadió a la solución de reacción una solución acuosa 1 M de NaHCO₃ para ser pH=8. La mezcla de reacción se extrajo con CHCl₃ (50 ml) y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por columna sobre gel de Sílice (eluyente: MeOH al 2 % en CHCl₃) para dar (1R)-1-[(2S,5R,8S,11S,19S,17S,20R,23S,26S,29S,32S)-8-(1-hidroxietil)-32-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metilhex-4-en-1-il]-11,14,23,26-tetraisobutil-29-isopropil-4,5,7,13,17,20,22,28,31-nonametil-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-undecaooxo-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecaazaciclortriacontan-2-il]acetato de etilo (183 mg) en forma de un polvo amorfo.

Prep. 216

30 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 215 (187 mg) en CH₂Cl₂ (1,2 ml) se le añadieron cloroformato de 4-nitrofenilo (54 mg) y N-metilmorfolina (29 µl). Después de la mezcla se agitó durante una noche, se añadieron tres porciones más de cloroformato de 4-nitrofenilo (54 mg) y N-metilmorfolina (29 µl) se añadieron a intervalos de 1 hora. Después de consumirse el compuesto de partida, la mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y NaHCO₃ acuoso, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt = 1/4 y después CH₂Cl₂/MeOH = 9/1) para dar (1R)-1-[(2S,5R,8S,11S,19S,17S,20R,23S,26S,29S,32S)-32-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metilhex-4-en-1-il]-11,14,23,26-tetraisobutil-29-isopropil-4,5,7,13,17,20,22,28,31-nonametil-8-(1-[(9-nitrofenoxi)carbonil]oxi)etil)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-undecaooxo-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecaaza-ciclortriacontan-2-il]acetato de etilo (87 mg).

Prep. 217

45 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 216 (27 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió morfolina (4,9 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 97/3 a 90/10) para dar morfolin-4-carboxilato de 1-[(2S,5S,8S,11S,14R,17S,20S,23S,26S,29S,32R)-29-[(1R)-1-acetoxietil]-26-[(1R,2R,9E)-1-hidroxi-2-metilhex-9-en-1-il]-5,8,17,20-tetraisobutil-23-isopropil-1,7,11,14,16,22,25,31,32-nonametil-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-undecaooxo-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecaazaciclortriacontan-2-il] de etilo (22 mg).

Los compuestos de las Prep. 218-220 se obtuvieron de una manera similar a la de la Prep. 217 y el compuesto del Ej. 1 se obtuvo de una manera similar a la de la Prep. 4.

Ej. 2

60 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 139 (42,7 mg) en CH₂Cl₂ (43 ml) se le añadieron HOAt (5,5 mg) y WSCD (6,3 mg) en refrigeración en un baño con hielo y la mezcla se agitó a 5 °C durante 13 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con H₂O, una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (CHCl₃:MeOH = 95:5) para dar (3R,6S,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S)-33-sec-butil-3-etil-6-(1-hidroxietil)-9-[(1R,2R,9E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-15,18,27,30-tetraisobutil-12-isopropil-1,4,10,13,19,21,24,28-octametil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecaazaciclortriacontan-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecano (29 mg) en forma de un polvo incoloro.

65 Los compuestos de los Ej. 3-11 se obtuvieron de una manera similar a la del Ej. 2.

Ej. 12

El compuesto objeto del Ej. 25 posterior (1,00 g) se disolvió en TFA al 10 % en CH₂Cl₂ (10 ml) en refrigeración en un baño con hielo. Después de agitarse a la misma temperatura durante 2 h, se añadió a la solución de reacción se añadió una solución acuosa 1 M de NaHCO₃ para ser pH 8. La mezcla de reacción se extrajo con CHCl₃ (50 ml) y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por columna sobre gel de Sílice (eluyente: MeOH al 2 % en CHCl₃) para dar (3R,6S,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-33-(1-hidroxietil)-9-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-15,18,27,30-tetraisobutil-12-isopropil-1,3,4,10,13,19,21,24,28-nonametil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclortriacontan-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecano (625 mg) en forma de un polvo amorfo.

El compuesto del Ej. 13 se obtuvo de una manera similar a la del Ej. 12.

Ej. 14

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 41 (42,7 mg) en CH₂Cl₂ (48 ml) se le añadieron HOAt (7,3 mg) y WSCD (8,3 mg) en refrigeración en un baño con hielo, y la mezcla se agitó a 5 °C durante 13 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con H₂O, una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (CHCl₃:MeOH = 95:5) para dar (3R,6S,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S)-33-sec-butil-6-[(1R)-1-hidroxietil]-9-[(1R,2R,9E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-15,18,27,30-tetraisobutil-12-isopropil-1,3,4,10,13,19,21,24,28-nonametil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclortriacontan-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecano (29 mg) en forma de un polvo incoloro.

Los compuestos del los Ej. 15-24 se obtuvieron de una manera similar a la del Ej. 14.

Ejemplo 25

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 20 (785 mg) y HOAt (99 mg) en CH₂Cl₂ (785 ml) se le añadió una solución de WSCD (113 mg) en CH₂Cl₂ (10 ml) durante 3 h en refrigeración en un baño con hielo. Después de agitarse a 5 °C durante una noche, la solución se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt (40 ml) - H₂O (40 ml), la solución se lavó con HCl 0,2 N, NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar un polvo. El polvo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de Sílice (eluyente; Hexano: Acetona, 2:1) para dar (3R,6S,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S)-33-(1-*terc*-butoxietil)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-9-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-15,18,27,30-tetraisobutil-12-isopropil-1,3,4,10,13,19,21,24,28-nonametil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclortriacontan-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecano (365 mg) en forma de un polvo amorfo.

Los compuestos de los Ej. 26-35 se obtuvieron de una manera similar a la del Ej. 25.

Ej. 36

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 75 (48 mg) en CH₂Cl₂ (3,7 ml) se le añadieron HOAt (6,0 mg) y WSCD (6,9 mg) en refrigeración en un baño con hielo y la mezcla se agitó a 5 °C durante 13 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con H₂O, una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (CHCl₃:MeOH = 95:5) para dar (3R,6S,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-9-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-3,15,18,27,30,33-hexaisobutil-12-isopropil-1,4,10,13,19,21,24,28-octametil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclortriacontan-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecano (34 mg) en forma de un polvo incoloro.

Los compuestos de los Ej. 37-51 se obtuvieron de una manera similar a la del Ej. 36

Ej. 52

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 161 (920 mg) y HOAt (489 mg) en CH₂Cl₂ (1000 ml) se añadió una solución de WSCD (558 mg) en CH₂Cl₂ (10 ml) y la mezcla se agitó en refrigeración en un baño con hielo. Después de agitarse a 5 °C durante una noche, la solución se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt (100 ml) - H₂O (100 ml), la solución se lavó con HCl 0,2 N, NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar un polvo. El polvo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de Sílice (eluyente: MeOH al 4 % en CHCl₃) para dar (3S,6S,9S,12R,15S,18S,21S,24S,30S,33S)-24-(1-*terc*-butoxietil)-30-[(1R)-1-hidroxietil]-33-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-6,9,18,21-tetraisobutil-3-isopropil-1,4,10,12,15,19,25,28-octametil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclortriacontan-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecano (448 mg) en forma de un polvo amorfo.

Los compuestos de los Ej. 53-73 se obtuvieron de una manera similar a la del Ej. 52.

Ej. 74

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 213 (79 mg) en CH₂Cl₂ (63 ml) se le añadieron HOAt (10,3 mg) y WSCD (11,7 mg) en refrigeración en un baño con hielo y la mezcla se agitó a 5 °C durante 13 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con H₂O, una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (CHCl₃:MeOH = 95:5) para dar (3R,6S,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S)-6-[(1R)-1-hidroxiethyl]-9-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-15,18,27,30,33-pentaisobutil-12-isopropil-1,3,4,10,13,19,21,24,28-nonametil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecaazaciclortriacontan-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecano (43 mg) en forma de un polvo incoloro.

Ej. 75

Se disolvió (3R,6S,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S)-3-[(Benciloxi)metil]-6-[(1R)-1-hidroxiethyl]-9-[(1R,2R)-1-hidroxi-2-metilhexil]-15,18,27,30,33-pentaisobutil-12-isopropil-1,4,10,13,19,21,24,28-octametil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecaazaciclortriacontan-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecano (22 mg) en MeOH (1 ml) y se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica sobre Pd al 5 % sobre carbón vegetal. Después de 2 h, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetona, 1:1) para producir (3R,6S,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S)-6-[(1R)-1-hidroxiethyl]-3-(hidroximetil)-9-[(1R,2R)-1-hidroxi-2-metilhexil]-15,18,27,30,33-pentaisobutil-12-isopropil-1,4,10,13,19,21,24,28-octametil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecaazaciclortriacontan-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecano (18 mg).

Ej. 76

Se disolvió (3R,6S,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S)-3-[(Benciloxi)metil]-6-[(1R)-1-hidroxiethyl]-9-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metil-4-hexen-1-il]-15,18,27,30-tetraisobutil-12-isopropil-33-(1-metoxiethyl)-1,4,10,13,19,21,24,28-octametil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecaazaciclortriacontan-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecano (20 mg) en MeOH (2 ml) y se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica sobre Pd sobre carbón vegetal. Después de 40 minutos, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (CHCl₃:MeOH = 95:5) para producir (3R,6S,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S)-6-[(1R)-1-hidroxiethyl]-3-(hidroximetil)-9-[(1R,2R)-1-hidroxi-2-metilhexil]-15,18,27,30-tetraisobutil-12-isopropil-33-(1-metoxiethyl)-1,4,10,13,19,21,24,28-octametil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecaazaciclortriacontan-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecano (12 mg) en forma de un polvo incoloro.

Ej. 77

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 217 (11,5 mg) en tetrahydrofurano (1 ml) se le añadió metanolato sódico (25 μmol) en MeOH (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se sometió por purificación ODS para dar morfolin-4-carboxilato de 1-((2S,5S,8S,11S,14R,17S,20S,23S,26S,29S,32R)-29-[(1R)-1-hidroxiethyl]-26-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metilhex-4-en-1-il]-5,8,17,20-tetraisobutil-23-isopropil-1,7,11,14,16,22,25,31,32-nonametil-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecaazaciclortriacontan-2-il)etilo (9 mg).

Los compuestos de los Ej. 78-80 se obtuvieron de una manera similar a la del Ej. 77.

Ej. 81

Una solución de (3R,6S,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S)-6-[(1R)-1-hidroxiethyl]-9-[(1R,2R,4E)-1-hidroxi-2-metilhex-4-en-1-il]-15,18,27,30-tetraisobutil-12-isopropil-33-(1-metoxiethyl)-1,3,4,10,13,19,21,24,28-nonametil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecaazaciclortriacontan-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecano (60 mg) en MeOH (6,0 ml) se hidrogenó sobre Pd al 20 %/C (humedad al 50 %; 30 mg) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se evaporó para dar (3R,6S,9S,12S,15S,18S,21R,24S,27S,30S,33S)-6-[(1R)-1-hidroxiethyl]-9-[(1R,2R)-1-hidroxi-2-metilhexil]-15,18,27,30-tetraisobutil-12-isopropil-33-(1-metoxiethyl)-1,3,4,10,13,19,21,24,28-nonametil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecaazaciclortriacontan-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecano (56 mg).

Los compuestos de los Ej. 82 y 83 se obtuvieron de una manera similar a la del Ej. 81.

La estructura y los datos de espectroscopia de masa (ESI-EM [(M+H)+] a menos que se indique otra cosa) para los Compuestos de los Ejemplos y Preparaciones se muestran en la Tabla 1 ~ 42, y el pico δ ppm de los datos de RMN ¹H (cloroformo-d, patrón interno TMS) para los Compuestos de los Ejemplos se muestran en la Tabla 43.

Tabla 1 ~ 11: Los Compuestos de ejemplos representados por la siguiente fórmula

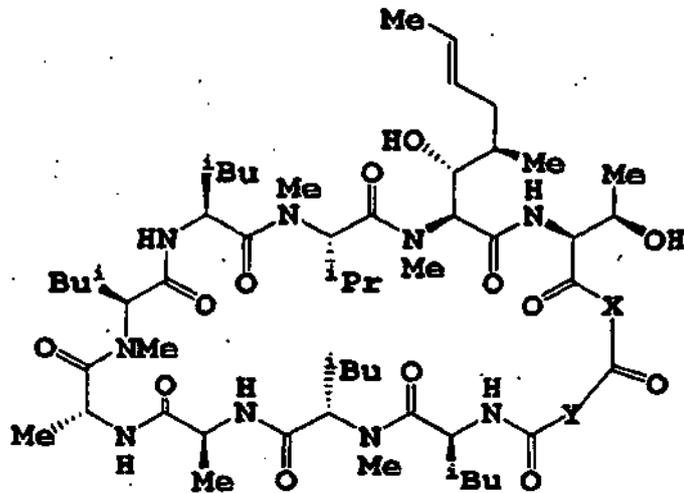


Tabla 1

<p>X = </p>		
Ej.	R ²	EM
1*	-CH ₂ NHMe	1263,5
6*	-CH ₂ OC(O)NMe ₂	1321,4
9*	-CH ₂ OMe	1264,5
11*	-CH ₂ OBn	1340,7
16	Et	1249,1
18*	-CH ₂ NMe Boc	1363,5
32	Me	1234,7
34*	Bn	1310,5
69*	H	1220,7
76*	-CH ₂ OH	1252,6
*) ejemplo de referencia		

Tabla 2

<p>X = </p>		
Ej.	R ²	EM
5*	-CH ₂ OMe	1282,9

Ej.	R ²	EM
15 *	Me	1253,4
19 *	ⁱ Bu	1294,5
63 *	H	1239
*) ejemplo de referencia		

Tabla 3

Ej.	R ²	R ⁵	EM	
2	Et	Me	1246,6	
3	ⁿ Bu		1292,5	
4*	-(CH ₂) ₃ NMeCO ₂ Bn		1424,1	
7*	-(CH ₂) ₄ NMeCO ₂ Bn		1437,1	
8*	-CH ₂ OC(O)NMe ₂		1319,7	
10*	-CH ₂ OMe		1262,7	
14	Me		1232,7	
21	ⁱ Bu		1274,8	
23*	-CH ₂ O ⁱ Bu		1304,8	
62*	H		1219	
27	Me		Et	Negativo (ESI ⁻): 1246 [M-H]
*) ejemplo de referencia				

