

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 766**

51 Int. Cl.:

**C07K 5/02** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

**C07D 207/12** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.09.2013 PCT/KR2013/008371**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014 WO14046441**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2013 E 13839929 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2889287**

54 Título: **Derivado de dolastatina-10, procedimiento de producción del mismo y composición de fármaco anticanceroso que contiene el mismo**

30 Prioridad:

**20.09.2012 KR 20120104710**

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

**09.03.2017**

73 Titular/es:

**CELLTRION, INC. (100.0%)  
Songdo-dong, 23 Academy-ro  
Yeonsu-gu, Incheon 406-840, KR**

72 Inventor/es:

**PARK, YOUNG JUN;  
JEONG, JIN-KYO;  
CHOI, YOUNG MI;  
LEE, MIN SEOB;  
CHOI, JOON HUN;  
CHO, EUN JOO;  
SONG, HYUNNAM;  
PARK, SUNG JUN;  
LEE, JONG-HYOUP y  
HONG, SEUNG SUH**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 604 766 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**

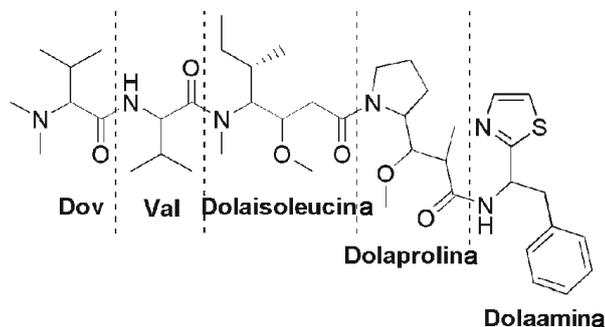
Derivado de dolastatina-10, procedimiento de producción del mismo y composición de fármaco anticanceroso que contiene el mismo.

**Campo técnico**

La presente invención se refiere a un derivado de dolastatina-10 con excelente actividad anticancerosa, a un procedimiento para prepararlo, y a una composición de fármaco anticanceroso que lo contiene como principio activo.

**Técnica anterior**

La dolastatina-10 se aisló de la liebre marina del Océano Índico *Dolabella auricularia* en 1987 y se identificó que tiene la siguiente estructura química [J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 6883-6885]. La dolastatina-10 muestra actividad fisiológica como agente contra los microtúbulos similar a taxano y alcaloide de la vinca, pero es un péptido estructuralmente diferente [Chem. Ind., 1999, 51-55; Curr. Pharm. Des., 1999, 5, 139-162].



Dolastatina 10

Diferente en estructura con respecto al taxano y alcaloide de la vinca, así como también se ha demostrado que tiene actividad inhibitora frente a diversos tumores humanos en experimentos con modelos de animales e in vitro en ensayos preclínicos, se esperaba que la dolastatina-10 no mostrase los efectos secundarios encontrados en taxano y alcaloide de la vinca, tal como mielotoxicidad. A pesar de la diferencia estructural, sin embargo, se encontró que la dolastatina-10 tiene mielotoxicidad, neurotoxicidad, y otros efectos secundarios, tales como el taxano y el alcaloide de la vinca, en estudios clínicos [Clin. Cancer Res., 2000, 6, 1293-1301; Drugs of the Future, 1999, 24(4), 404-409].

Se sintetizó una variedad de derivados de dolastatina-10, realizándose la derivatización en los cinco restos Dov (dolavalina), Val (valina), dolaisoleucina, dolaprolina, y dolaamina. De ellos, los restos de dolaprolina y dolaamina se han estudiado intensamente mientras que se describieron derivados de dolastatina-10 en el documento WO 2003/008378, en el que el metoxi del resto de dolaprolina se sustituyó por tiometoxi, y en la patente US nº 5.599.902, en la que se modificó el resto de dolaamina. Mientras tanto, el documento EP 0 260 858 describe un derivado en el que la dimetilvalina del resto de Dov se sustituye por monometilvalina.

**Descripción**

**Problema técnico**

Conduciendo a la presente invención, la investigación exhaustiva y a conciencia de un derivado de dolastatina-10 con citotoxicidad más potente frente a células cancerosas dio como resultado el hallazgo de que el derivado de dolastatina-10, representado por la siguiente fórmula química I, en la que se modifica el anillo de pirrolidina del resto de dolaprolina, muestra excelente actividad anticancerosa.

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar un derivado de dolastatina-10 de fórmula química I con excelente actividad anticancerosa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento para producir un derivado de dolastatina-10 de fórmula química I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

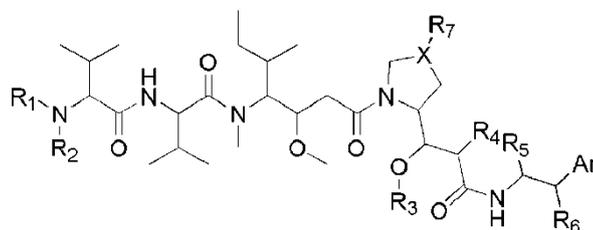
Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar una composición de fármaco anticanceroso que contiene un derivado de dolastatina-10 de fórmula química I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

## Solución técnica

Según un aspecto de la misma, la presente invención se refiere a un derivado de dolastatina-10 de fórmula química I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5

[fórmula química I]



10 en la que

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

15

R<sub>6</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, oxo (=O), o hidroxiiimino (=N-OH),

Ar es arilo,

X es un átomo de carbono, de oxígeno o de azufre, y

20

R<sub>7</sub> es hidroxilo, amino, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, u oxo (=O) cuando X es un átomo de carbono, y está ausente cuando X es un átomo de oxígeno o de azufre.

25

El término "alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>", como se usa en la presente memoria, está destinado a englobar hidrocarburos lineales o ramificados de 1 a 4 átomos de carbono, incluyendo, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, y t-butilo.

30

Como se usa en la presente memoria, el término "arilo" está destinado a englobar todos los grupos aromáticos, grupos heteroaromáticos, y derivados parcialmente reducidos de los mismos. La expresión "grupos aromáticos" se refiere a anillos individuales o condensados de 5 a 15 miembros, preferiblemente anillos individuales o condensados de 6, 10 o 14 miembros, y la expresión "grupos heteroaromáticos" se refiere a sustancias aromáticas que tienen al menos un heteroátomo tal como oxígeno, azufre o nitrógeno. Los ejemplos representativos de arilo incluyen fenilo, naftilo, piridinilo, furanilo, tiofenilo, indolilo, quinolinilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, y tetrahidronaftilo, pero no se limitan a ellos.

35

El término "alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>", como se usa en la presente memoria, está destinado a englobar alcoxi lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, e incluye, pero no se limita a, metoxi, etoxi, y n-propanoxi.

40

La expresión "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo amino con un sustituyente de alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, e incluye, pero no se limita a, metilamino, etilamino, y n-propilamino.

45

En el grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, al menos un hidrógeno puede estar sustituido por alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tioalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo, acilo, hidroxilo, tio, halógeno, amino, alcoxycarbonilo, carboxi, carbamoilo, ciano, o nitro.

En una forma de realización preferida del derivado de dolastatina-10 según la presente invención

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

50

R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sub>6</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, oxo (=O) o hidroxiiimino (=N-OH),

55

Ar es fenilo no sustituido o sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y halógeno,

X es un átomo de carbono, y

R<sub>7</sub> es hidroxilo, amino, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino.

En una forma de realización más preferida del derivado de dolastatina-10 según la presente invención,

5 R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno metilo,

R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o metilo,

10 R<sub>6</sub> es hidrógeno, hidroxilo, metoxi, amino, oxo (=O) o hidroxilimino (=N-OH),

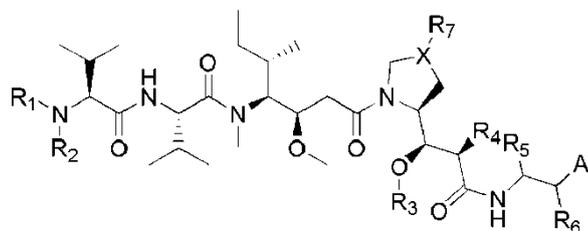
Ar es fenilo no sustituido o sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en metilo, metoxi y halógeno,

15 X es un átomo de carbono, y

R<sub>7</sub> es hidroxilo, amino, metoxi, o N-metilamino.