Tabla 4

Ej.	R ²	EM
12	Me	1221
26	Et	1256
71*	H	1206,6
*) ejemplo de referencia		

Tabla 5

Ej.	R ³	EM
59*	¹ BuOCH ₂ -	1249
60*	Ci.Hex.-CH ₂ -	1259
73*	Bn	1252
*) ejemplo de referencia		

Tabla 6

Ej.	R ²	R ³	R ⁵	EM
13	Me	¹ Pr	Me	1233
31				1218,6
17*	-CH ₂ -Ci.Hex.	⁵ Bu		1314,69
24	Me			1232,7
65*	H	1218,6		
20*	¹ Bu	Ci.Hex.		1301,0
30*	Me			1259
64*	H	1245		
25	Me	Bu ^t O...Me		1277
29	¹ Pr			1305
35	Et			1291
52*	H			1263
28*	Me	BnO...Me		1310,5
57*	H	1297		
33	Me	EtO...Me	1248,3	
53*	H	(CH ₂) ₂ NMeCO ₂ Bn	1353,7	
54*	H	Et...Me	H	1205
*) ejemplo de referencia				

Tabla 7

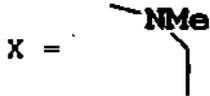
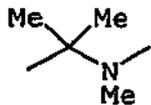
$X = $ 		
Ej.	Y	EM
22*		1190,8
72*		1188,6
*) ejemplo de referencia		

Tabla 8

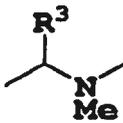
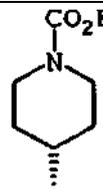
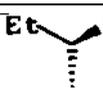
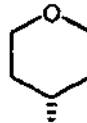
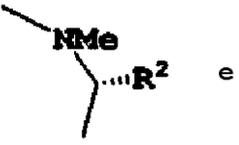
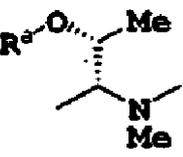
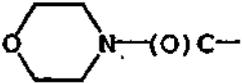
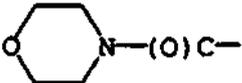
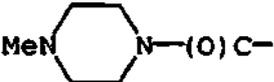
$X = $ 		
$Y = $ 		
Ej.	R ³	EM
55*		1318
61*		1219
66*		1247
*) ejemplo de referencia		

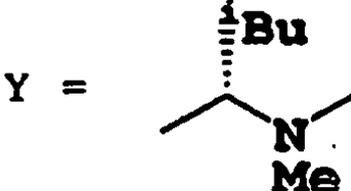
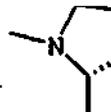
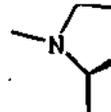
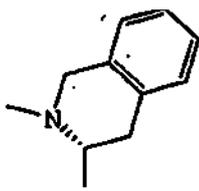
Tabla 9

$X = $ 			
$Y = $ 			
Ej.	R ^a	R ²	EM

Ej.	R ^a	R2	EM
56*	EtHN(O)C-	H	1277,2
58*			1297
67*	Et		1235
68*	MeO(CH ₂) ₂ -		1264,6
70*	Me ₂ N(O)C-		1277,7
77*		Me	1333,70
78*	Me ₂ N(O)C-		1291,66
79*	EtHN(O)C-		1291,66
80*			1346,73

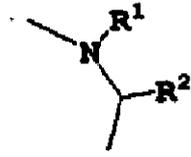
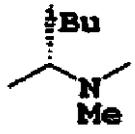
*) ejemplo de referencia

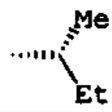
Tabla 10

Ej.	X	EM
<p>Y = </p>		
38*		1244,7
40*		1244,7
48*		1306,8

*) ejemplo de referencia

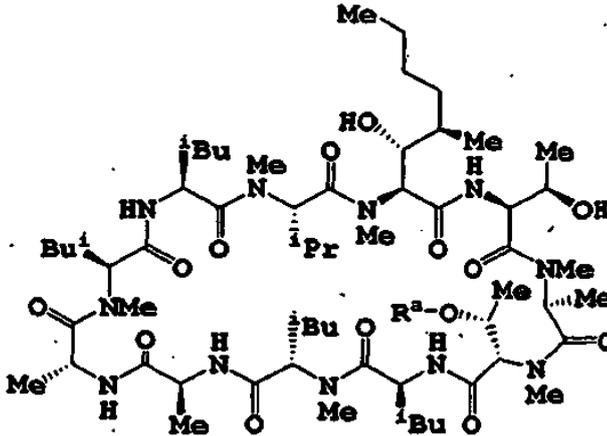
Tabla 11

Ej.	R ¹	R ²	EM
<p>X =  e</p> <p>Y = </p>			
36	Me		1274,4

Ej.	R ¹	R ²	EM
37*			1308,5
41			1274,5
42*		$\cdots\cdots(\text{CH}_2)_4\text{NMeCO}_2\text{Bn}$	1437,6
47		$\cdots\cdots^i\text{Bu}$	1274,8
51*		$\cdots\cdots\text{CH}_2\text{OBn}$	1340,8
74		$\cdots\cdots\text{Me}$	1232,5
75*		$\cdots\cdots\text{CH}_2\text{OH}$	1250,7
39*		$\cdots\cdots(\text{CH}_2)_4\text{NHCO}_2\text{Bn}$	1409,3
43*		$\cdots\cdots(\text{CH}_2)_4\text{NHBoc}$	1376,1
44*		$\cdots\cdots^i\text{Bu}$	1261,9
45*		$\cdots\cdots^i\text{Bu}$	1260,7
46*		$\cdots\cdots\text{CH}_2\text{OBn}$	1324,6
49*		$\cdots\cdots\text{F}$	1280,7
50*	Et	H	1232,7

*) ejemplo de referencia

Tabla 12: Compuestos de ejemplos representados por la siguiente fórmula



Ej.	R ^a	EM
81*	Me	1237,48
82*	ⁱ Bu	1278,99
83*	H	1223,53

*) ejemplo de referencia

Tabla 13 ~ 22: Preparación de los Compuestos representados por la siguiente fórmula Tipo 1

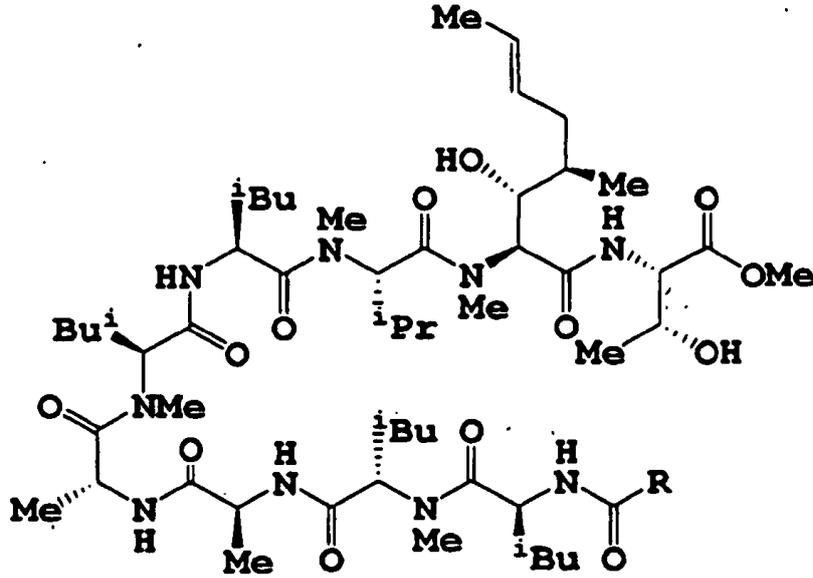


Tabla 13 (Tipo 1 - 1)

$R = \begin{array}{c} R^3 \quad R^4 \\ \diagdown \quad / \\ C \\ / \quad \backslash \\ NHMe \end{array}$				
Prep.	R ³	R ⁴	EM	
1		H	1179,6	
4			1179,7	
5			1181	
10			1179	
13			1165	
14			1206	
15			1195	
16			1199,6	
57			1224	
58			1257,7	
6	Me		Me	1151

Tabla 14 (Tipo 1 - 2)

Prep.	R ²	R ³	EM
25	Me		1486,9
33	ⁱ Bu		1529
34	-CH ₂ O ^t Bu		1559
26	Me		1488
28	-CH ₂ NMeBoc		1618
31	Et		1502
38	Bn		1565
27	Me		1487
32	H		1472
35	-CH ₂ -Ci.Hex.		1569
36	Me		1472
37			1502
159			1486,9
211			1564,4
212			1513
39	Me		1506,7
40	ⁱ Bu		1548,5
208	Me		1531
209	ⁱ Pr		1560
210	Et		1560

Tabla 15 (Tipo 1 - 3)

Prep.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	EM
29	Me	ⁱ Bu	Ci.Hex.	H	1555,1
30		H	Me	Me	1444
160	H	-(CH ₂) ₄ NHBoc	ⁱ Bu	H	1630

Tabla 16 (Tipo 1 - 4)

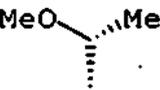
Prep.	R ^b	R ²	R ³	EM	
117	Me	H	ⁱ Bu	1250,7	
128		Et	Et 	1278,7	
129		ⁿ Bu		1306,5	
130		-(CH ₂) ₃ NMeCO ₂ Bn		1455,7	
132		-(CH ₂) ₄ NMeCO ₂ Bn		1470	
135		-CH ₂ OC(O)NMe ₂		1351	
136		-CH ₂ OMe		1294	
131		-CH ₂ OMe		MeO 	1296
133		-CH ₂ OC(O)NMe ₂	1253		
137		-CH ₂ OBn	1372,8		
134		-CH ₂ OMe	F	1314,5	
193		Me	ⁱ Bu	ⁱ Bu	1306,8
200		H			1292
197	H	-CH ₂ OBn	1356,8		
203	Me		1370,8		
199	Me	-(CH ₂) ₄ NMeCO ₂ Bn	1469,9		
202	H	-(CH ₂) ₄ NHCO ₂ Bn	1441,9		
207	Et	H	1264,7		

Tabla 17 (Tipo 1 - 5)

Prep.	R ^c	R ^d	R ²	EM
158	Me	-C(O)NHF	H	1385,6
194	Me	H	Bn	1340,8

ES 2 557 477 T3

Prep.	R ^c	R ^d	R ²	EM
198	Me			1306
201	H			1292
204	Me			1306,8
206	H			1312,7

Tabla 18 (Tipo 1 - 6)

$R = \begin{array}{c} R^3 \quad R^4 \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{N} \quad R^e \\ \\ \text{Me} \end{array}$						
Prep.	R ^e	R ³	R ⁴	EM		
2	-C(S)NHF			1314,5		
59	Boc		H	1279,6		
60				1299,4		
61				1281		
62				1295		
65				1279		
66				1265		
67						1306
63				Me	Me	1251
93	Fmoc		H	1446		
94				1479,9		

Tabla 19 (Tipo 1 - 7)

$R = \begin{array}{c} R^3 \quad O \quad R^1 \\ \quad // \quad \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \quad \quad \\ \text{N} \quad R^2 \quad \text{NBoc} \\ \\ R^5 \end{array}$					
Prep.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	EM
64	Me	Et		Me	1439

Prep.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	EM	
118		Et			1379,5	
119		-(CH ₂) ₄ NMeCO ₂ Bn			1570	
121		-(CH ₂) ₃ NMeCO ₂ Bn			1556,6	
123		ⁿ Bu			1406,7	
124		-CH ₂ OMe			1394	
125		-CH ₂ OC(O)NMe ₂			1451	
120		-CH ₂ OMe				1396
126		-CH ₂ OC(O)NMe ₂				1453
127		-CH ₂ OBn				1472,8
122		-CH ₂ OMe				
91		Me		Et	1379	
92					1365	
179	H	-CH ₂ OBn		Me	1456,9	
192	Me				1470,9	
178	Me				ⁱ Bu	1406,9
185	H				1392	
182	H				-(CH ₂) ₄ NHCO ₂ Bn	1542
184	Me				-(CH ₂) ₄ NMeCO ₂ Bn	1570,0
191	Et				H	

Tabla 20 (Tipo 1 - 8)

Prep.	R ¹	R ²	EM	
186	H		1392	
188	Me		1406,9	
180	Me		1406,9	
187	Me		1440,9	
190	H		1412,8	

Tabla 21 (Tipo 1 - 9)

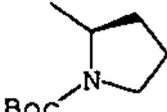
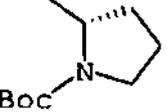
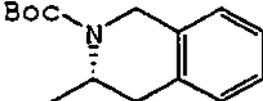
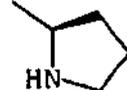
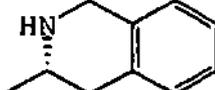
$R = \begin{array}{c} \text{Bu} \\ \\ \text{---} \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{Y} \\ \\ \text{Me} \end{array}$		
Prep.	Y	EM
181		1376,7
183		1377,6
189		1438,9
195		1276,8
196		1277,1
205		1324,7

Tabla 22 (Tipo 1 - 10)

$R = \begin{array}{c} \text{Bu} \\ \\ \text{---} \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^f \\ \quad \quad \\ \text{Me} \quad \text{O} \quad \text{H} \end{array}$		
Prep.	R ^f	EM
154	-C(S)NHF	1486,5
155	H	1351,6
157	Boc	1451,6

Tabla 23 ~ 31: Preparación de los Compuestos representados por la siguiente fórmula Tipo 2

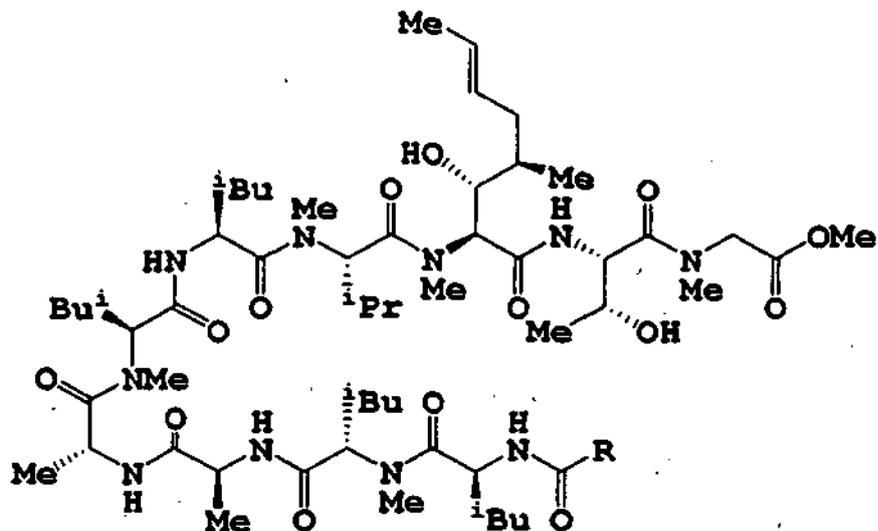


Tabla 23 (Tipo 2 - 1)