20 Todos los estereoisómeros del derivado de dolastatina-10, incluyendo el compuesto de la siguiente fórmula química la, están comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

[fórmula química la]



25 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, Ar, X, y R<sub>7</sub> son como se definen en la fórmula química I, respectivamente.

En la fórmula química la, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>7</sub> están cada uno independientemente en una forma (R), en una forma (S), o en una mezcla racémica.

30 Como se usa en la presente memoria, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" está destinada a comprender sales no tóxicas, ya sea inorgánicas u orgánicas, e incluye, pero no se limita a, por ejemplo, hidrocloreto, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, bencenosulfato, citrato, etc.

Ejemplos concretos del derivado de dolastatina-10 según la presente invención incluyen:

35 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2,6-difluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-1);

40 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((3-fluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-2);

45 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((4-fluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-3);

50 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2,4-dichloro-5-fluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-4);

(2S)-N-((3R,4S)-3-metoxi-1-((2R,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-3-((2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)amino)-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-5);

55 (2S)-N-((3R,4S)-3-metoxi-1-((2R,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((R)-1-oxo-1-fenilpropan-2-il)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-6);

- 5 (2S)-N-((3R,4S)-3-metoxi-1-((2S,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-1-oxo-1-fenilpropan-2-il)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-7);
- 10 (S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-4-hidroxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(fenetilamino)propil)pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetilbutanamida (I-8);
- 15 (S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((R)-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(fenetilamino)propil)-4-oxopirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetilbutanamida (I-9);
- 20 (S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((2R,4S)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(fenetilamino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetilbutanamida (I-10);
- 25 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((R)-1-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-11);
- 30 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-12);
- 35 (S)-N-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((2R,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-3-(((R)-1-(2-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-13);
- 40 (S)-N-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((2R,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-3-(((R)-1-(3-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-14);
- 45 (S)-N-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((2R,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-3-(((R)-1-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-15);
- 50 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(3,5-difluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-16);
- 55 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(2,6-difluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-17);
- 60 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((R)-1-(2,6-difluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-18);
- 65 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((R,Z)-1-(hidroxiimino)-1-(3-metoxifenil)propan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-19);
- (S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((R)-1-(hidroxiimino)-1-(3-metoxifenil)propan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetilbutanamida (I-20);
- (S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((R)-1-(4-fluorofenil)-1-(hidroxiimino)propan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetilbutanamida (I-21);
- (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2-(5-bromo-2-metilfenil)-2-(hidroxiimino)etil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N,3-dimetilbutanamida (I-22);
- (S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(hidroxiimino)etil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetilbutanamida (I-23);

- (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(hidroxiimino)etil)amino)-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-24);
- 5 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2R)-3-(((E)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-hidroxiimino)etil)amino)-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-25);
- 10 (S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(oxoetil)amino)-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetilbutanamida (I-26);
- 15 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(oxoetil)amino)-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-27);
- 20 (S)-N-((3R,4S,5S)-3-metoksi-1-((2S,4R)-4-metoksi-2-((1R,2R)-1-metoksi-2-metil-3-oxo-3-((2-oxo-2-(o-tolil)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-28);
- (S)-N-((3R,4S,5S)-3-metoksi-1-((2S,4R)-4-metoksi-2-((1R,2R)-1-metoksi-2-metil-3-oxo-3-((2-oxo-2-(p-tolil)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-29);
- 25 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2R)-3-(2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)amino)-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-30);
- 30 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2R)-3-(2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoetil)amino)-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-31);
- (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-4-((1R,2R)-3-((2,6-difluorofenil)amino)-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil)tiazolidin-3-il)-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-32);
- 35 (2S)-N-((3R,4S)-3-metoksi-1-((2S,4S)-4-metoksi-2-((1R,2R)-1-metoksi-2-metil-3-oxo-3-(fenetilamino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-33);
- 40 (2S)-N-((3R,4S)-3-metoksi-1-((2S,4R)-4-metoksi-2-((1R,2R)-1-metoksi-2-metil-3-oxo-3-((2-oxo-2-fenilet)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-34);
- 45 (2S)-N-((3R,4S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2R)-3-(2-(2-hidroxi-2-fenilet)amino)-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-35);
- (2S)-N-((3R,4S)-1-((2S)-2-((1R,2R)-3-(((2R)-1-amino-1-fenilpropan-2-il)amino)-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N,3-dimetilbutanamida (I-36);
- 50 (2S)-N-((3R,4S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2R)-3-(((2S)-1-amino-1-fenilpropan-2-il)amino)-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N,3-dimetilbutanamida (I-37);
- 55 (2S)-N-((3R,4S)-3-metoksi-1-((2S,4R)-4-metoksi-2-((1R,2R)-1-metoksi-2-metil-3-oxo-3-((2-(piridin-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-38);
- 60 (2S)-N-((3R,4S)-3-metoksi-1-((2S,4R)-4-metoksi-2-((1R,2R)-1-metoksi-2-metil-3-oxo-3-((2-(tiofen-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-39);
- 65 (2S)-N-((3R,4S)-1-((2S,4S)-2-((1R,2R)-3-((2,6-difluorofenil)amino)-1-metoksi-2-metil-3-oxopropil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-3-metoksi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N,3-dimetilbutanamida (I-40);

(2S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N-((3R,4S)-1-((2S,4S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetilbutanamida (I-41);

5 (2S)-N-((3R,4S)-1-((2S,4S)-2-((1R,2R)-3-((2,6-difluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-42);

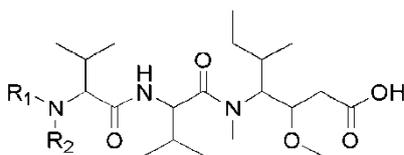
10 (2S)-N-((3R,4S)-1-((2S,4S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-43);

15 (2S)-N-((3R,4S)-1-((2S,4S)-4-amino-2-((1R,2R)-3-((2,6-difluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N,3-dimetilbutanamida (I-44); y

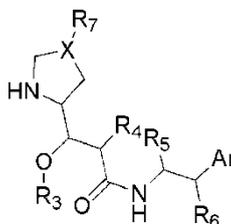
20 (2S)-N-((3R,4S)-1-((2S,4S)-2-((1R,2R)-3-((2,6-difluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-(metilamino)pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N,3-dimetilbutanamida (I-45).

Según otro aspecto de la misma, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir un derivado de dolastatina-10 representado por la siguiente fórmula química I, que comprende condensar un compuesto representado por la siguiente fórmula química II con un compuesto representado por la siguiente fórmula química III, y desproteger el condensado si existe un grupo protector.

[fórmula química II]



[fórmula química III]



en las que

35 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o un grupo protector de amino,

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

40 R<sub>6</sub> es hidrógeno, hidroxi protegido o desprotegido, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino protegido o desprotegido, oxo (=O), o hidroxiiimino (=N-OH),

Ar es arilo,

45 X es un átomo de carbono, de oxígeno o de azufre, y

R<sub>7</sub> es hidroxi protegido o desprotegido, amino protegido o desprotegido, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino protegido o desprotegido, u oxo (=O) cuando X es un átomo de carbono, y está ausente cuando X es un átomo de oxígeno o de azufre.

50 Como el grupo protector de amino, se puede usar, pero sin limitaciones a ellos, t-butoxicarbonilo (t-Boc), carbobenciloxi (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), o bencilo (Bn).

Para proteger hidroxi, se puede usar, sin limitaciones a él, t-butildimetilsililo.

El compuesto de fórmula química III puede estar en forma de sales, incluyendo, pero sin limitarse a, hidrocloreto, y trifluoroacetato (TFA).

5 La reacción de condensación se puede llevar a cabo en presencia de un agente de condensación. Los ejemplos de agentes de condensación disponibles incluyen, pero no se limitan a, diciclohexilcarbodiimida (DCC), difenilfosforilazida (DPPA), cianofosfonato de dietilo (DEPC), y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-

10 Para la reacción de condensación, se puede usar, según se necesite, una base orgánica, tal como trietilamina o diisopropiletilamina (DIPEA), junto con el agente de condensación.

Como disolvente de reacción, se puede emplear un hidrocarburo alifático halogenado, tal como cloroformo y diclorometano, acetato de etilo, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF) y/o acetonitrilo, y la temperatura de  
15 reacción se puede ajustar preferiblemente para que sea 0 a 50°C, y más preferiblemente 0°C a la temperatura ambiente.

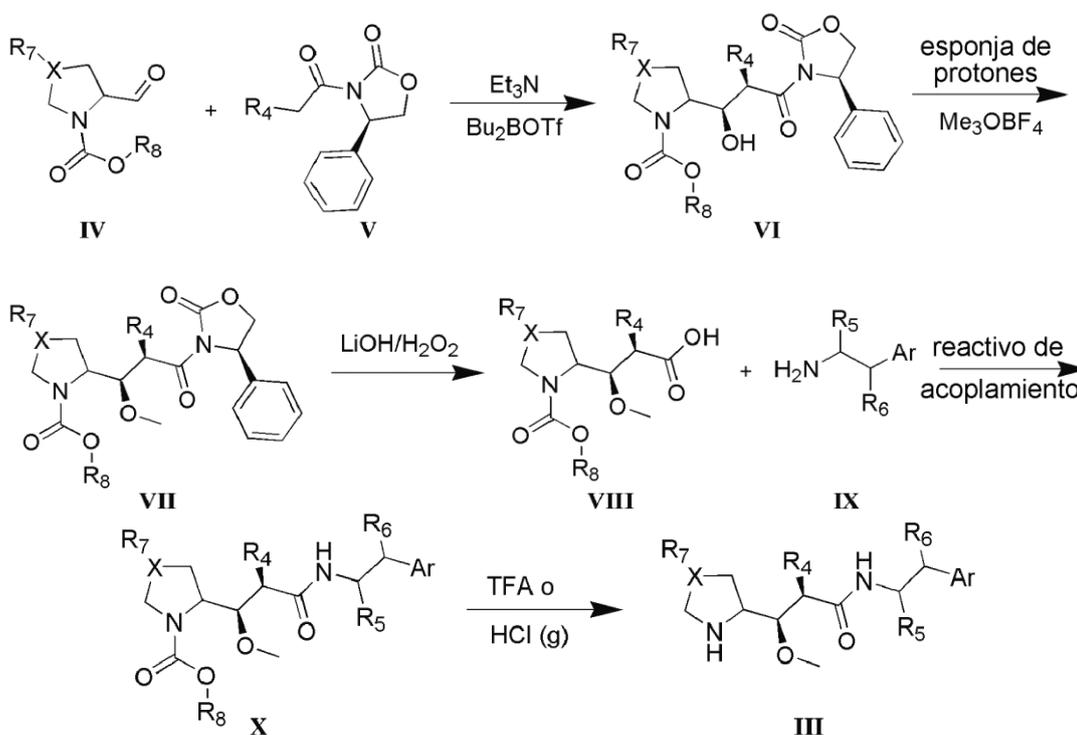
La desprotección del grupo protector de amino se puede llevar a cabo usando paladio al 10% sobre carbono, o hidróxido de paladio al 20%.

20 Para la desprotección del grupo protector de hidroxilo, se puede emplear fluoruro de tetrabutilamonio.

El compuesto de fórmula química II se puede sintetizar como se describe anteriormente [patente US nº 5.654.399; Tetrahedron Letters, Vol. 32, nº 21, p. 2395-2398].

25 Mientras, el compuesto de fórmula química III se puede sintetizar como se ilustra en el siguiente esquema I de Reacción, que es una modificación del procedimiento previamente descrito [Tetrahedron, Vol. 49, nº 9, p. 1913-1924]. La modalidad descrita en el siguiente esquema de Reacción es una ilustración representativa, y se puede modificar tanto como se necesite con respecto al orden del procedimiento, a los reactivos de la reacción, a las  
30 condiciones, etc.

[Esquema I de Reacción]



35 en el que

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

40

R<sub>6</sub> es hidrógeno, hidroxi protegido o desprotegido, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino protegido o desprotegido, oxo (=O), o hidroxiimino (=N-OH),

Ar es arilo,

X es un átomo de carbono, de oxígeno o de azufre,

R<sub>7</sub> es hidroxi protegido o desprotegido, amino protegido o desprotegido, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino protegido o desprotegido, u oxo (=O) cuando X es un átomo de carbono, y está ausente cuando X es un átomo de oxígeno o de azufre, y

R<sub>8</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Como se ilustra en el esquema I de Reacción, el compuesto de fórmula química IV se hace reaccionar con los compuestos de fórmula química V en presencia de trietilamina como base y triflato de dibutilboro como ácido de Lewis, para sintetizar el compuesto de fórmula química VI. A este respecto, la estereoquímica del compuesto de fórmula química VI se puede controlar según el orden de adición de la base y del ácido de Lewis.

Después, el compuesto de fórmula química VI se metila con tetrafluoroborato de trimetiloxonio en presencia de 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (esponja de protones) para proporcionar el compuesto de fórmula química VII que entonces se convierte en el compuesto de fórmula química VIII en presencia de peróxido de hidrógeno e hidróxido de litio.

A continuación, el compuesto de fórmula química VIII se acopla con el compuesto de fórmula química IX para proporcionar el compuesto de fórmula química X. El compuesto de fórmula química IX se puede usar en forma de sales, incluyendo, pero sin limitarse a, hidrocloreuro, trifluoroacetato (TFA), etc.

Para la reacción de condensación (acoplamiento), se pueden utilizar los mismos reactivos y condiciones como en la reacción de condensación entre los compuestos de Fórmulas Químicas II y III.

Finalmente, el grupo protector de amino del compuesto de fórmula química X se desprotege con ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético para producir el compuesto de fórmula química III.

El derivado de dolastatina-10 de la presente invención exhibe una actividad antitumoral excelente (ejemplo 1 de ensayo).

Se contempla por lo tanto según un aspecto adicional de la presente invención un agente anticanceroso que comprende el derivado de dolastatina-10 de fórmula química I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, que es especialmente terapéutico de cáncer de mama.

El agente anticanceroso según la presente invención se puede administrar de forma no parenteral (por ejemplo, oralmente o mediante inhalación) o parenteralmente (por ejemplo, inyección, depósito, trasplante, supositorio). Para inyección, la administración se puede realizar intravenosamente, subcutáneamente, intramuscularmente, o intraperitonealmente. Según la vía de administración, el fármaco anticanceroso de la presente invención se puede formular en un comprimido, una cápsula, un gránulo, un gránulo fino, un polvo, un comprimido sublingual, un supositorio, una pasta, una inyección, una emulsión, una suspensión, un jarabe, un pulverizador, etc. Cuando el fármaco anticanceroso de la presente invención se prepara en diversas formulaciones, se pueden usar vehículos farmacéuticamente aceptables típicos de cada formulación. Los ejemplos de los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen excipientes, aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, conservantes, antioxidantes, agentes isotónicos, amortiguadores, agentes de revestimiento, edulcorantes, solubilizantes, bases, dispersantes, humectantes, agentes de suspensión, estabilizantes, colorantes, etc.

En el fármaco anticanceroso de la presente invención, un contenido del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, aunque variable dependiendo de la formulación, oscila desde aproximadamente 0,01 hasta 95% en peso.

La dosis eficaz del fármaco anticanceroso de la presente invención depende de diversos factores, incluyendo el tipo, peso, género, gravedad de las enfermedades de los sujetos mamíferos, incluyendo seres humanos. Típicamente, el compuesto según la presente invención se puede administrar a una dosis diaria que oscila de 0,01 a 50 mg por kg de peso para una vía no parenteral, y de 0,01 a 10 mg por kg de peso para una vía no parenteral. El compuesto se puede administrar en una sola dosis, o se puede dividir en múltiples dosis por día, según las instrucciones del médico o farmacéutico.