Prep.	R ⁹	EM
7		1351
8	-C(O)NMe ₂	1309
11	-C(O)Net	1309
12	Me	1252
17	-(CH ₂) ₂ OMe	1296
18	H	1238,6

Tabla 24 (Tipo 2 - 2)

Prep.	R ³	EM
9		1385
138		1251
153		1251

Tabla 25 (Tipo 2 - 3)

Prep.	R ³	EM
95		1517

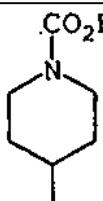
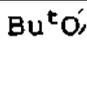
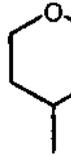
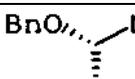
Prep.	R ³	EM
97		1501
102		1503
103		1501
109		1551

Tabla 26 (Tipo 2 - 4)

R = 		
Prep.	R ³	EM
96	-(CH ₂) ₂ NMeCO ₂ Bn	1485
98	Bn	1385
105	-CH ₂ -Ci.Hex.	1391
108	F	1371
111	Ci.Hex.	1377

Tabla 27 (Tipo 2 - 5)

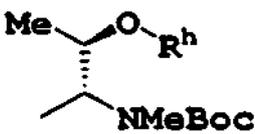
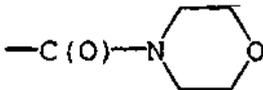
R = 		
Prep.	R ^h	EM
99	-(CH ₂) ₂ OMe	1396
101		1451
107	Me	1352
112	-C(O)Net	1409
113	-C(O)NMe ₂	1409
116	H	1338,7

Tabla 32 ~ 36: Preparación de los Compuestos representados por la siguiente fórmula Tipo 3

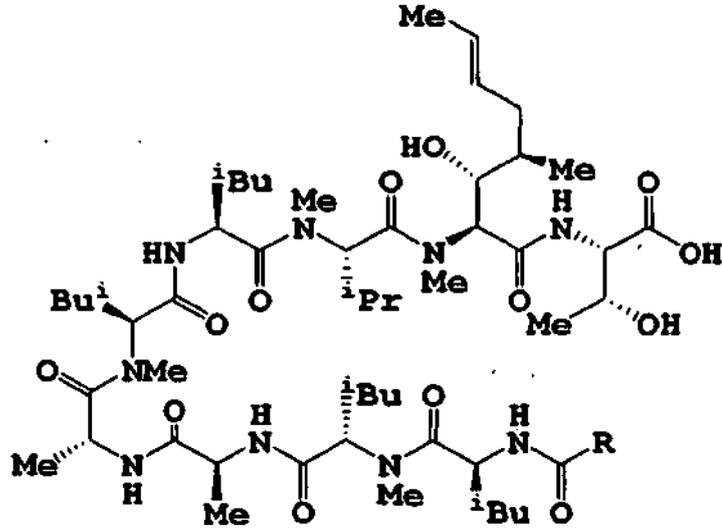


Tabla 32 (Tipo 3 - 1)

$R = \begin{array}{c} \text{iBu} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{Me} \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{R}^1 \end{array} \begin{array}{c} \text{R}^2 \end{array}$					
Prep.	R ¹	R ²	R ³	EM	
55	Me		Ci.Hex.	1318,9	
79	H		1278		
86	Me			iBu	1292,7
76					1326,7
84					1292
85	H				1298,7
214					1393

Tabla 33 (Tipo 3 - 2)

$R = \begin{array}{c} \text{R}^3 \quad \text{R}^4 \\ \quad \\ \text{N} \\ \\ \text{R}^5 \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{R}^1 \end{array} \begin{array}{c} \text{R}^2 \end{array}$						
Prep.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	EM
43	Me	H	Me	Me	Me	1208
77	H	-(CH ₂) ₄ NHCO ₂ Bn	iBu	H		1427,9
81		-CH ₂ OBn				1342,7
83		Va				1278
88	Et	H			1250,7	
150	Me	Me		H	Et	1265

Prep.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	EM
151						Negativo (ESI): 1249 [M-H]

Tabla 34 (Tipo 3 - 3)

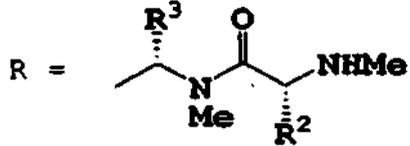
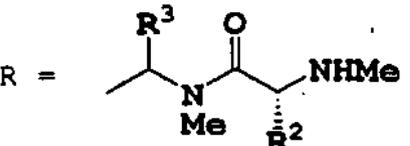
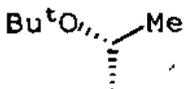
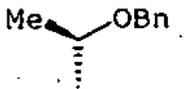
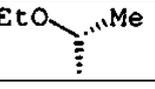
			
Prep.	R ²	R ³	EM
22	Me	Ci.Hex.	1277
44	H		1236
46	Me	Va	1250
47	-CH ₂ -Ci.Hex.		1332
48	Me	^l Pr	1236
53	Me		1270,6
54	^l Bu	F	1313,1
144	CH ₂ OMe		1300,8
75	^l Bu		1292,7
80	-(CH ₂) ₄ NMeCO ₂ Bn	ⁱ Bu	1455,9
89	-CH ₂ OBn		1356,8
213	Me		1250,7

Tabla 35 (Tipo 3 - 4)

			
Prep.	R ²	R ³	EM
20	Me		1295
21	Et		1309
24	ⁱ Pr		1323
23	Me		1328,9
41	Me		1232,7
45	-CH ₂ O ^l Bu		1322
56	^l Bu		1292
139	Et		1264,7
140	-CH ₂ OC(O)NMe ₂		1337
141	-(CH ₂) ₃ NMeCO ₂ Bn		1442,1
145	ⁿ Bu		1292,5
146	-CH ₂ OMe		1280
147	-(CH ₂) ₄ NMeCO ₂ Bn		1455
42	Bn		1328
49	Et		1266
50	Me		1252
52	-CH ₂ NMeBoc		1381
142	-CH ₂ OC(O)NMe ₂		1339
143	-CH ₂ OMe		1282
148	-CH ₂ OBn		1358,7
51	Me		

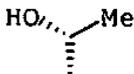
Prep.	R ²	R ³	EM
149	Et		1253

Tabla 36 (Tipo 3 - 5)

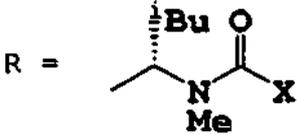
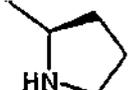
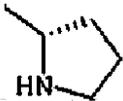
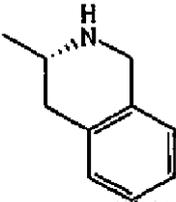
R = 		
Prep.	X	EM
78		1262,5
82		1262,5
87		1324,7

Tabla 37 ~ 40: Preparación de los Compuestos representados por la siguiente fórmula Tipo 4

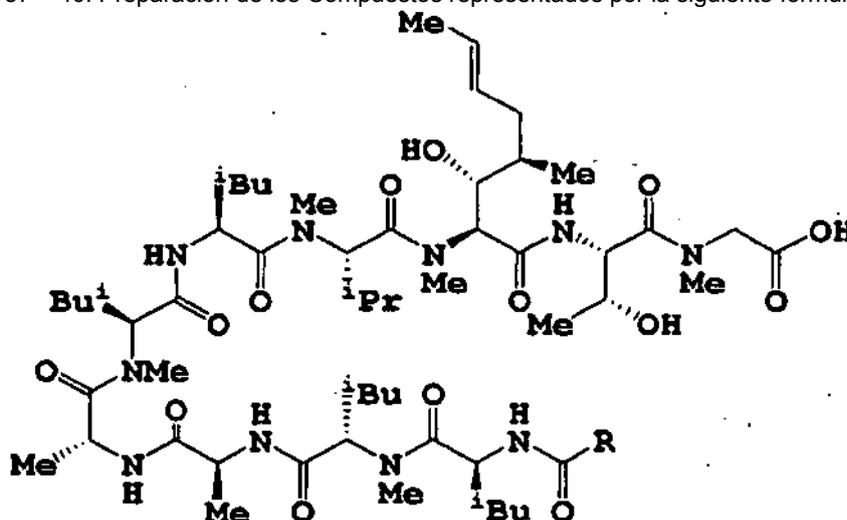


Tabla 37 (Tipo 4 - 1)

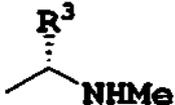
R = 		
Prep.	R ³	EM
69	Bn	1272
71	F	1257
72	Ci.Hex.	1263
73	-CH ₂ -Ci.Hex.	1277
163	-CH ₂ O ⁱ Bu	1267
170	-(CH ₂) ₂ NMeCO ₂ Bn	1371

Tabla 38 (Tipo 4 - 2)

$R = \begin{array}{c} \text{Me} \text{---} \text{O} \text{---} \text{R}^k \\ \\ \text{---} \text{NHMe} \end{array}$		
Prep.	R ⁿ	EM
171		1337
172	Me	1238
173	-C(O)NMe ₂	1295
174	-C(O)Net	1295
175	-(CH ₂) ₂ OMe	1282
176	H	1224,6

Tabla 39 (Tipo 4 - 3)

$R = \begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \\ \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^5 \\ \\ \text{H} \end{array}$			
Prep.	R ³	R ⁵	EM
68		H	1223
70			1237
74			1253
161			1281
162			1315
164		Me	1265
165			1336
169			1237

Tabla 40 (Tipo 4 - 4)

Prep.	R	EM
177		1206,6

Tabla 41: Preparación de los Compuestos del otro Tipo representado por la siguiente fórmula

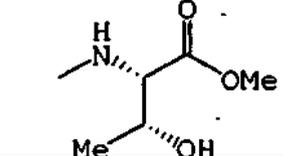
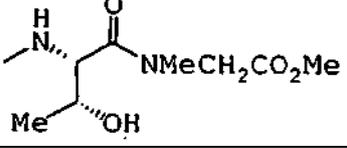
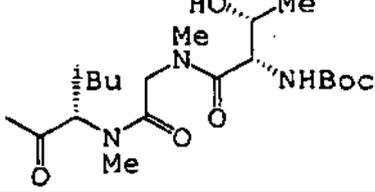
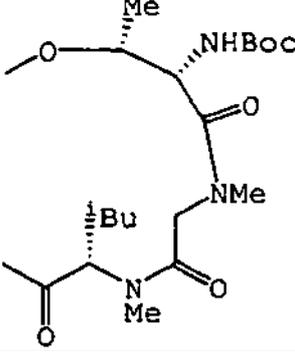
Prep.	R ⁿ	R ^m	EM
3		H	1052,6
166			1123
167	OH		1336,6
156			1818,7

Tabla 42: Preparación de los Compuestos del otro Tipo representado por la siguiente fórmula

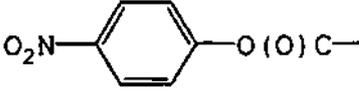
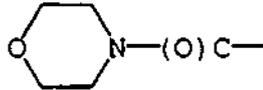
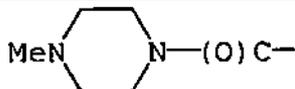
Prep.	R ^a	EM
110	Bj ^c	1318,73
215	HO-	1262,73
216		1427,72
217		1375,60
218	Me ₂ N(O)C-	1330,70
219	EtHN(O)C-	1375,77
220		1430,73

Tabla 43

Ej	Datos RMN
1	9,10 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,60 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9 Hz), 7,0 (1H, d, J = 8 Hz), 6,58 (1H, d, J = 9 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3 Hz), 5,6-5,4 (3H, m), 5,35-5,25 (2H, m), 5,12 (1H, m), 4,85-4,77 (2H, m), 4,75-7,60 (3H, m), 4,65-4,52 (2H, m), 4,31-4,10 (3H, m), 4,0-3,8 (2H, m), 3,72 (1H, s a), 3,45 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,20 (6H, s), 3,13 (6H, s), 3,10 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,51 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,4-2,3 (2H, m), 2,2-1,9 (4H, m), 1,9-1,1 (10H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,40 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6 Hz), 1,0-0,8 (30H, m), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz) (para un confórmero principal)
2	8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,80 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,68 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,57 (1H, d, J = 9,5 Hz), 5,65 (1H, d, J = 3,0 Hz), 5,37-5,56 (3H, m), 5,30 (1H, m), 5,13 (1H, m), 4,97 (2H, m), 4,86 (2H, m), 4,70 (2H, m), 4,53 (1H, m), 4,22 (1H, m), 3,99 (1H, s), 3,42 (1H, s), 3,13 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,05 (3H, s), 2,99 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,93 (3H, s), 2,57 (1H, d, J = 4,5 Hz), 2,33 (2H, m), 2,15-0,75 (64H, m), 1,65 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,32 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,75 (3H, d, J = 6,5 Hz),
3	8,35 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,57 (1H, d, J = 8,9 Hz), 5,64 (1H, d, J = 3 Hz), 5,38-5,52 (3H, m), 5,30 (1H, m), 5,13 (1H, m), 4,95 (2H, m), 4,87 (2H, m), 4,70 (2H, m), 4,53 (1H, m), 4,23 (1H, m), 3,95 (1H, s), 3,41 (1H, s), 3,13 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,05 (3H, s), 2,99 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,93 (3H, s), 2,56 (1H, d, J = 5,5 Hz), 2,34 (2H, m), 0,75-2,15 (68H, m), 1,66 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,32 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,75 (3H, d, J = 6,5 Hz)
4	8,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (5H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,53 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,62 (1H, d, J = 2,5 Hz), 5,41 (3H, m), 5,26 (1H, m), 5,11 (2H, s), 5,11 (1H, m), 4,91 (2H, m), 4,86 (2H, m), 4,69 (2H, m), 4,52 (1H, m), 4,22 (1H, m), 3,97 (1H, m), 3,45 (1H, s), 3,20-3,41 (2H, m), 3,12 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,93 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,88 (3H, s), 2,70 (1H, s), 2,35 (2H, m), 0,75-21,15 (63H, m), 1,66 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,32 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,75 (3H, d, J = 6,5 Hz)