Efectos ventajosos

Los derivados de dolastatina-10 de la presente invención son compuestos nuevos que se pueden usar eficazmente

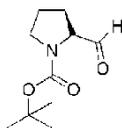
para tratar cáncer e inhibir el crecimiento tumoral. Por ejemplo, los compuestos suprimen o previenen eficazmente el crecimiento de células premalignas y malignas, y encuentran aplicaciones útiles en el tratamiento de cáncer de la sangre así como tumores sólidos de carcinoma, especialmente cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de cuello uterino, y cáncer de vejiga.

Mejor modo

Se puede obtener una mejor comprensión de la presente invención a través de los siguientes ejemplos, proporcionados a título ilustrativo y no limitativo de la presente invención.

#### Ejemplo 1 de preparación: Preparación del compuesto de la fórmula química IV

##### Ejemplo 1-1 de preparación: N-t-butoxicarbonil-L-prolinal (IV-1)

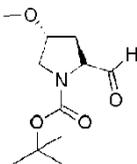


Una disolución de N-t-butoxicarbonil-L-prolinal (2 g, 9,9 mmoles) en 12 ml de dimetilsulfóxido se enfrió hasta 5~10°C, y se mezcló con trietilamina (4,8 ml, 34,7 mmoles) durante 15 min. a la misma temperatura mientras se agita. A la disolución de la reacción se añadió un complejo de trióxido de azufre-piridina (5,5 g, 34,7 mmoles) a 0°C, seguido de agitación durante 2 h.

Tras terminar la reacción, se añadieron 50 ml de agua a la mezcla de reacción, que se extrajo entonces tres veces con 20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas así obtenidas se reunieron y se lavaron con 50 ml de disolución acuosa de ácido cítrico al 50%, 50 ml de agua, y 50 ml de hidrogenocarbonato de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron a vacío. El residuo se aisló y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título. 1,87 g (94%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,43~1,46 (m, 9H), 2,18~1,79 (m, 4H), 3,59~3,40 (m, 2H), 4,05~4,20 (m, 1H), 9,46~9,56 (s, 1H)

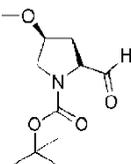
##### Ejemplo 1-2 de preparación: N-t-butoxicarbonil-trans-4-metoxi-L-prolinal (IV-2)



Con la excepción de que se usó N-t-butoxicarbonil-trans-4-metoxi-L-prolinal en lugar de N-t-butoxicarbonil-L-prolinal, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1-1 de preparación para proporcionar el compuesto del título. 40,8 g (97%).

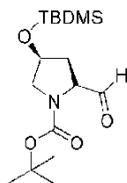
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,45 (s, 9H), 1,96~1,98 (m, 1H), 2,1~2,2 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,51~3,53 (m, 1H), 3,71~3,73 (m, 1H), 3,93~3,94 (m, 1H), 4,19~4,29 (m, 1H), 9,43 (s, 1H)

##### Ejemplo 1-3 de preparación: N-t-butoxicarbonil-cis-4-metoxi-L-prolinal (IV-3)



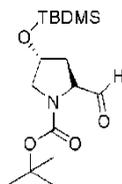
Con la excepción de que se usó N-t-butoxicarbonil-cis-4-metoxi-L-prolinal en lugar de N-t-butoxicarbonil-L-prolinal, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1-1 de preparación para proporcionar el compuesto del título. 6,94 g (65%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,43 (s, 9H), 2,04~2,17 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,43~3,47 (m, 1H), 3,56~3,71 (m, 1H), 3,89~3,91 (m, 1H), 4,05~4,18 (m, 1H), 9,51 (s, 1H)

**Ejemplo 1-4 de preparación: N-t-butoxicarbonil-cis-4-(t-butildimetilsilil)oxi-L-prolinal (IV-4)**

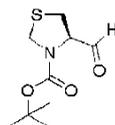
5 Con la excepción de que se usó N-t-butoxicarbonil-cis-4-(t-butildimetilsilil)oxi-L-prolinal en lugar de N-t-butoxicarbonil-L-prolinal, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1-1 de preparación para proporcionar el compuesto del título. 3,8 g (52%).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,04 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 2,04~2,08 (m, 1H), 2,15~2,24 (m, 1H), 3,38~3,52 (m, 2H), 4,06~4,20 (m, 1H), 4,36~4,36 (m, 1H), 9,55 (s, 1H)

**Ejemplo 1-5 de preparación: N-t-butoxicarbonil-trans-4-(t-butildimetilsilil)oxi-L-prolinal (IV-5)**

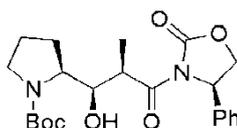
15 Con la excepción de que se usó N-t-butoxicarbonil-trans-4-(t-butildimetilsilil)oxi-L-prolinal en lugar de N-t-butoxicarbonil-L-prolinal, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1-1 de preparación para proporcionar el compuesto del título. 9,64 g (66%).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,07 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,89~2,08 (m, 2H), 3,34~3,56 (m, 2H), 4,12~4,37 (m, 2H), 9,43 (s, 1H)

**Ejemplo 1-6 de preparación: (S)-4-formiltiazolidin-3-carboxilato de t-butilo (IV-6)**

25 Con la excepción de que se usó (R)-4-(hidroximetil)tiazolidin-3-carboxilato de t-butilo en lugar de N-t-butoxicarbonil-L-prolinal, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1-1 de preparación para proporcionar el compuesto del título. 9,21 g (44%).

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,47 (s, 9H), 3,16~3,23 (m, 2H), 4,27~4,65 (m, 3H), 9,57 (s, 1H)

**Ejemplo 2 de preparación: Preparación del Compuesto de la fórmula química VI****Ejemplo 2-1 de preparación: (S)-2-((1R,2R)-1-hidroxi-2-metil-3-oxo-3-((R)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)propil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (VI-1)**

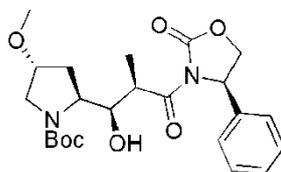
40 A una disolución de (R)-4-fenil-3-propioniloxazolidin-2-ona (605 mg, 2,7 mmoles) en 8 ml de diclorometano, que se enfrió hasta 0°C, se le añadió trietilamina (0,5 ml, 3,7 mmoles). Después, se añadió gota a gota triflato de dibutilboro, y se añadieron gotas agitadas de triflato de dibutilboro antes de agitar durante 45 min. La disolución resultante se enfrió hasta -78°C, se le añadió gota a gota una disolución del compuesto (IV-1) (500 mg, 2,5 mmoles), obtenido en  
45 el ejemplo 1-1 de preparación, en 5 ml de diclorometano, y se agitó durante 1 h. La agitación se llevó a cabo posteriormente a 0°C durante 1 h adicional, y a 20~25°C durante 1 h adicional.

La reacción se terminó con un amortiguador de fosfato (pH 7,2, 3 ml) y 9 ml de metanol. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C antes de añadirle una mezcla de metanol:peróxido de hidrógeno al 33% (2:1,9 ml) gota a gota. Se agitó durante 1 h, y se concentró a vacío. El concentrado se disolvió en éter, se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío para proporcionar un aceite amarillo. La recristalización en acetato de etilo produjo el compuesto del título como un sólido blanco. 0,59 g (59%).