ES 2 557 477 T3

Ej	Datos RMN
5	9,24 (0,5H, d, J = 9,0 Hz), 8,89 (0,5H, d, J = 9,0 Hz), 8,33 (0,5H, d, J = 9,0 Hz), 7,55 (0,5H, d, J = 9,0 Hz), 7,06-7,42 (5H, m), 7,17 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,05 (0,5H, d, J = 9,0 Hz), 6,98 (0,5H, d, J = 9,0 Hz), 6,87 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,42 (0,5H, s), 6,14 (0,5H, s), 5,67 (1H, s), 5,29-5,49 (3H, m), 5,06 (1H, m), 4,89 (3H, m), 4,71 (1H, m), 4,57 (1H, m), 4,28 (2H, m), 3,48-3,81 (3H, m), 3,36 (1,5H, s), 3,33 (1,5H, s), 3,23 (1,5H, s), 3,20 (1,5H, s), 3,13 (3H, s), 3,08 (3H, s), 2,98 (1,5H, s), 2,96 (1,5H, s), 2,94 (1,5H, s), 2,90 (1,5H, s), 2,75 (1,5H, s), 2,69 (1,5H, s), 2,62 (0,5H, d, J = 5,5 Hz), 2,52 (0,5H, d, J = 5,5 Hz), 2,36 (2H, m), 0,60-2,10 (61H, m)
6	8,20 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,70 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3 Hz), 5,6-5,4 (2H, m), 5,35-5,25 (2H, m), 5,12 (1H, dd, J = 10 y 4 Hz), 5,0-4,75 (5H, m), 4,75-4,65 (2H, m), 4,65-4,55 (2H, m), 4,31-4,10 (3H, m), 3,72 (1H, s a), 3,17 (3H, s), 3,12 (6H, s), 3,08 (3H, s), 3,05 (3H, s), 2,93 (6H, s), 2,89 (3H, s), 2,85 (3H, s), 2,55 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,4-2,3 (2H, m), 2,2-1,9 (4H, m), 1,9-1,1 (10H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,35 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6 Hz), 1,0-0,8 (30H, m), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz) (para un confórmero principal)
7	7,75 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,55 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9 Hz), 6,80-6,70 (5H, m), 6,86 (1H, d, J = 8 Hz), 6,62 (1H, d, J = 9 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3 Hz), 5,6-5,4 (3H, m), 5,30-5,25 (2H, m), 5,31 (1H, dd, J = 12 y 4 Hz), 5,12 (1H, dd, J = 10 y 4 Hz); 5,0-4,8 (4H, m), 4,75-4,65 (2H, m), 4,53 (1H, m), 4,23 (1H, m), 4,21 (1H, m), 3,88 (1H, s a), 3,50-3,41 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,38 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,4-2,3 (2H, m), 2,2-1,9 (5H, m), 1,9-0,80 (51H, m), 1,62 (3H, d, 6 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6 Hz), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz) (para un confórmero principal)
8	8,98 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,58 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8 Hz), 6,72 (1H, d, J = 9 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3 Hz), 5,6-5,4 (3H, m), 5,31 (1H, dd, J = 12 y 4 Hz), 5,12 (1H, dd, J = 10 y 4 Hz), 5,0-4,8 (4H, m), 4,75-4,55 (3H, m), 4,45-4,40 (1H, m), 4,38-4,25 (2H, m), 4,25-4,05 (1H, m), 3,73 (1H, s a), 3,39 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,14 (3H, s), 3,06 (3H, s), 2,90 (6H, s), 2,85 (3H, s), 2,51 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,4-2,3 (2H, m), 2,2-1,9 (5H, m), 1,9-1,1 (11H, m), 1,64 (3H, d, J = 6 Hz), 1,36 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,31 (3H, d, J = 6 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,10-0,70 (34H, m), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz) (para un confórmero principal)
9	9,10 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,60 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8 Hz), 6,62 (1H, d, J = 9 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3 Hz), 5,6-5,4 (2H, m), 5,4-5,2 (2H, m), 5,10-5,0 (2H, m), 5,0-4,60 (5H, m), 4,65-4,55 (1H, m), 4,31-4,10 (2H, m), 4,05-3,98 (1H, m), 3,85-3,50 (2H, m), 3,72 (1H, s a), 3,38 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,05 (6H, s), 2,90 (3H, s), 2,54 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,4-2,3 (2H, m), 2,2-1,9 (4H, m), 1,9-1,1 (10H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,97 (3H, d, J = 7 Hz), 0,90 (3H, d, J = 6 Hz), 1,0-0,8 (30H, m), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz) (para un confórmero principal)
10	8,45 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,78 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8 Hz), 6,62 (1H, d, J = 9 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3 Hz), 5,6-5,4 (3H, m), 5,31 (1H, dd, J = 12 y 4 Hz), 5,12 (1H, dd, J = 10 y 4 Hz), 5,0-4,8 (4H, m), 4,75-4,65 (2H, m), 4,53 (1H, m), 4,27 (1H, m), 4,21 (1H, m), 3,88 (1H, s a), 3,75-3,70 (1H, m), 3,65-3,60 (1H, m), 3,37(3H, s), 3,14 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,51 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,4-2,3 (2H, m), 2,2-1,9 (5H, m), 1,9-1,1 (11H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,0-0,8 (34H, m), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz) (para un confórmero principal)
12	8,71 (1H, d, J = 9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 9 Hz), 6,97 (1H, d, J = 9 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8 Hz), 6,86 (1H, d, J = 7 Hz), 5,66 (1H, d, J = 3 Hz), 5,56-4,78 (11H, m), 4,32-4,15(3H, m), 3,69 (1H, s a), 3,28 (3H, s), 3,19(3H, s), 3,08(3H, s), 3,06 (6H, s), 2,99 (1H, d, J = 5 Hz), 2,91 (3H, s), 2,51 (1H, d a, J = 6 Hz), 2,45-2,25 (2H, m), 2,20-1,50 (11H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,48-1,16 (9H, m), 1,45 (3H, d, J = 6 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6 Hz), 1,05-0,80 (26H, m), 0,82 (3H, d, J = 6 Hz), 0,72 (3H, d, J = 7 Hz)
14	8,45 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,78 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8 Hz), 6,62 (1H, d, J = 9 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3 Hz), 5,6-5,4 (3H, m), 5,31 (1H, dd, J = 12 y 4 Hz), 5,12 (1H, dd, J = 10 y 4 Hz), 5,0-4,8 (4H, m), 4,75-4,65 (2H, m), 4,53 (1H, m), 4,27 (1H, m), 4,21 (1H, m), 3,88 (1H, s a), 3,13 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,01 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,51 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,4-2,3 (2H, m), 2,2-1,9 (5H, m), 1,9-1,1 (11H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6 Hz), 1,0-0,8 (34H, m), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz) (para un confórmero principal)
15	9,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,15-7,43 (5H, m), 7,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,42 (1H, s), 5,69 (1H, d, J = 2,5 Hz), 5,21-5,57 (4H, m), 5,08 (1H, m), 4,88 (4H, m), 4,72 (1H, m), 4,56 (1H, m), 4,27 (2H, m), 3,70 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,07 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,73 (3H, s), 2,52 (1H, d, J = 5,0 Hz), 2,36 (2H, m), 0,68-2,04 (62H, m)
16	9,10 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,60 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8 Hz), 6,62 (1H, d, J = 9 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3 Hz), 5,6-5,4 (2H, m), 5,35-5,25 (2H, m), 5,12 (1H, dd, J = 10 y 4 Hz), 5,0-4,8 (3H, m), 4,75-4,65 (2H, m), 4,73 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,31-4,10 (3H, m), 3,72 (1H, s a), 3,31 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,06 (6H, s), 3,02 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,19 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,4-2,3 (2H, m), 2,2-1,9 (4H, m), 1,9-1,1 (12H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,40 (3H, d, J = 6 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6 Hz), 1,0-0,8 (33H, m), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz) (para un confórmero principal)

ES 2 557 477 T3

Ej	Datos RMN
17	8,95 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,72 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9 Hz), 6,93 (1H, d, J = 9 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3 Hz), 5,6-5,35 (3H, m), 5,31 (1H, dd, J = 12 y 4 Hz), 5,12 (1H, dd, J = 10 y 4 Hz), 5,0-4,8 (4H, m), 4,75-4,65 (2H, m), 4,53 (1H, m), 4,25 (1H, m), 4,22 (1H, m), 3,88 (1H, s a), 3,15 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,03 (6H, s), 2,92(3H, s), 2,48 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,4-2,3 (2H, m), 2,2-0,8 (63H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,08 (3H, d, J = 6 Hz), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz)
18	9,10 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,60 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8 Hz), 6,62 (1H, d, J = 9 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3 Hz), 5,6-5,4 (2H, m), 5,35-5,25 (2H, m), 5,12 (1H, m), 4,9-4,8 (5H m), 4,65-4,52 (2H, m), 4,31-4,10 (3H, m), 4,0-3,8 (2H, m), 3,72 (1H, s a), 3,55 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,13 (6H s), 3,10 (3H, s), 3,05 (3H, s), 2,99 (3H, s), 2,51 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,4-2,3 (2H, m), 2,2-1,9 (4H, m), 1,9-1,1 (10H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,40 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,46 (9H, s), 1,13 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6 Hz), 1,0-0,8 (30H, m), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz) (para un confórmelo principal)
19	9,20 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,65 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,07-7,40 (5H,m), 7,14, 6,49 (1H, d a, J = 7,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,43 (1H, s), 5,66 (1H, d, J = 3,0 Hz), 5,30-5,50 (3H, m), 5,25 (1H, m), 5,10 (1H, m), 4,93 (2H, m), 4,84 (3H, m), 4,70 (1H, m), 4,54 (1H, m), 4,27 (1H, m), 4,27 (1H, m), 3,77 (1H, s), 3,21 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,03 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,65 (3H, s), 2,51 (1H, d, J = 5,0 Hz), 2,36 (2H, m), 0,75-2,15 (65H, m), 0,75 (3H, d, J = 6,5 Hz)
20	8,34 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,65 (1H, d, J = 3,0 Hz), 5,40-5,56 (3H, m), 5,31 (1H, m), 5,06 (3H, m), 4,87 (2H, m), 4,71 (2H, m), 4,52 (1H, m), 4,27 (1H, m), 3,96 (1H, s), 3,48 (1H, d, J = 5,0 Hz), 3,12 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,05 (3H, s), 2,99 (3H, s), 2,95 (3H, s), 2,93 (3H, s), 2,55 (1H, d), 2,34 (2H, m), 0,80-2,15 (67H, m), 1,66 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,32 (3H, d, J = 7,5 Hz), 0,80 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,74 (3H, d, J = 6,5 Hz)
21	8,45 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,78 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8 Hz), 6,62 (1H, d, J = 9 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3 Hz), 5,6-5,4 (3H, m), 5,31 (1H, dd, J = 12 y 4 Hz), 5,0-4,8 (5H, m), 4,75-4,65 (2H, m), 4,53 (1H, m), 4,27 (1H, m), 4,21 (1H, m), 3,88 (1H, s a), 3,13 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,01 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,51 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,4-2,3 (2H, m), 2,2-1,9 (5H, m), 1,9-1,1 (14H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,0-0,8 (40H, m), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz) (para un confórmelo principal)
22	8,06 (1H, d, J = 9 Hz), 7,75 (1H, d, J = 9 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7 Hz), 7,06 (1H, d, J = 9 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8 Hz), 5,53-5,41 (4H, m), 5,32-5,30 (1H, m), 5,18-5,12 (1H, m), 4,96-4,85 (3H, m), 4,72-4,68 (1H, m), 4,68-4,55 (2H, m), 4,22-4,12 (2H, m), 3,71 (1H, d a, J = 5 Hz), 3,38 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,25-2,93 (2H, m), 3,02 (3H, s), 3,00 (3H, s), 2,98 (3H, m), 2,45-2,26 (2H, m), 2,13-1,97 (4H, m), 1,86-1,62 (3H, m), 1,63 (3H, d a, J = 6 Hz), 1,57-1,0 (6H, m), 1,49 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,33 (3H, d, J = 7 Hz), 1,16 (3H, d, J = 7 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6 Hz), 1,11 (3H, d, J = 6 Hz), 1,00 (3H, d, J = 6 Hz), 0,99 (3H, d, J = 7 Hz), 0,93 (3H, d, J = 7 Hz), 0,91 (3H, d, J = 7 Hz), 0,87 (3H, d, J = 7 Hz), 0,85 (3H, d, J = 7 Hz), 0,84 (3H, d, J = 7 Hz), 0,79 (3H, d, J = 6 Hz), 0,78 (3H, d, J = 7 Hz), 0,77 (3H, d, J = 7 Hz)
23	8,58 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,78 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8 Hz), 6,62 (1H, d, J = 9 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3 Hz), 5,6-5,4 (3H, m), 5,31 (1H, dd, J = 12 y 4 Hz), 5,12 (1H, dd, J = 10 y 4 Hz), 5,0-4,8 (4H, m), 4,75-4,65 (2H, m), 4,53 (1H, m), 4,25 (1H, m), 4,22 (1H, m), 4,0-3,8 (1H, m), 3,83 (1H, s a), 3,75-3,70 (1H, m), 3,65-3,60 (1H, m), 3,14 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,03 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,51 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,4-2,3 (2H, m), 2,2-1,9 (5H, m), 1,9-1,1 (11H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,0-0,8 (42H, m), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz) (para un confórmelo principal)
24	9,00 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,72 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,95 (2H, d, J = 9 Hz), 6,62 (1H, d, J = 9 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3 Hz), 5,6-5,35 (3H, m), 5,31 (1H, dd, J = 12 y 4 Hz), 5,12 (1H, dd, J = 10 y 4 Hz), 5,0-4,8 (4H, m), 4,75-4,65 (2H, m), 4,53 (1H, m), 4,25 (1H, m), 4,22 (1H, m), 3,88 (1H, s a), 3,18 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,05 (6H, s), 2,91(3H, s), 2,51 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,4-2,3 (2H, m), 2,2-1,9 (5H, m), 1,9-1,1 (10H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,08 (3H, d, J = 6 Hz), 1,0-0,8 (35H, m), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz) (para un confórmelo principal)
25	9,38 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,52 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,97 (1H, d, J = 9 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8 Hz), 6,68 (1H, d, J = 9 Hz), 5,66 (1H, d, J = 3 Hz), 5,6-5,2 (4H, m), 5,04 (1H, m), 5,0-4,8 (5H, m), 4,71 (1H, m), 4,6-4,5 (2H, m), 4,3-4,2 (2H, m), 3,74 (1H, s a), 3,30 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,03 (3H, s), 2,89 (3H, s), 2,51 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,45-2,25 (2H, m), 2,2-1,9 (4H, m), 1,9-1,1 (10H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,41 (3H, d, J = 7 Hz), 1,33 (3H, d, J = 7 Hz), 1,19 (9H, s), 1,12 (3H, d, J = 7 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,04-0,85 (27H, m), 0,82 (3H, d, J = 6 Hz), 0,72 (3H, d, J = 7 Hz) (para un confórmelo principal)
26	8,85 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,75 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,98 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,88 (2H, s a), 5,64 (1H, s a), 5,55-4,49 (13H, m), 4,32-4,17 (2H, m), 3,72 (1H, s a), 3,30 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,08 (6H, s), 3,05 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,51 (1H, s a), 2,42-0,65 (69H, m)
27	8,42 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,85 (1H, d a, J = 8 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8 Hz), 6,76 (1H, d, J = 9 Hz), 6,76 (1H, d, J = 9 Hz), 5,65 (1H, d, J = 3 Hz), 5,54-5,10 (5H, m), 5,05-4,78 (4H, m), 4,75-4,60 (2H, m), 4,57-4,45 (1H, m), 4,32-4,28 (2H, m), 3,86 (1H, s a), 3,25-3,05 (2H, m), 3,14 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,00 (3H, s), 2,94 (3H, s), 2,51 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,43-2,23 (2H, m), 2,20-0,80 (56H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,42 (3H, d, J = 6 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6 Hz), 1,14 (3H, d, J = 7 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 0,76 (3H, d, J = 7 Hz)

ES 2 557 477 T3

Ej	Datos RMN
28	9,21 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,29 (5H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,80 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,66 (1H, d, J = 2,9 Hz), 5,29-5,53 (4H, m), 5,06 (1H, m), 4,81-4,98 (4H, m), 4,72 (1H, m), 4,57 (4H, m), 4,45 (1H, m), 4,24 (2H, m), 3,72 (1H, s), 2,90 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,07 (6H, s), 3,22 (3H, s), 3,23 (3H, s), 2,50 (1H, d, J = 3,0 Hz), 2,35 (2H, m), 0,75-2,10 (59H, m), 1,66 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,72 (3H, d, J = 7,0 Hz)
29	8,48 (1H, d, J = 9 Hz), 8,20 (1H, d, J = 9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 9 Hz), 7,37 (1H, d, J = 9 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8 Hz), 6,60 (1H, s a), 5,60-3,85 (14H, m), 3,8-3,6 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,00 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,55-1,90 (6H, m), 1,88-0,74 (58H, m), 1,37 (3H, d, J = 7 Hz), 1,30 (3H, d, J = 7 Hz), 1,07 (9H, s), 0,74 (3H, J = 7 Hz)
30	8,54 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,76 (1H, d, J = 9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8 Hz), 6,61 (1H, d, J = 9 Hz), 5,66 (1H, d, J = 3 Hz), 5,56-5,18 (4H, m), 5,15-5,05 (1H, m), 5,03-4,80 (4H, m), 4,76-4,64 (2H, m), 4,58-4,45 (1H, m), 4,30-4,15 (2H, m), 3,86 (1H, s a), 3,12 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,51 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,42-2,25 (2H, m), 2,20-0,85 (52H, m), 1,62 (3H, d, J = 6 Hz), 1,38 (3H, d, J = 8 Hz), 1,32 (3H, d, J = 7 Hz), 1,13 (3H, d, J = 7 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 0,80 (3H, d, J = 7 Hz), 0,73 (3H, d, J = 7 Hz)
31	7,85 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,48 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8 Hz), 6,62 (1H, d, J = 9 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3 Hz), 5,55-5,4 (3H, m), 5,31 (1H, dd, J = 12 y 4 Hz), 5,12 (1H, dd, J = 10 y 4 Hz), 5,0-4,8 (4H, m), 4,75-4,55 (3H, m), 4,27-4,10 (2H, m), 3,88 (1H, s a), 3,13 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,51 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,4-2,3 (2H, m), 2,2-1,9 (5H, m), 1,9-1,1 (10H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6 Hz), 1,0-0,8 (33H, m), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz)
32	9,10 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,60 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8 Hz), 6,62 (1H, d, J = 9 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3 Hz), 5,6-5,4 (2H, m), 5,35-5,25 (2H, m), 5,12 (1H, dd, J = 10 y 4 Hz), 5,0-4,8 (3H, m), 4,75-4,65 (2H, m), 4,73 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,31-4,10 (3H, m), 3,72 (1H, s a), 3,32 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,05 (6H, s), 3,03 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,51 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,4-2,3 (2H, m), 2,2-1,9 (4H, m), 1,9-1,1 (10H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,40 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6 Hz), 1,0-0,8 (30H, m) 0,74 (3H, d, J = 7 Hz) (para un confórmelo principal)
33	9,10 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,60 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8 Hz), 6,62 (1H, d, J = 9 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3 Hz), 5,6-5,4 (2H, m), 5,35-5,25 (2H, m), 5,12 (1H, dd, J = 10 y 4 Hz), 5,0-4,8 (3H, m), 4,75-4,65 (2H, m), 4,73 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,31-4,10 (3H, m), 3,72 (1H, s a), 3,60 (1H, m), 3,45 (1H, m), 3,29 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,06 (6H, s), 3,03 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,51 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,4-2,3 (2H, m), 2,2-1,9 (4H, m), 1,9-1,1 (10H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,40 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6 Hz), 1,0-0,8 (33H, m), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz) (para un confórmelo principal)
34	8,80 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,45-7,25 (5H, m), 7,60 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8 Hz), 6,62 (1H, d, J = 9 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3 Hz), 5,6-5,2 (4H, m), 5,12 (1H, dd, J = 10 y 4 Hz), 5,0-4,65 (5H, m), 4,58 (1H, m), 4,45 (1H, m), 4,31-4,10 (3H, m), 3,9-3,8 (2H, m), 3,55 (1H, s a), 3,32 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,05 (6H, s), 3,02 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,51 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,4-2,3 (2H, m), 2,2-1,9 (4H, m), 1,9-1,1 (10H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,40 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6 Hz), 1,0-0,8 (30H, m), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz) (para un confórmelo principal)
35	9,16 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,61 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,95 (1H, d a, J = 8 Hz), 6,85 (1H, d a, J = 8 Hz), 6,62 (1H, d a, J = 8 Hz), 5,64 (1H, d, J = 3 Hz), 5,52-4,44 (13H, m), 4,33-4,09 (2H, m), 3,74 (1H, s a), 3,32 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,07 (6H, s), 3,02 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,49 (1H, s a), 2,43-0,77 (57H, m), 1,68 (3H, d, J = 6 Hz), 1,62 (3H, d, J = 6 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6 Hz), 1,18 (9H, s), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz)
36	8,45 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,78 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8 Hz), 6,62 (1H, d, J = 9 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3 Hz), 5,6-5,4 (3H, m), 5,31 (1H, dd, J = 12 y 4 Hz), 5,12 (1H, dd, J = 10 y 4 Hz), 5,0-4,8 (4H, m), 4,75-4,65 (2H, m), 4,53 (1H, m), 4,27 (1H, m), 4,21 (1H, m), 3,88 (1H, s a), 3,13 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,01 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,51 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,4-2,3 (2H, m), 2,2-1,9 (5H, m), 1,9-1,1 (11H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6 Hz), 1,0-0,8 (34H, m), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz) (para un confórmelo principal)
37	7,83 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,55 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,32-7,20 (5H, m), 7,05 (1H, d, J = 9 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3 Hz), 5,6-5,4 (2H, m), 5,39-5,32 (2H, m), 5,15-5,05 (2H, m), 4,95-4,90 (1H, m), 4,83-4,7 (4H, m), 4,63 (1H, m), 4,37-4,32 (4H, m), 3,65 (1H, s a), 3,38 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,00 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,49 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,4-2,3 (2H, m), 2,2-1,8 (4H, m), 1,9-0,8 (46H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,08 (3H, d, J = 6 Hz), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz) (para un confórmelo principal)
38	9,18 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,99 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,85 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,70 (1H, d, J = 3,5 Hz), 5,27 (4H, m), 5,17 (1H, m), 4,94 (3H, m), 4,69 (3H, m), 4,54 (1H, m), 4,29 (2H, m), 3,71 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,46 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,89 (3H, s), 2,50 (1H, d, J = 5,0 Hz), 2,35 (2H, m), 0,80-2,20 (69H, m), 0,72 (3H, d, J = 7,0 Hz)

ES 2 557 477 T3

Ej	Datos RMN
39	7,72 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,45-7,40 (5H, m), 7,30 (1H, d, J = 9 Hz), 7,15 (1H, d, J = 9 Hz), 7,05 (1H, d, J = 9 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8 Hz), 6,70 (1H, d, J = 9 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3 Hz), 5,56-5,4 (2H, m), 5,39-5,32 (2H, m), 5,15-5,05 (2H, m), 5,11-5,10 (2H, m), 4,95-4,90 (2H, m), 4,9-4,5 (3H, m), 4,4-4,3 (2H, m), 4,19-4,15 (1H, m), 4,00-3,95 (2H, m), 3,55 (1H, s a), 3,36 (3H, s), 3,25 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,05 (3H, s), 2,94 (3H, s), 2,50 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,4-2,3 (2H, m), 2,2-1,8 (4H, m), 1,9-0,8 (53H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,50 (3H, d, J = 6 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,25 (3H, d, J = 7 Hz), 1,08 (3H, d, J = 6 Hz), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz) (para un confórmelo principal)
40	8,34 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,97 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,80 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,25-5,54 (5H, m), 4,95 (3H, m), 4,53-4,75 (4H, m), 4,14 (1H, m), 4,05 (1H, m), 3,92 (1H, m), 3,78 (1H, m), 3,59 (1H, m), 3,44 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,06 (6H, s), 2,70 (3H, s), 2,29 (3H, m), 0,75-2,15 (72H, m)
41	8,00 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,67 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 9 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 9 Hz), 5,72 (1H, d, J = 3 Hz), 5,6-5,4 (2H, m), 5,39-5,32 (2H, m), 5,25-5,15 (2H, m), 4,95-4,90 (1H, m), 4,85-4,75 (4H, m), 4,60 (1H, m), 4,32-4,30 (2H, m), 3,89 (1H, s a), 3,32 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,03 (6H, s), 3,00 (3H, s), 2,72 (3H, s), 2,50 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,4-2,3 (2H, m), 2,2-1,8 (4H, m), 1,9-0,8 (55H, m), 1,61 (3H, d, J = 6 Hz), 1,30 (3H, d, J = 6 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,02 (3H, d, J = 7 Hz), 1,01 (3H, d, J = 6 Hz), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz) (para un confórmelo principal)
42	7,82 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,6-7,5 (5H, m), 6,85 (1H, d, J = 9 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8 Hz), 6,62 (1H, d, J = 9 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3 Hz), 5,6-5,4 (2H, m), 5,39-5,32 (2H, m), 5,15-5,05 (2H, m), 5,11 (2H, m), 4,95-4,90 (1H, m), 4,9-4,7 (4H, m), 4,63 (1H, m), 4,37-4,32 (2H, m), 3,75-3,70 (2H, m), 3,88 (1H, s a), 3,36 (3H, s), 3,16 (6H, s), 3,06 (6H, s), 3,20 (3H, s), 3,19 (3H, s), 2,51 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,4-2,3 (2H, m), 2,2-1,8 (4H, m), 1,9-0,8 (52H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,08 (3H, d, J = 6 Hz), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz) (para un confórmelo principal)
43	8,15 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,95 (1H, d, J = 9 Hz), 7,85 (1H, d, J = 9 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8 Hz), 5,80 (1H, d, J = 3 Hz), 5,52-5,2 (4H, m), 5,1-4,85 (3H, m), 4,75-4,70 (2H, m), 4,65-4,51 (4H, m), 4,2-4,0 (4H, m), 3,55 (1H, s a), 3,13 (3H, s), 3,16 (6H, s), 3,06 (6H, s), 2,76 (3H, s), 2,4-2,2 (3H, m), 2,2-1,8 (4H, m), 1,9-0,8 (58H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,50 (3H, d, J = 6 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,25 (3H, d, J = 7 Hz), 1,08 (3H, d, J = 6 Hz), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz) (para un confórmelo principal)
44	8,62 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,70 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,50 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,15 (1H, d, J = 9 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8 Hz), 6,62 (1H, d, J = 9 Hz), 5,71 (1H, d, J = 3 Hz), 5,55-5,45 (2H, m), 5,39-5,30 (2H, m), 5,20-5,15 (2H, m), 5,08-4,80 (4H, m), 4,73-4,60 (1H, m), 4,62-4,52 (1H, m), 4,45-4,25 (2H, m), 3,50 (1H, s a), 3,25 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,01 (3H, s), 2,95 (3H, s), 2,93 (3H, s), 2,31 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,2-2,0 (2H, m), 2,0-1,75 (4H, m), 1,9-0,8 (55H, m), 1,55 (3H, d, J = 6 Hz), 1,35 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,08 (3H, d, J = 6 Hz) (para un confórmelo principal)
45	8,13 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,75 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,32 (1H, d, J = 9 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8 Hz), 5,81 (1H, d, J = 3 Hz), 5,55-5,45 (2H, m), 5,42-5,28 (2H, m), 5,10-5,05 (1H, m), 5,03-4,90 (2H, m), 4,80-4,70 (3H, m), 4,65-4,51 (2H, m), 4,30-4,21 (2H, m), 3,55 (1H, s a), 3,52 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,08 (6H, s), 2,75 (3H, s), 2,39-2,05 (3H, m), 2,0-1,75 (4H, m), 1,9-0,8 (55H, m), 1,57 (3H, d, J = 6 Hz), 1,35 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,23 (3H, d, J = 6 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,07 (3H, d, J = 7 Hz), 0,74 (3H, d, J = 6 Hz) (para un confórmelo principal)
46	8,50 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,75 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,35 (1H, d, J = 9 Hz), 7,35-7,25 (5H, m), 7,32 (1H, d, J = 8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 5,71 (1H, d, J = 3 Hz), 5,55-5,45 (2H, m), 5,39-5,30 (2H, m), 5,20-5,15 (2H, m), 5,08-4,80 (4H, m), 4,73-4,60 (1H, m), 4,62-4,52 (1H, m), 4,3-4,48 (2H, m), 4,4-4,25 (2H, m), 3,75-3,50 (2H, m), 3,65 (1H, s a), 3,25 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,05 (3H, s), 2,95 (3H, s), 2,31 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,2-2,0 (2H, m), 2,0-1,75 (4H, m), 1,9-0,8 (46H, m), 1,55 (3H, d, J = 6 Hz), 1,35 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 0,74 (3H, d, J = 6 Hz) (para un confórmelo principal)
52	8,16 (1H, d, J = 9 Hz), 7,88 (1H, d, J = 9 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8 Hz), 5,88 (1H, d, J = 11 Hz), 5,52-5,26 (5H, m), 5,04-4,91 (3H, m), 4,80 (1H, d, J = 15 Hz), 4,76-4,66 (2H, m), 4,57 (1H, m), 4,21 (1H, m), 4,00-3,88 (2H, m), 3,56 (1H, d a, J = 5 Hz), 3,48 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,13-3,05 (2H, m), 3,08 (3H, s), 3,05 (3H, s), 2,78 (3H, s), 2,38-2,26 (2H, m), 2,10-1,90 (4H, m), 1,86-1,56 (3H, m), 1,63 (3H, d a, J = 6 Hz), 1,54-1,0 (7H, m), 1,35 (3H, d, J = 7 Hz), 1,19 (3H, d, J = 7 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6 Hz), 1,09 (9H, s), 1,01 (3H, d, J = 6 Hz), 1,00 (3H, d, J = 6 Hz), 0,99 (3H, d, J = 7 Hz), 0,93 (3H, d, J = 7 Hz), 0,91 (3H, d, J = 7 Hz), 0,88 (3H, d, J = 7 Hz), 0,84 (3H, d, J = 7 Hz), 0,84 (3H, d, J = 7 Hz), 0,78 (3H, d, J = 6 Hz), 0,78 (3H, d, J = 7 Hz), 0,76 (3H, d, J = 7 Hz)
53	8,06 (1H, d, J = 9 Hz), 7,57 (1H, d, J = 9 Hz), 7,35-7,20 (5H, m), 6,98 (1H, d, J = 7 Hz), 6,92 (1H, d, J = 9 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8 Hz), 5,58 (1H, d, J = 11 Hz), 5,46-5,21 (5H, m), 5,05-4,87 (4H, m), 5,02-4,75 (2H, m), 4,67 (2H, m), 4,48-4,42 (1H, m), 4,22-4,15 (1H, m), 3,72 (1H, m), 3,45 (1H, m), 3,35-3,08 (2H, m), 3,12 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,24-2,95 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,99 (3H, s), 2,83 (3H, m), 2,81 (3H, s), 2,58-2,22 (4H, m), 2,15-1,82 (3H, m), 1,86-1,62 (6H, m), 1,61 (3H, d a, J = 6 Hz), 1,68-1,05 (7H, m), 1,31 (3H, d, J = 7 Hz), 1,16 (3H, d, J = 7 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6 Hz), 1,11 (3H, d, J = 6 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6 Hz), 0,99 (3H, d, J = 7 Hz), 0,93 (3H, d, J = 7 Hz), 0,91 (3H, d, J = 7 Hz), 0,87 (3H, d, J = 7 Hz), 0,85 (3H, d, J = 7 Hz), 0,84 (3H, d, J = 7 Hz), 0,79 (3H, d, J = 6 Hz), 0,78 (3H, d, J = 7 Hz), 0,77 (3H, d, J = 7 Hz)