MS (EI) m/z: 419 [M+H]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,10 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,67~1,84 (m, 7H), 3,01 (m, 1H), 3,67~3,81 (m, 3H), 4,14 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 5,43 (m, 1H), 7,26~7,41 (m, 5H)

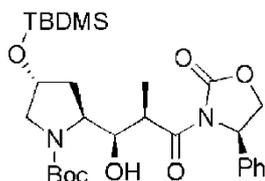
**Ejemplo 2-2 de preparación: (2S,4R)-2-((1R,2R)-1-hidroxi-2-metil-3-oxo-3-((R)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)propil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (VI-2)**



Con la excepción de que se usó el compuesto (IV-2) obtenido en el ejemplo 1-2 de preparación en lugar del compuesto (IV-1) obtenido en el ejemplo 1-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 2-1 de preparación para proporcionar el compuesto del título. 3,6 g (28%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (m, 3H), 1,47 (m, 9H), 1,98 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,48 (m, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,92~4,07 (m, 4H), 4,24 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 5,42 (m, 1H), 7,37 (m, 5H)

**Ejemplo 2-3 de preparación: (2S,4R)-4-((t-butildimetilsilil)oxi)-2-((1R,2R)-1-hidroxi-2-metil-3-oxo-3-((R)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)propil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (VI-3)**

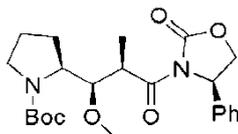


Con la excepción de que se usó el compuesto (IV-5) obtenido en el ejemplo 1-5 de preparación en lugar del compuesto (IV-1) obtenido en el ejemplo 1-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 2-1 de preparación para proporcionar el compuesto del título. 8,9 g (71%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,05 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 1,22~1,25 (m, 6H), 1,50 (s, 9H), 1,87 (m, 1H), 2,16~2,18 (m, 1H), 3,22~3,25 (m, 1H), 3,43~3,45 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,91~3,92 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,25~4,27 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,66~4,70 (m, 1H), 5,41~5,45 (m, 1H), 7,26~7,39 (m, 5H)

**Ejemplo 3 de preparación: Preparación del compuesto de fórmula química VII**

**Ejemplo 3-1 de preparación: (S)-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-((R)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)propil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (VII-1)**



En 100 ml de diclorometano, el compuesto (VI-1) (5 g, 12,0 mmoles) obtenido en el ejemplo 2-1 de preparación y tamices moleculares 4-Å se mezclaron durante 15 min. a temperatura ambiente mientras se agita. La disolución resultante se enfrió hasta 0°C, se le añadió esponja de protones (6,7 g, 31,0 mmoles) y tetrafluoroborato de trimetiloxonio (4,4 g, 30,0 mmoles), y se agitó durante 2 h. Después de que la temperatura se elevó hasta 20~25°C, la agitación se llevó a cabo durante 46 h adicionales.

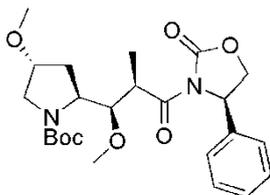
Cuando la reacción se terminó, la filtración se llevó a cabo con celita, seguido de concentración a vacío. El residuo

se aisló y se purificó mediante cromatografía en columna (n-hexano:acetato de etilo = 5:1) para proporcionar el compuesto del título. 5,1 g (57%).

MS (EI) m/z: 433 [M+H]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,21 (m, 3H), 1,45 (m, 9H), 1,79~1,91 (m, 3H), 3,20-3,55 (m, 5H), 3,80 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 5,43 (m, 1H), 7,36 (m, 5H)

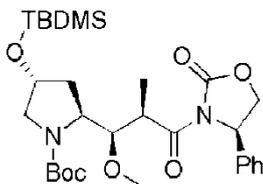
**Ejemplo 3-2 de preparación: (2S,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-((R)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)propil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (VII-2)**



Con la excepción de que se usó el compuesto (VI-2) obtenido en el ejemplo 2-2 de preparación en lugar del compuesto (VI-1) obtenido en el ejemplo 2-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 3-1 de preparación para proporcionar el compuesto del título. 1,6 g (45%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,05 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 1,18~1,20 (d, 3H), 1,45~1,49 (d, 9H), 1,87 (m, 1H), 2,16~2,18 (m, 1H), 3,29~3,30 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,69~3,80 (m, 1H), 3,89~3,93 (m, 1H), 3,99~4,07 (m, 1H), 4,23~4,26 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,63~4,66 (m, 1H), 5,38~5,49 (m, 1H), 7,26~7,39 (m, 5H)

**Ejemplo 3-3 de preparación: (2S,4R)-4-((t-butildimetilsilil)oxi)-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-((R)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)propil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (VII-3)**

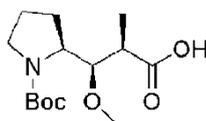


Con la excepción de que se usó el compuesto (VI-3) obtenido en el ejemplo 2-3 de preparación en lugar del compuesto (VI-1) obtenido en el ejemplo 2-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 3-1 de preparación para proporcionar el compuesto del título. 6,5 g (71%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,05 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 1,18~1,20 (d, 3H), 1,45~1,49 (d, 9H), 1,87 (m, 1H), 2,16~2,18 (m, 1H), 3,29~3,30 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,69~3,80 (m, 1H), 3,89~3,93 (m, 1H), 3,99~4,07 (m, 1H), 4,23~4,26 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,63~4,66 (m, 1H), 5,38~5,49 (m, 1H), 7,26~7,39 (m, 5H)

**Ejemplo 4 de preparación: Preparación del compuesto de fórmula química VIII**

**Ejemplo 4-1 de preparación: ácido (2R,3R)-3-((S)-1-(t-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanoico (VIII-1)**



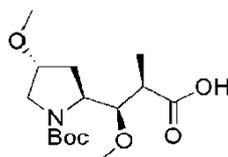
Una disolución del compuesto (VII-1) (5,7 g, 13,2 mmoles) obtenido en el ejemplo 3-1 de preparación en 65 ml de tetrahidrofurano se enfrió hasta 0°C, se le añadió peróxido de hidrógeno al 30% (6,6 ml, 66,0 mmoles) e hidróxido de litio 0,4 N (66 ml, 26,4 mmoles), y se agitó durante 3 h.

La reacción se terminó con sulfito de sodio 1 M (72,6 ml, 72,6 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 20-25°C durante 16 h y entonces se extrajo con hidrogenocarbonato de sodio saturado y diclorometano, ambos enfriados hasta 0~5°C. Usando HCl 1 N, la capa acuosa se ajustó hasta un pH de 2, seguido de tres rondas de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas así obtenidas se reunieron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título. 3,8 g (99%).

$[\alpha]_D^{25} = -57^\circ$  (c = 1, MeOH)

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,28 (m, 3H), 1,45 (m, 9H), 1,75 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 3,80-3,98 (m, 2H), 11,1 (br, 1H)

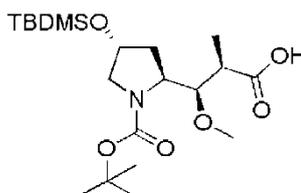
**Ejemplo 4-2 de preparación: ácido (2R,3R)-3-((2S,4R)-1-(t-butoxicarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanoico (VIII-2)**



Con la excepción de que se usó el compuesto (VII-2) obtenido en el ejemplo 3-2 de preparación en lugar del compuesto (VII-1) obtenido en el ejemplo 3-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 4-1 de preparación para proporcionar el compuesto del título. 1,5 g (93%).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,28 (m, 3H), 1,47 (m, 9H), 1,99-2,55 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,55-4,15 (m, 4H)

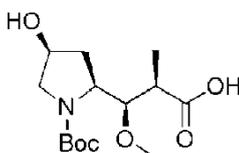
**Ejemplo 4-3 de preparación: ácido (2R,3R)-3-((2R,4R)-1-(t-butoxicarbonil)-4-((t-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanoico (VIII-3)**



Con la excepción de que se usó el compuesto (VII-3) obtenido en el ejemplo 3-3 de preparación en lugar del compuesto (VII-1) obtenido en el ejemplo 3-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 4-1 de preparación para proporcionar el compuesto del título. 1,04 g (100 %).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,05 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 1,26 (d, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,84 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,45~2,57 (m, 1H), 3,27~3,30 (m, 1H), 3,34~3,53 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,86~3,87 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,37 (m, 1H)

**Ejemplo 4-4 de preparación: ácido (2R,3R)-3-((2S,4S)-1-(t-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanoico (VIII-4)**



A una disolución del compuesto (VII-3) (6,4 g, 11,55 mmoles) obtenido en el ejemplo 3-3 de preparación en 50 ml de tetrahidrofurano se le añadió lentamente hidrófluro de piridina (1,0 ml, 69,3 mmoles) mientras se agita a 20–25°C durante 3 h. Tras terminar la reacción, a la mezcla de reacción se le añadieron 50 ml de una disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y entonces se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica así formada se lavó con 50 ml de HCl 1 N, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío para proporcionar (2S,4R)-4-hidroxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-((R)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)propil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo. 5,4 g (104%).

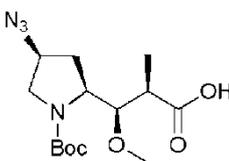
El concentrado se disolvió en 120 ml de tetrahidrofurano en una atmósfera de argón, se le añadió trifenilfosfina (4,71 g, 17,75 mmoles), y se enfrió hasta 0 ~ 5°C. La disolución de la reacción se mezcló con ácido fórmico (0,67 ml, 17,75 mmoles), seguido de adición lenta de gotas de azodicarboxilato de diisopropilo (3,5 g, 17,75 mmoles). Subsiguientemente, la agitación se llevó a cabo a 0 – 5°C durante 30 min. y después a 20 – 25°C durante 16 h. Cuando se terminó la reacción, la mezcla de reacción se concentró a vacío para obtener (2S,4S)-4-(formiloxi)-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-((R)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)propil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo.

El residuo se enfrió hasta 0 ~ 5°C, y se añadieron lentamente gotas de peróxido de hidrógeno (11,1 ml, 115,5 mmoles) y después hidróxido de litio 1 M (2,42 g, 57,8 mmoles). Esta disolución de la reacción se agitó a 0 ~ 5°C durante 4 h, después de lo cual el tetrahidrofurano se eliminó mediante concentración a vacío. El residuo se extrajo con 100 ml de diclorometano y 100 ml de agua. La capa acuosa se aisló, se ajustó con HCl 1 N hasta un pH de 2, y se extrajo dos veces con 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas así obtenidas se reunieron, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título. 3,18 g (91%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,34 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,47 (m, 9H), 1,97~2,00 (m, 1H), 2,19~2,23 (m, 1H), 2,54~2,57 (m, 1H), 3,40~3,59 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,87~3,99 (m, 1H), 4,08~4,15 (m, 1H), 4,24~4,28 (m, 1H)

LC-MS m/z: 302,1 [M-H]

**Ejemplo 4-5 de preparación: ácido (2R,3R)-3-((2S,4S)-4-azido-1-(t-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropanoico (VIII-5)**

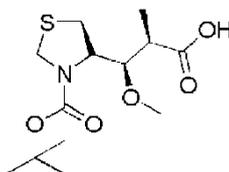


Con la excepción de que se usó difenil fosforil azida en lugar de azodicarboxilato de diisopropilo, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 4-4 de preparación para proporcionar el compuesto del título. 4,94 g (90%).

[α]<sub>D</sub> 25 = -13,6° (c = 1, MeOH)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,28 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,47 (s, 9H), 2,05 (m, 1H), 2,23~2,30 (m, 1H), 2,46~2,48 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,88~3,04 (m, 3H)

**Ejemplo 4-6 de preparación: ácido (2R,3R)-3-((S)-3-(t-butoxicarbonil)tiazolidin-4-il)-3-metoxi-2-metilpropanoico (VIII-6)**

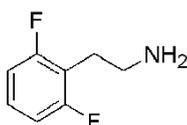


Con la excepción de que se usó (R)-4-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-((R)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)propil)tiazolidin-3-carboxilato de t-butilo en lugar del compuesto (VII-1) obtenido en el ejemplo 3-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 4-1 de preparación para proporcionar el compuesto del título. 0,89 g (100 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,17-1,25 (d, 3H), 1,47 (s, 9H), 2,65~3,12 (m, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,77~4,18 (m, 2H), 4,16~4,21 (m, 2H)

**Ejemplo 5 de preparación: Preparación del compuesto de fórmula química IX**

**Ejemplo 5-1 de preparación: 2-(2,6-difluorofenil)etanamina (IX-1)**

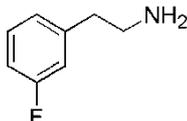


Se añadió 2-(2,6-difluorofenil)acetronitrilo (2,34 g, 15,28 mmoles) a borohidruro de potasio (3,29 g, 61,12 mmoles) y níquel Raney (0,897 g, 15,28 mmoles) en 50 ml de etanol absoluto mientras se agita. Después, la agitación vigorosa se continuó a temperatura ambiente durante 5 h.

Tras terminar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celita, y se concentró a vacío. El residuo se extrajo con éter y agua, y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo oscuro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,88 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 5,11 (br, 1H), 7,32(m, 2H), 7,59 (m, 1H)

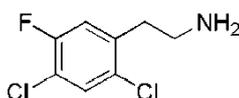
**Ejemplo 5-2 de preparación: 2-(3-fluorofenil)etanamina (IX-2)**



Con la excepción de que se usó 2-(3-fluorofenil)acetnitrilo en lugar de 2-(2,6-difluorofenil)acetnitrilo, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 5-1 de preparación para proporcionar el compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,88 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 5,11 (br, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,38 (m, 1H)

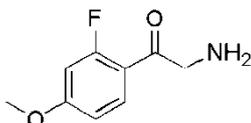
**Ejemplo 5-3 de preparación: 2-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)etanamina (IX-3)**



Con la excepción de que se usó 2-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)acetnitrilo en lugar de 2-(2,6-difluorofenil)acetnitrilo, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 5-1 de preparación para proporcionar el compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,83 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 5,11 (br, 1H), 6,71 (m, 1H), 7,62 (m, 1H)

**Ejemplo 5-4 de preparación: 2-amino-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)etanona (IX-4)**

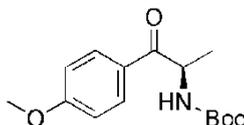


A una disolución de 2-azido-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)etanona (4,80 g, 25,36 mmoles) en 100 ml de tetrahidrofurano se le añadieron trifenilfosfina (6,65 g, 25,36 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (14,5 g, 76,11 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 h.

El precipitado que se formó a medida que se terminó la reacción se filtró, se lavó con tetrahidrofurano frío, y se secó a 35°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. 5,12 g (61%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,83 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,91 (m, 2H), 8,17 (br, 1H)

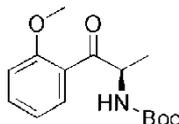
**Ejemplo 5-5 de preparación: (R)-[1-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de t-butilo (IX-5)**



Una disolución de (R)-[1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il]carbamato de t-butilo (5,0 g, 21,5 mmoles) en 50 ml de tetrahidrofurano se enfrió hasta -20°C. Se preparó bromuro de 4-metoxifenilmagnesio agitando magnesio (2,1 g, 86,1 mmoles), 4-metoxibromobenceno (16,1 g, 86,1 mmoles), y una cantidad catalíticamente eficaz de yoduro en 100 ml de tetrahidrofurano, y se añadió gota a gota a la disolución. Se llevó a cabo una reacción a 20~25°C durante 16 h mientras se agita.

Cuando la reacción se terminó, la adición de 100 ml de HCl 1 N dio dos capas separadas. La capa acuosa se extrajo tres veces con 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron a vacío. El residuo se aisló y se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título. 6,2 g (66,2%).

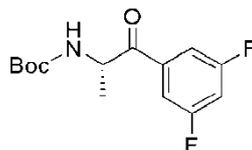
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,40 (d, 3H), 1,46 (s, 9H), 3,88 (s, 3H), 5,24 (m, 1H), 5,62 (br, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,96 (d, 2H)

**Ejemplo 5-6 de preparación: (R)-[1-(2-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de t-butilo (IX-6)**

5 Con la excepción de que se usó 2-metoxibromobenceno en lugar de 4-metoxibromobenceno, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 5-5 de preparación para dar el compuesto del título. 2,31 g (75,9%).