ES 2 557 477 T3

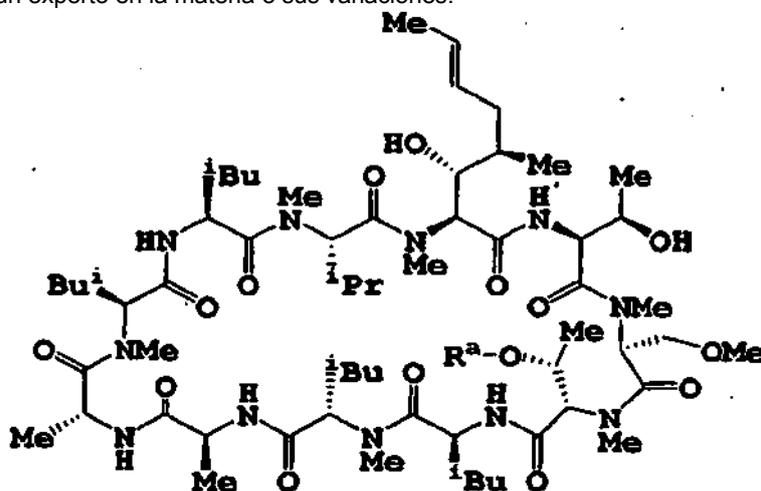
Ej	Datos RMN
55	8,15 (1H, d, J = 9 Hz), 8,07 (1H, d, J = 9 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7 Hz), 6,99 (1H, d, J = 9 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8 Hz), 5,88 (1H, d, J = 11 Hz), 5,54-5,75 (5H, m), 5,04-4,85 (3H, m), 4,80-4,50 (3H, m), 4,32-4,03 (6H, m), 3,46 (6H, s), 3,35-2,60 (6H, m), 3,15 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,04 (3H, s), 2,74 (3H, s), 2,42-2,22 (2H, m), 2,10-0,65 (58H, m), 1,68 (3H, d, J = 6 Hz), 1,63 (3H, d, J = 6 Hz), 1,18 (3H, d, J = 7 Hz)
56	8,12 (1H, d, J = 9 Hz), 7,95 (1H, d, J = 9 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7 Hz), 7,00 (1H, d, J = 9 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8 Hz), 5,88 (1H, d, J = 11 Hz), 5,52-5,21 (5H, m), 5,05-4,91 (3H, m), 4,77 (1H, d, J = 15 Hz), 4,76-4,68 (2H, m), 4,57 (1H, m), 4,48 (1H, m), 4,23-4,20 (2H, m), 3,97-3,88 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,21-2,97 (2H, m), 3,12 (3H, s), 3,11-2,98 (2H, m), 3,09 (3H, s), 2,78 (3H, s), 2,38-2,26 (2H, m), 2,17-1,92 (4H, m), 1,86-1,62 (3H, m), 1,63 (3H, d a, J = 6 Hz), 1,57-1,0 (11H, m), 1,33 (3H, d, J = 7 Hz), 1,21 (3H, d, J = 7 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6 Hz), 1,11 (3H, d, J = 6 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6 Hz), 1,00 (3H, d, J = 6 Hz), 0,99 (3H, d, J = 7 Hz), 0,93 (3H, d, J = 7 Hz), 0,91 (3H, d, J = 7 Hz), 0,87 (3H, d, J = 7 Hz), 0,85 (3H, d, J = 7 Hz), 0,84 (3H, d, J = 7 Hz), 0,79 (3H, d, J = 6 Hz), 0,78 (3H, d, J = 7 Hz), 0,77 (3H, d, J = 7 Hz)
57	8,12 (1H, d, J = 8 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 7,35-7,25 (4H, m), 7,20 (2H, d, J = 6 Hz), 7,10 (1H, d, J = 6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8 Hz), 6,86 (1H, d, J = 7 Hz), 5,86 (1H, d, J = 9 Hz), 5,54-5,25 (5H, m), 5,09-4,83 (3H, m), 4,79-4,65 (2H, m), 4,62-4,37 (3H, m), 4,32 (1H, d, J = 9 Hz), 4,28-4,17 (1H, m), 3,98-3,80 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,40-3,00 (3H, m), 3,38 (3H, s), 3,14 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,63 (3H, s), 2,38-2,75 (1H, m), 2,12-1,89 (4H, m), 1,85-0,70 (52H, m), 1,63 (3H, d, J = 6 Hz), 1,34 (3H, d, J = 7 Hz)
58	8,11 (1H, d, J = 9 Hz), 7,95 (1H, d, J = 9 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8 Hz), 5,88 (1H, d, J = 11 Hz), 5,51-5,25 (5H, m), 5,01-4,82 (3H, m), 4,72 (1H, d, J = 15 Hz), 4,68-4,61 (2H, m), 4,55 (1H, m), 4,21 (2H, m), 3,97-3,92 (1H, m), 3,68-3,53 (4H, m), 3,48-3,45 (4H, m), 3,48 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,21-2,97 (2H, m), 3,09 (3H, s), 3,07(3H, m), 2,81 (3H, s), 2,35-2,26 (2H, m), 2,19-1,95 (4H, m), 1,86-1,62 (3H, m), 1,59 (3H, d a, J = 6 Hz), 1,57-1,0 (8H, m), 1,33 (3H, d, J = 7 Hz), 1,18 (3H, d, J = 7 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6 Hz), 1,11 (3H, d, J = 6 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6 Hz), 1,00 (3H, d, J = 6 Hz), 0,99 (3H, d, J = 7 Hz), 0,93 (3H, d, J = 7 Hz), 0,91 (3H, d, J = 7 Hz), 0,87 (3H, d, J = 7 Hz), 0,85 (3H, d, J = 7 Hz), 0,84 (3H, d, J = 7 Hz), 0,79 (3H, d, J = 6 Hz), 0,78 (3H, d, J = 7 Hz), 0,77 (3H, d, J = 7 Hz)
59	8,14 (1H, d, J = 9 Hz), 7,82 (1H, d, J = 9 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7 Hz), 6,98 (1H, d, J = 9 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8 Hz), 5,82 (1H, d, J = 11 Hz), 5,55-5,15 (5H, m), 5,06-4,65 (6H, m), 4,64-4,50 (1H, m), 4,32-4,15 (2H, m), 4,07-3,96 (1H, m), 3,76-3,53 (2H, m), 3,46 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,20-3,05 (2H, m), 3,15 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,03 (3H, s), 2,76 (3H, s), 2,38-2,22 (2H, m), 2,08-0,80 (44H, m), 1,63 (3H, d, J = 6 Hz), 1,34 (3H, d, J = 7 Hz), 1,13 (9H, s), 1,00 (3H, d, J = 7 Hz), 0,84 (3H, d, J = 7 Hz), 0,79 (3H, d, J = 7 Hz)
60	9,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 9 Hz), 6,98 (1H, d, J = 6 Hz), 6,90 (1H, d, J = 9 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8 Hz), 5,83 (1H, d, J = 11 Hz), 5,55-5,26 (5H, m), 5,23-5,14 (1H, m), 5,08-4,49 (5H, m), 4,30-4,15 (2H, m), 4,05-3,94 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,30-3,03 (2H, m), 3,16 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,05 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,45-2,24 (2H, m), 2,10-0,75 (61H, m), 1,19 (3H, d, J = 7 Hz), 1,05 (3H, d, J = 7 Hz), 0,80 (3H, d, J = 7 Hz), 0,72 (3H, d, J = 7 Hz)
61	8,13 (1H, d, J = 8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8 Hz), 7,10 (1H, d, J = 6 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8 Hz), 6,88 (1H, d, J = 7 Hz), 5,87 (1H, d, J = 9 Hz), 5,55-5,26 (5H, m), 5,09-4,84 (3H, m), 4,78-4,64 (2H, m), 4,62-4,50 (1H, m), 4,28-4,16 (2H, m), 3,99-3,89 (1H, m), 3,47 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,27-2,98 (4H, m), 3,15 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,04 (3H, s), 2,74 (3H, s), 2,43-2,16 (2H, m), 2,12-1,88 (4H, m), 1,85-0,70 (54H, m), 1,64 (3H, d, J = 6 Hz), 1,36 (3H, d, J = 7 Hz), 1,18 (3H, d, J = 7 Hz)
62	8,13 (1H, d, J = 9 Hz), 8,05 (1H, d, J = 9 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7 Hz), 7,00 (1H, d, J = 9 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8 Hz), 5,90 (1H, d, J = 11 Hz), 5,53-5,28 (5H, m), 5,07-4,79 (4H, m), 4,77-4,66 (2H, m), 4,64-4,50 (2H, m), 4,21 (2H, d a, J = 11 Hz), 3,47 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,04 (3H, s), 2,82-2,75 (1H, m), 2,74 (3H, s), 2,39-2,26 (2H, m), 2,15-0,78 (57H, m), 1,63 (3H, d, J = 6 Hz), 1,18 (3H, d, J = 7 Hz), 1,14 (3H, d, J = 7 Hz), 0,78 (3H, d, J = 7 Hz), 0,76 (3H, d, J = 7 Hz)
63	9,33 (1H, d a, J = 9 Hz), 8,14, 7,98 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,52-7,15 (5H, m), 7,12 (1H, d, J = 7 Hz), 7,00 (1H, d, J = 9 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8 Hz), 6,42 (1H, s a), 5,57-5,17 (5H, m), 5,07-4,82 (4H, m), 4,78-4,50 (3H, m), 4,34-4,15 (2H, m), 4,08-3,97 (1H, m), 3,75 (1H, s a), 3,47, 3,42 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,22-2,93 (2H, m), 3,16 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,06 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,55-2,22 (3H, m), 2,17-0,80 (45H, m), 1,67 (3H, d, J = 6 Hz), 1,34 (3H, d, J = 7 Hz), 0,82 (3H, d, J = 7 Hz), 0,72 (3H, d, J = 7 Hz)
64	8,16 (1H, d, J = 9 Hz), 8,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7 Hz), 7,12 (1H, d, J = 9 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8 Hz), 5,87 (1H, d, H, J = 11 Hz), 5,54-5,27 (5H, m), 5,06-4,87 (4H, m), 4,77-4,68 (2H, m), 4,61-4,54 (1H, m), 4,32-4,14 (2H, m), 3,98-3,92 (1H, m), 3,77-3,70 (1H, m), 3,47 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,16-3,07 (2H, m), 3,09 (3H, s), 3,05 (3H, s), 2,75 (3H, s), 2,45-2,20 (3H, m), 2,10-0,75 (53H, m), 1,64 (3H, d, J = 6 Hz), 1,35 (3H, d, J = 7 Hz), 1,18 (3H, d, J = 7 Hz), 1,00 (3H, d, J = 7 Hz), 0,95 (3H, d, J = 7 Hz)
65	8,15 (1H, d, J = 9 Hz), 7,99 (1H, d, J = 9 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7 Hz), 7,00 (1H, d, J = 9 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8 Hz), 5,89 (1H, d, J = 11 Hz), 5,511-5,28 (5H, m), 5,03-4,85 (3H, m), 4,76-4,68 (3H, m), 4,61-4,51 (1H, m), 4,21 (1H, m), 3,97-3,85 (1H, m), 3,71 (1H, d a, J = 5 Hz), 3,48 (3H, s), 3,46 (3H, s), 3,18 (3H, s), 1,8-3,02 (2H, m), 3,09 (3H, s), 3,07 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,38-2,24 (H, m), 2,17-1,92 (4H, m), 1,86-1,62 (3H, m), 1,65 (3H, d a, J = 6 Hz), 1,57-1,0 (7H, m), 1,33 (3H, d, J = 7 Hz), 1,16 (3H, d, J = 7 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6 Hz), 1,05 (9H, s), 1,00 (3H, d, J = 6 Hz), 0,99 (3H, d, J = 7 Hz), 0,93 (3H, d, J = 7 Hz), 0,91 (3H, d, J = 7 Hz), 0,87 (3H, d, J = 7 Hz), 0,85 (3H, d, J = 7 Hz), 0,84 (3H, d, J = 7 Hz), 0,79 (3H, d, J = 6 Hz), 0,78 (3H, d, J = 7 Hz), 0,77 (3H, d, J = 7 Hz)

ES 2 557 477 T3

Ej	Datos RMN
66	8,15 (1H, d, J = 9 Hz), 8,08 (1H, d, J = 9 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7 Hz), 6,98 (1H, d, J = 9 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8 Hz), 5,87 (1H, d, J = 11 Hz), 5,54-5,25 (5H, m), 5,04-4,84 (3H, m), 4,75-4,65 (2H, m), 4,60-4,50 (1H, m), 4,32-4,15 (2H, m), 4,03-3,88 (2H, m), 3,46 (6H, s), 3,45-2,85 (6H, m), 3,16 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,04 (3H, s), 2,75 (3H, s), 2,40-2,24 (2H, m), 2,08-1,86 (4H, m), 1,82-0,73 (48H, m), 1,65 (3H, d, J = 6 Hz), 1,61 (3H, d, J = 6 Hz), 1,33 (3H, d, J = 7 Hz), 1,17 (3H, d, J = 7 Hz)
67	8,13 (1H, d, J = 9 Hz), 7,90 (1H, d, J = 9 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7 Hz), 7,00 (1H, d, J = 9 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8 Hz), 5,88 (1H, d, J = 11 Hz), 5,60-5,22 (5H, m), 5,08-4,50 (7H, m), 4,30-4,15 (1H, m), 4,00-3,89 (1H, m), 3,78-3,68 (1H, m), 3,65-3,53 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,34-2,20 (4H, m), 3,17 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,06 (3H, s), 2,80 (3H, s), 2,42-2,22 (2H, m), 2,12-0,62 (59H, m), 1,64 (3H, d, J = 7 Hz), 1,35 (3H, d, J = 7 Hz)
68	8,16 (1H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 9 Hz), 7,09 (1H, d, J = 7 Hz), 7,00 (1H, d, J = 9 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8 Hz), 5,89 (1H, d, J = 11 Hz), 5,51-5,25 (5H, m), 5,05-4,89 (3H, m), 4,77 (1H, d, J = 15 Hz), 4,75-4,65 (2H, m), 4,59 (1H, m), 4,31-4,15 (3H, m), 3,97-3,89 (2H, m), 3,75-3,69 (2H, m), 3,68 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,32-2,97 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,07 (3H, m), 3,05 (3H, s), 2,81 (3H, s), 2,38-1,92 (6H, m), 1,86-1,65 (3H, m), 1,62 (3H, d a, J = 6 Hz), 1,59-1,03 (6H, m), 1,33 (3H, d, J = 7 Hz), 1,16 (3H, d, J = 7 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6 Hz), 1,11 (3H, d, J = 6 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6 Hz), 1,00 (3H, d, J = 6 Hz), 0,99 (3H, d, J = 7 Hz), 0,94 (3H, d, J = 7 Hz), 0,92 (3H, d, J = 7 Hz), 0,89 (3H, d, J = 7 Hz), 0,86 (3H, d, J = 7 Hz), 0,83 (3H, d, J = 7 Hz), 0,79 (3H, d, J = 6 Hz), 0,78 (3H, d, J = 7 Hz), 0,77 (3H, d, J = 7 Hz)
69	8,16 (1H, d, J = 9 Hz), 7,95 (1H, d, J = 9 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7 Hz), 7,00 (1H, d, J = 9 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8 Hz), 5,88 (1H, d, J = 11 Hz), 5,51-5,25 (5H, m), 5,05-4,87 (3H, m), 4,77 (1H, d, J = 15 Hz), 4,76-4,55 (2H, m), 4,57 (1H, m), 4,21 (1H, m), 3,97-3,88 (1H, m), 3,71 (1H, d a, J = 5 Hz), 3,70 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,21-2,97 (2H, m), 3,15 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,05 (3H, m), 2,81 (3H, s), 2,38-2,26 (2H, m), 2,17-1,92 (4H, m), 1,86-1,62 (3H, m), 1,63 (3H, d a, J = 6 Hz), 1,57-1,0 (7H, m), 1,33 (3H, d, J = 7 Hz), 1,16 (3H, d, J = 7 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6 Hz), 1,11 (3H, d, J = 6 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6 Hz), 1,00 (3H, d, J = 6 Hz), 0,99 (3H, d, J = 7 Hz), 0,93 (3H, d, J = 7 Hz), 0,91 (3H, d, J = 7 Hz), 0,87 (3H, d, J = 7 Hz), 0,85 (3H, d, J = 7 Hz), 0,84 (3H, d, J = 7 Hz), 0,79 (3H, d, J = 6 Hz), 0,78 (3H, d, J = 7 Hz), 0,77 (3H, d, J = 7 Hz)
70	8,12 (1H, d, J = 9 Hz), 7,93 (1H, d, J = 9 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8 Hz), 5,88 (1H, d, J = 11 Hz), 5,51-5,27 (5H, m), 5,05-4,87 (3H, m), 4,77 (1H, d, J = 15 Hz), 4,76-4,65 (2H, m), 4,61-4,51 (1H, m), 4,25-4,18 (1H, m), 3,97-3,88 (1H, m), 3,71 (1H, d a, J = 5 Hz), 3,70 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,21-2,97 (2H, m), 3,07 (3H, s), 3,03 (3H, s), 2,95-2,92 (6H, m), 2,81 (3H, s), 2,38-2,26 (2H, m), 2,17-1,92 (4H, m), 1,86-1,62 (3H, m), 1,62 (3H, d a, J = 6 Hz), 1,57-1,0 (7H, m), 1,32 (3H, d, J = 7 Hz), 1,16 (3H, d, J = 7 Hz), 1,11 (3H, d, J = 6 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6 Hz), 1,00 (3H, d, J = 6 Hz), 0,99 (3H, d, J = 7 Hz), 0,93 (3H, d, J = 7 Hz), 0,91 (3H, d, J = 7 Hz), 0,87 (3H, d, J = 7 Hz), 0,85 (3H, d, J = 7 Hz), 0,84 (3H, d, J = 7 Hz), 0,79 (3H, d, J = 6 Hz), 0,78 (3H, d, J = 7 Hz), 0,77 (3H, d, J = 7 Hz)
74	9,15 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,78 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8 Hz), 6,72 (1H, d, J = 9 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3 Hz), 5,6-5,4 (2H, m), 5,39-5,32 (2H, m), 5,15 (1H, dd, J = 10 y 4 Hz), 5,07 (1H, dd, J = 10 y 4 Hz), 4,95-4,90 (1H, m), 5,05-4,75 (3H, m), 4,73 (1H, m), 4,57 (1H, m), 4,32 (1H, m), 4,22 (1H, m), 3,88 (1H, s a), 3,17 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,04 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,76 (3H, s), 2,51 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,4-2,3 (2H, m), 2,2-1,8 (4H, m), 1,9-0,8 (46H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,08 (3H, d, J = 6 Hz), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz) (para un confórmelo principal)
77	8,93 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,66 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,99 (1H, d, J = 9 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8 Hz), 6,76 (1H, d, J = 9 Hz), 5,66 (1H, d, J = 3 Hz), 5,50-5,28 (4H, m), 5,13 (1H, dd, J = 10 y 4 Hz), 5,09-4,84 (5H, m), 4,70 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,28-4,20 (3H, m), 3,68 (1H, s a), 3,21-3,16 (6H, s), 3,11-3,00 (10H, m), 2,96-2,89 (7H, m), 2,79 (3H, s), 2,50 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,45-2,31 (2H, m), 2,2-1,9 (4H, m), 1,9-1,1 (10H, m), 1,65 (3H, d, J = 6 Hz), 1,40 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6 Hz), 1,0-0,8 (30H, m), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz)
78	8,93 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,66 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,98 (1H, d, J = 9 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8 Hz), 6,76 (1H, d, J = 9 Hz), 5,66 (1H, d, J = 3 Hz), 5,50-5,28 (4H, m), 5,13 (1H, dd, J = 10 y 4 Hz), 5,09-4,83 (5H, m), 4,71 (1H, m), 4,54 (1H, m), 4,28-4,20 (3H, m), 3,71 (1H, s a), 3,18-3,16 (6H, s), 3,07-3,01 (9H, m), 2,91-2,89 (6H, m), 2,79 (3H, s), 2,50 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,45-2,31 (2H, m), 2,2-1,9 (4H, m), 1,9-1,1 (10H, m), 1,66 (3H, d, J = 6 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6 Hz), 1,0-0,8 (30H, m), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz)
79	8,54 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,71 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,97 (1H, d, J = 9 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8 Hz), 6,72 (1H, d, J = 9 Hz), 5,66 (1H, d, J = 3 Hz), 5,50-5,28 (4H, m), 5,09-4,84 (6H, m), 4,71 (1H, m), 4,59-4,42 (2H, m), 4,28-4,20 (3H, m), 3,65 (1H, s a), 3,16-3,14 (5H, s), 3,12-3,05 (12H, m), 2,95-2,90 (3H, m), 2,61 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,45-2,31 (2H, m), 2,2-1,9 (4H, m), 1,9-1,1 (10H, m), 1,65 (3H, d, J = 6 Hz), 1,40 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,25-1,21 (3H, m), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6 Hz), 1,0-0,8 (30H, m), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz)

Ej	Datos RMN
80	8,50 (1H, d a, J = 9 Hz), 7,69 (1H, d a, J = 9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8 Hz), 6,61 (1H, d, J = 9 Hz), 5,65 (1H, d, J = 3 Hz), 5,50-4,80 (13H, m), 5,13 (1H, dd, J = 10 y 4 Hz), 4,70 (1H, m), 4,53 (1H, m), 9,28-4,20 (3H, m), 3,71 (1H, s a), 3,22-3,04 (17H, s), 2,99-2,89 (8H, m), 2,50 (1H, d a, J = 5 Hz), 2,45-2,31 (2H, m), 2,2-1,9 (4H, m), 1,9-1,1 (10H, m), 1,65 (3H, d, J = 6 Hz), 1,40 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6 Hz), 1,0-0,8 (30H, m), 0,74 (3H, d, J = 7 Hz)
81	9,24 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,57 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,68 (1H, d, J = 3,2 Hz), 5,36-5,26 (2H, m), 5,08-5,00 (1H, m), 5,00-4,75 (5H, m), 4,74-4,65 (1H, m), 4,58-4,48 (1H, m), 4,28-4,19 (2H, m), 4,19-4,14 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,04 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,49 (1H, d, J = 4,8 Hz), 2,45-1,50 (18H, m), 1,50-1,00 (4H, m), 1,41 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,32 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,11 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,08 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,02-0,83 (30H, m), 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz) (para un isómero principal)
82	9,38 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,51 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,86 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,69 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3,4 Hz), 5,34-5,26 (1H, m), 5,08-5,00 (1H, m), 5,00-4,75 (5H, m), 4,74-4,66 (1H, m), 4,60-4,50 (2H, m), 4,29-4,19 (2H, m), 3,75-3,70 (1H, s a), 3,31 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,03 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,49 (1H, d, J = 4,8 Hz), 2,45-1,90 (6H, m), 1,90-1,04 (12H, m), 1,41 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,32 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,18 (9H, s), 1,11 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,08 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,08 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,04-0,84 (32H, m), 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz) (para un isómero principal)
83	8,97 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,65 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,68 (1H, d, J = 3,4 Hz), 5,36-4,48 (12H, m), 4,26-4,16 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,06 (9H, s), 2,92 (3H, s), 2,50-1,50 (16H, m), 1,50-1,03 (9H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,32 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,02-0,72 (30H, m), 0,81 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,72 (3H, d, J = 6,8 Hz) (para un isómero principal)

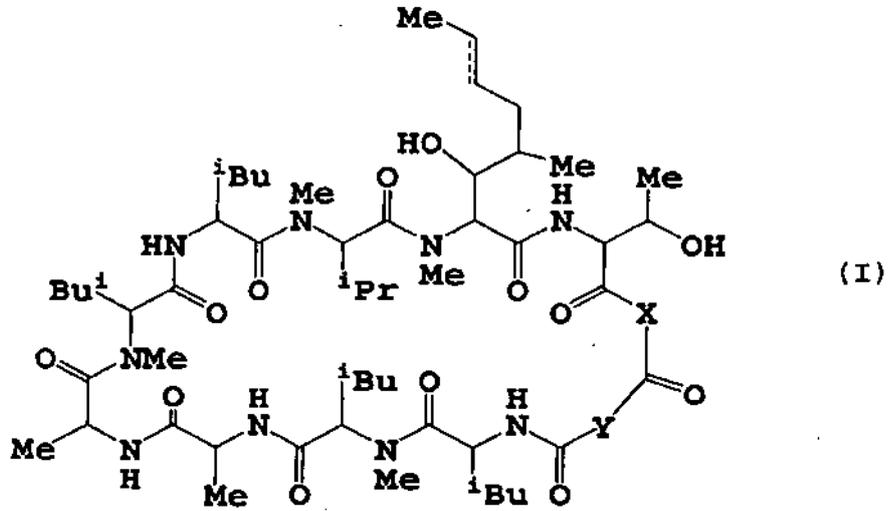
La estructura de compuestos se muestra en la siguiente Tabla 44. Estos compuestos pueden prepararse fácilmente mediante los métodos de preparación anteriores, métodos descritos en Ejemplos o Preparaciones, o métodos que son bien conocidos para un experto en la materia o sus variaciones.