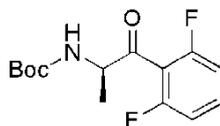
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,32 (d, 3H), 1,45 (s, 9H), 3,92 (s, 3H), 5,32 (m, 1H), 5,59 (br, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,76 (m, 1H)

10

**Ejemplo 5-7 de preparación: (S)-[1-(3,5-difluorofenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de t-butilo (IX-7)**

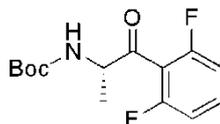
15 Con la excepción de que se usaron (S)-[1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il]carbamato de t-butilo y 1-bromo-3,5-difluorobenceno en lugar de (R)-[1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il]carbamato de t-butilo y 4-metoxibromobenceno respectivamente, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 5-5 de preparación para dar el compuesto del título. 1,3 g (46 %).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,40 (d, J = 7,2Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 5,15~5,19 (m, 1H), 5,41~5,43 (m, 1H), 7,03~7,08 (m, 1H), 7,48~7,50 (m, 2H)

**Ejemplo 5-8 de preparación: (R)-[1-(2,6-difluorofenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de t-butilo (IX-8)**

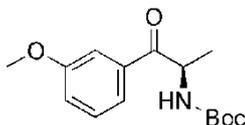
25 Con la excepción de que se usó 1-bromo-2,6-difluorobenceno en lugar de 4-metoxibromobenceno, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 5-5 de preparación para dar el compuesto del título. 0,16 g (10%).

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,39 (d, J = 7,2Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 4,87~5,19 (m, 1H), 5,30~5,31 (m, 1H), 6,94~7,0 (m, 2H), 7,39~7,46 (m, 1H)

**Ejemplo 5-9 de preparación: (S)-[1-(2,6-difluorofenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de t-butilo (IX-9)**

35 Con la excepción de que se usaron (S)-[1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il]carbamato de t-butilo y 1-bromo-2,6-difluorobenceno en lugar de (R)-[1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il]carbamato de t-butilo y 4-metoxibromobenceno respectivamente, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 5-5 de preparación para dar el compuesto del título. 0,26 g (17%).

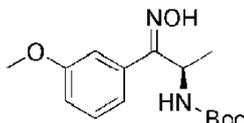
40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,39 (d, J = 7,2Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 4,83~4,87 (m, 1H), 5,30~5,31 (m, 1H), 6,94~6,99 (m, 2H), 7,39~7,46 (m, 1H)

**Ejemplo 5-10 de preparación: (R)-[1-(3-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de t-butilo (IX-10)**

Con la excepción de que se usó 3-metoxibromobenceno en lugar de 4-metoxibromobenceno, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 5-5 de preparación para dar el compuesto del título. 2,56 g (71%).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,32 (d, 3H), 1,45 (s, 9H), 3,94 (s, 3H), 5,32 (m, 1H), 5,61 (br, 1H), 7,12 (m, 3H), 7,62 (m, 1H)

**Ejemplo 5-11 de preparación: (R)-[1-(hidroxiimino)-1-(3-metoxifenil)propan-2-il]carbamato de t-butilo (IX-11)**



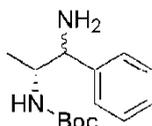
10 El compuesto (IX-10) (0,3 g, 1,1 mmoles) obtenido en el ejemplo 5-10 de preparación, hidrocloreto de hidroxilamina (0,18 g, 2,7 mmoles), y acetato de sodio (0,2 g, 2,7 mmoles) se disolvieron en 15 ml de una mezcla de etanol y agua (5/1), y se calentaron durante 3 h a reflujo.

15 Tras terminar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta 20-25°C, se neutralizó con 1,3 ml de una disolución saturada de carbonato de sodio, y se concentró mediante destilación a vacío. El concentrado se disolvió en 15 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas así obtenidas se reunieron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron a vacío. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título como una mezcla de isómeros E y Z (1:2). 0,27 g (85,2%).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,39 (s, 9H), 1,43 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,69 (m, 1H), 5,26 (br, 1H), 7,33~6,89 (m, 4H) (isómero E)

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,39 (s, 9H), 1,43 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 5,05 (m, 1H), 5,82 (br, 1H), 7,33~6,89 (m, 4H) (isómero Z)

**Ejemplo 5-12 de preparación: ((2R)-1-amino-1-fenilpropan-2-il)-carbamato de t-butilo (IX-12)**

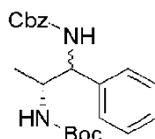


30 En una vasija de reacción a la que se había hecho el vacío y después se purgó con argón, se colocaron (R)-[1-fenil-1-oxopropan-2-il]carbamato de t-butilo (0,75 g (3,0 mmoles)) y cloruro de amonio (0,24 g (4,5 mmoles)). Después, se añadieron tetrahidrofurano seco (15 ml) y trietilamina (0,63 ml (4,5 mmoles)) a la vasija de reacción, seguido de tetraisopropóxido de titanio (1,32 ml (4,5 mmoles)). A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante 8-10 h. Tras añadir borano de amonio, la mezcla de reacción se agitó de nuevo durante 8-10 h.

35 Se llevó a cabo la extracción con amoníaco acuoso 1 M (15 ml) y éter (15 ml), después de lo cual la capa orgánica se lavó con 9 ml de HCl 1 M. La capa acuosa se ajustó hasta un pH de 7-8 con hidróxido de sodio 1 M, y se extrajo con 15 ml de éter. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío para dar el compuesto del título. 0,096 g (17%).

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,95 (d, 1H), 1,02 (d, 3H), 1,20 (d, 1H), 1,46 (s, 9H), 7,26~7,34 (m, 5H)

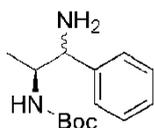
**Ejemplo 5-13 de preparación: ((2R)-1-fenilpropan-1,2-diil)dicarbamato de bencilo y t-butilo (IX-13)**



45 Al compuesto (IX-12) (0,37 g (1,47 mmoles)) obtenido en el ejemplo 5-12 de preparación, se le añadieron 5 ml de diclorometano y 0,45 ml (3,23 mmoles) de trietilamina, seguido de adición lenta de cloroformiato de bencilo a 0°C. Tras agitar a temperatura ambiente a 12-18 h, la extracción se llevó a cabo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar el compuesto del título. 0,37 g (49%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,09 (d, 3H), 1,42 (s, 9H), 3,93~4,42 (m, 2H), 4,70~4,75 (m, 1H), 4,97~5,17 (m, 2H), 6,02~6,33 (d, 1H), 6,92~7,34 (m, 5H)

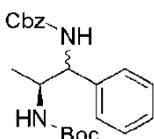
5 **Ejemplo 5-14 de preparación: ((2S)-1-amino-1-fenilpropan-2-il)carbamato de t-butilo (IX-14)**



10 Con la excepción de que se usó (S)-[1-fenil-1-oxopropan-2-il]carbamato de t-butilo en lugar de (R)-[1-fenil-1-oxopropan-2-il]carbamato de t-butilo, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 5-12 de preparación para dar el compuesto del título. 0,5 g (67%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,95 (d, 1H), 1,01 (d, 3H), 1,20 (d, 1H), 1,45 (s, 9H), 7,24~7,34 (m, 5H)

15 **Ejemplo 5-15 de preparación: ((2S)-1-fenilpropan-1,2-diil)dicarbamato de bencilo y t-butilo (IX-15)**

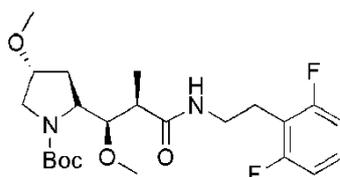


20 Con la excepción de que se usó el compuesto (IX-12) obtenido en el ejemplo 5-14 de preparación en lugar del compuesto (IX-14) obtenido en el ejemplo 5-12 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 5-13 de preparación para dar el compuesto del título. 0,22 g (28%).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,98 (d, 3H), 1,40 (s, 9H), 3,93~4,41 (m, 1H), 4,68~4,73 (m, 1H), 4,97~5,18 (m, 2H), 6,03~6,33 (d, 1H), 7,21~7,52 (m, 5H)

**Ejemplo 6 de preparación: Preparación del compuesto de fórmula química X**

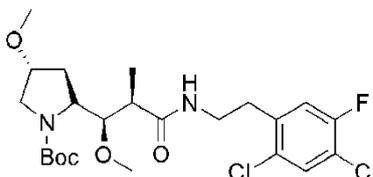
30 **Ejemplo 6-1 de preparación: (2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2,6-difluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-1)**



35 A una disolución del compuesto (VIII-2) (1,00 g, 3,48 mmoles) obtenido en el ejemplo 4-2 de preparación en 10 ml de dimetilformamida se le añadió gota a gota el compuesto (IX-1) (0,66 g, 4,18 mmoles) del ejemplo 5-1 de preparación, a 0°C. Después, se añadieron diisopropiletilamina (1,73 ml, 10,44 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (1,54 g, 3,48 mmoles) antes de agitar a 20~25°C durante 16 h.

40 Cuando se terminó la reacción, el disolvente de la reacción se eliminó mediante concentración a vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se extrajo dos veces con agua, y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío, seguido de purificación a través de cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:3 → acetato de etilo:hexano = 1:1) para dar el compuesto del título como un aceite blanco. 1,31 g (85%).

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,22 (d, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,65~1,86 (m, 4H), 2,33~3,37 (m, 1H), 2,82 (t, 2H), 3,22~3,24 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,4 (s, 3H), 3,48~3,55 (m, 2H), 3,75~3,83 (m, 2H), 5,77~6,51 (m, 1H), 6,65~6,74 (m, 3H)

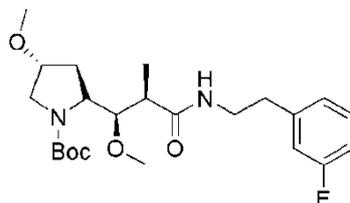
**Ejemplo 6-2 de preparación: (2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2,4-dicloro-5-fluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-2)**

5 Con la excepción de que se usó el compuesto (IX-1) obtenido en el ejemplo 5-1 de preparación en lugar del compuesto (IX-3) obtenido en el ejemplo 5-3 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-1 de preparación para dar el compuesto del título. 0,65 g (78%).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (d, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,67~1,88 (m, 4H), 2,33~3,35 (m, 1H), 2,94 (t, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,46~3,52 (m, 2H), 3,77~3,82 (m, 2H), 5,79~6,58 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,40 (m, 1H)

**Ejemplo 6-3 de preparación: (2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((3-fluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-3)**

15

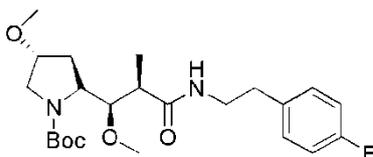


20 Con la excepción de que se usó el compuesto (IX-2) obtenido en el ejemplo 5-2 de preparación en lugar del compuesto (IX-1) obtenido en el ejemplo 5-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-1 de preparación para dar el compuesto del título. 0,65 g (95%).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (m, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,68 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,83 (t, 2H), 3,20~3,41 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,51~3,56 (m, 2H), 3,66~3,83 (m, 2H), 5,71~6,38 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,24 (m, 2H)

**Ejemplo 6-4 de preparación: (2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((4-fluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-4)**

30

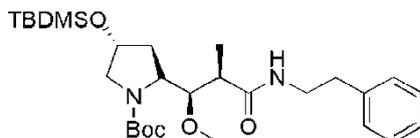


35 Con la excepción de que se usó 2-(4-fluorofenil)etanamina en lugar del compuesto (IX-1) obtenido en el ejemplo 5-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-1 de preparación para dar el compuesto del título. 0,66 g (93%).

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (m, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,65 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,80 (t, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,48~3,55 (m, 2H), 3,72~3,82 (m, 2H), 5,68~6,32 (m, 1H), 6,97 (s, 2H), 7,16 (d, 2H)

**Ejemplo 6-5 de preparación: (2R,4R)-4-((t-butildimetilsilil)oxi)-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(fenilamino)propil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-5)**

45

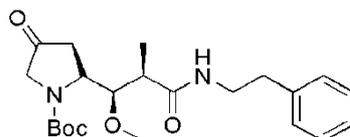


45 Con la excepción de que se usaron el compuesto (VIII-3) obtenido en el ejemplo 4-3 de preparación y 2-fenetamina en lugar del compuesto (VIII-2) obtenido en el ejemplo 4-2 de preparación y el compuesto (IX-1) obtenido en el

ejemplo 5-1 de preparación, respectivamente, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-1 de preparación para dar el compuesto del título. 0,71 g (95%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,04 (s, 6H), 0,85(s, 9H), 1,09(m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,70~2,82 (m, 3H), 3,26~3,33 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,86~4,3 (m, 4H), 5,70~6,25 (m, 2H), 7,21~7,30(m, 5H)

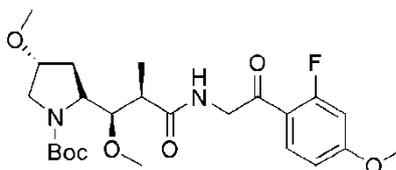
**Ejemplo 6-6 de preparación: (R)-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(fenetilamino)propil)-4-oxopirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-6)**



Con la excepción de que se usaron ácido (2R,3R)-3-((R)-1-(t-butoxicarbonil)-4-oxopirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropiónico y 2-fenetamina en lugar de los compuestos (VIII-2 y IX-1) obtenidos en los ejemplos 4-2 y 5-1 de preparación, respectivamente, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-1 de preparación para dar el compuesto del título. 0,33 g (85%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,08~1,17 (m, 3H), 1,20~1,27 (m, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,73 (m, 1H), 1,99~2,06 (m, 1H), 2,39~2,56 (m, 2H), 2,79~2,88 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,47~3,67 (m, 2H), 3,72~3,97 (m, 3H), 4,31~4,41 (m, 1H), 5,67~5,81 (m, 2H), 7,06~7,43 (m, 5H)

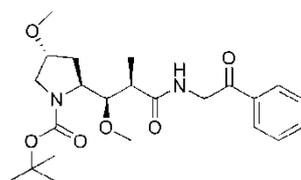
**Ejemplo 6-7 de preparación: (2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoetil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-7)**



Con la excepción de que se usó el compuesto (IX-4) obtenido en el ejemplo 5-4 de preparación en lugar del compuesto (IX-1) obtenido en el ejemplo 5-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-1 de preparación para dar el compuesto del título. 0,87 g (93%).

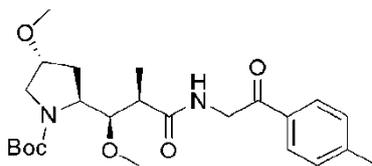
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,67~1,92 (m, 4H), 2,41~2,45 (m, 1H), 3,19~3,21 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 6,77 (m, 2H), 7,95 (m, 1H)

**Ejemplo 6-8 de preparación: (2S,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-((2-oxo-2-feniletil)amino)propil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-8)**



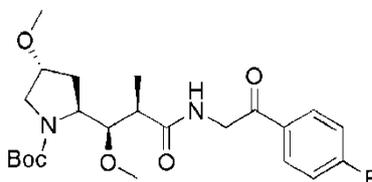
Con la excepción de que se usó 2-amino-1-feniletanona en lugar del compuesto (IX-1) obtenido en el ejemplo 5-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-1 de preparación para dar el compuesto del título. 1,7 g (93%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,27 (d, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,68~1,73 (m, 1H), 1,82~1,95 (m, 3H), 2,5 (m, 1H), 3,21~3,27 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,38~3,65 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,82~3,99 (m, 2H), 4,7 (s, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,97 (d, 1H)

**Ejemplo 6-9 de preparación: (2S,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-((2-oxo-2-(p-tolil)etil)amino)propil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-9)**