Ej.	R ^a
A1*	H
A2*	^t Bu
*) ejemplo de referencia	

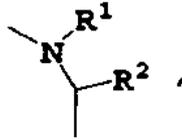
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto péptido cíclico de la siguiente fórmula general (I):



5 donde

X es



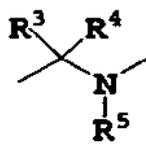
10

en el que

R¹ es alquilo C₁₋₆;
R² es alquilo C₁₋₆;

15

Y es



20

en el que

R³ es alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;
R⁴ es hidrógeno;
and
R⁵ es alquilo C₁₋₆;

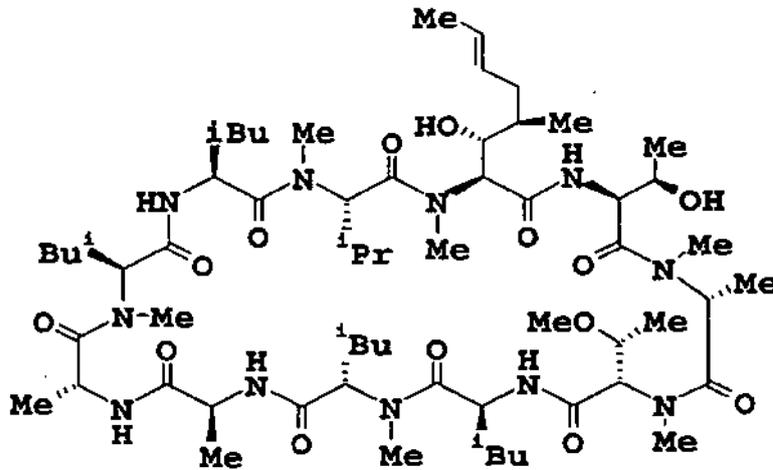
25

y
el resto es un doble enlace;

30

o una sal del mismo.

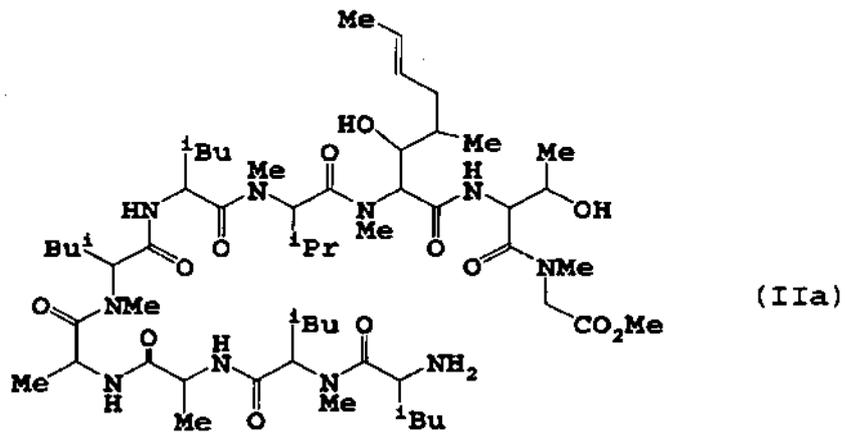
2. Un compuesto descrito a continuación de acuerdo con la reivindicación 1,



o una sal del mismo.

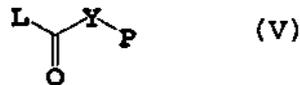
5 3. Un proceso para preparar un compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo, que comprende,

i) someter al compuesto (IIa) de la fórmula:



10

o una sal del mismo, a una reacción con un compuesto (V) de la fórmula:

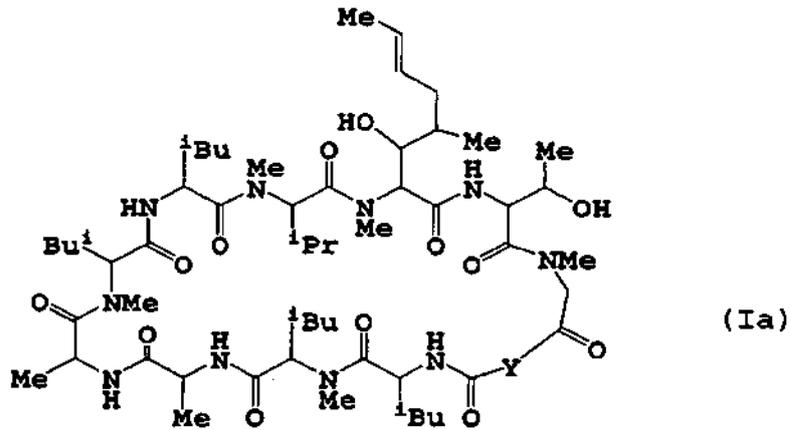


15

donde Y es como se define en la reivindicación 1,
P es un grupo protector de amino, y
L es un grupo saliente,

20

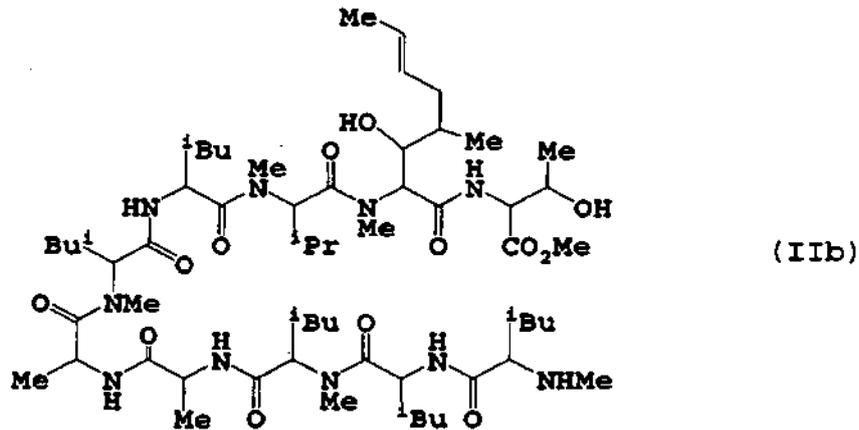
o una sal del mismo, y continuamente a la reacción de desprotección del grupo protector de amino, y además continuamente a la reacción de ciclación, para dar un compuesto (Ia) de la fórmula:



donde Y es como se define en la reivindicación,
o una sal del mismo, o

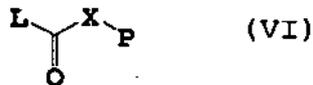
5

ii) someter al compuesto (IIb) de la fórmula:



10

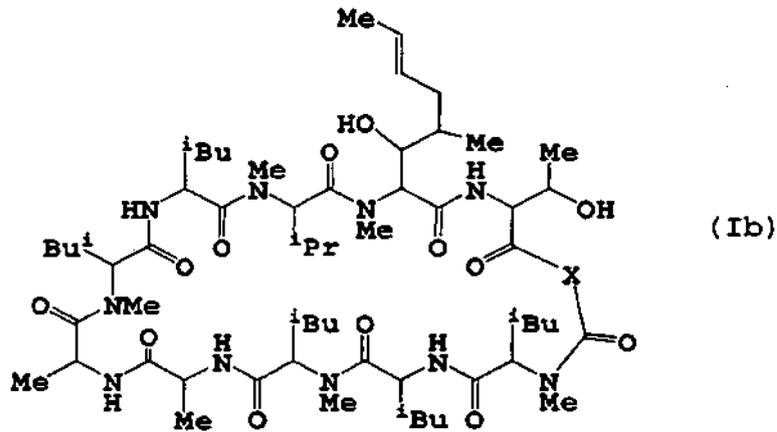
o una sal del mismo, a una reacción con un compuesto (VI) de la fórmula:



15

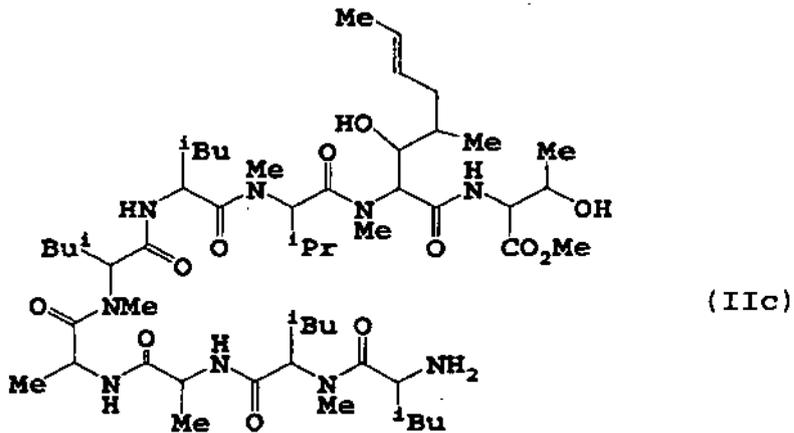
donde X es como se define en la reivindicación 1, y
L y P son cada uno como se ha definido anteriormente,

o una sal del mismo, y continuamente a la reacción de desprotección del grupo protector de amino, y además continuamente a la reacción de ciclación, para dar un compuesto (Ib) de la fórmula:

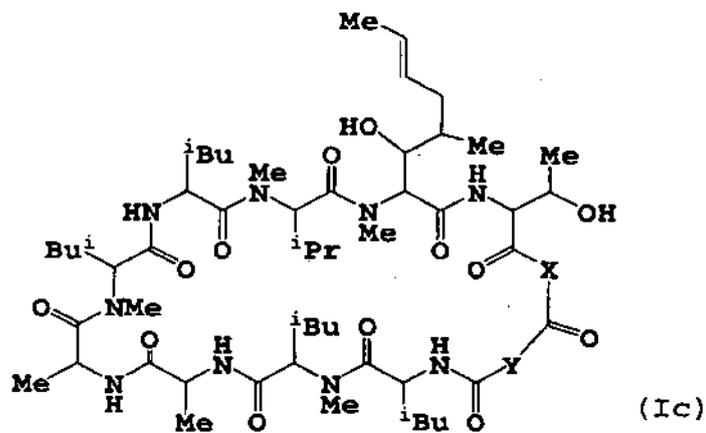


donde X es como se define en la reivindicación 1 o una sal del mismo, o

5 iii) someter al compuesto (IIc) de la fórmula:

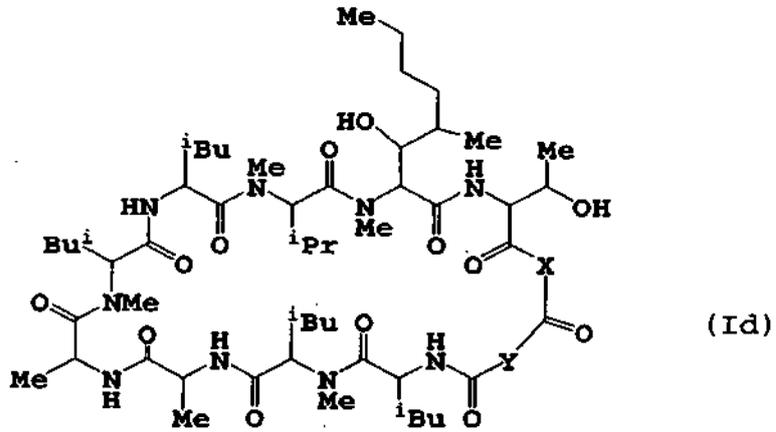


10 o una sal del mismo, a una reacción con el compuesto (V) anterior o una sal del mismo, y continuamente a la reacción de desprotección del grupo protector de amino, y además continuamente a los ciclos de reacción con el compuesto (VI) anterior o una sal del mismo, reacción de desprotección y reacción de ciclación, para dar un compuesto (Ic) de la fórmula:



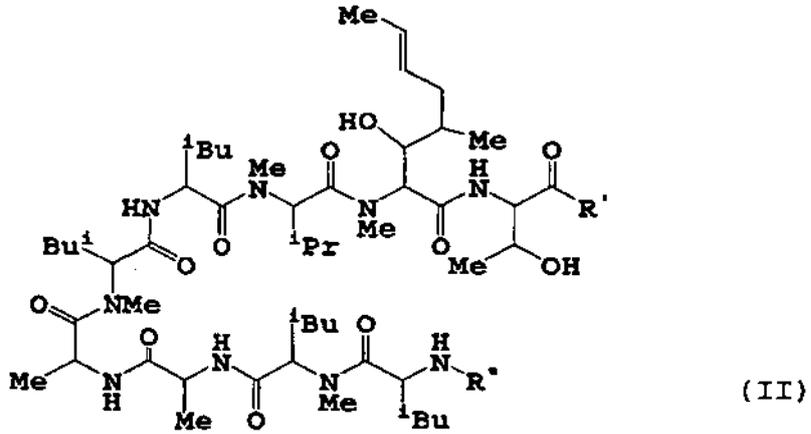
15 donde X e Y son cada uno como se define en la reivindicación 1, o una sal del mismo, o

iv) someter al compuesto (Ic) anterior o una sal del mismo, a una reacción de hidrogenación, para dar un compuesto (Id) de la fórmula:



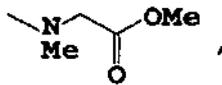
donde X e Y son cada una como se define en la reivindicación 1, o una sal del mismo.

5 4. Un proceso para preparar un compuesto (II) de la fórmula:

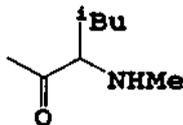


donde

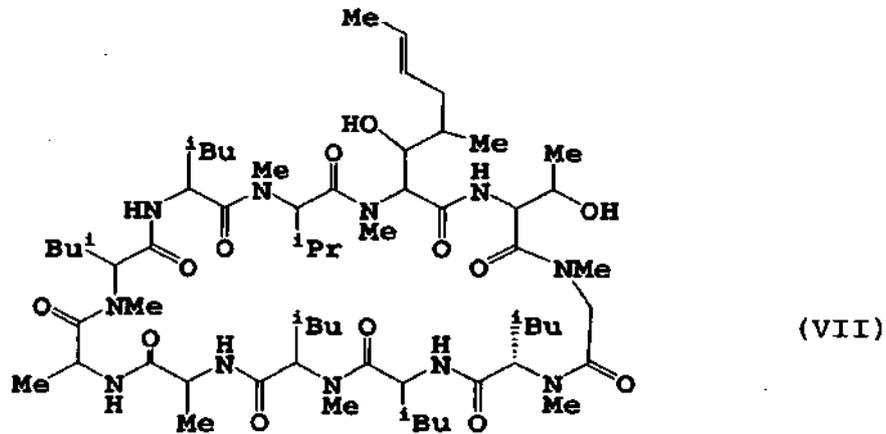
10 R' es metoxi o



15 y R'' es hidrógeno o



20 o una sal del mismo, que somete a un compuesto (VII) de la fórmula:



o una sal del mismo, a una reacción de transposición, y continuamente a la reacción de protección de amino, y después a la reacción de hidrólisis y el siguiente continuamente a la reacción con un compuesto (X) de la fórmula:

5



donde R' es como se ha definido anteriormente o una sal del mismo, y además continuamente a la reacción de desprotección del grupo protector de amino y por último al método de degradación de Edman 2 o 3 veces.

10

5. Una composición farmacéutica que comprende, como un principio activo, un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en mezcla con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15

6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento.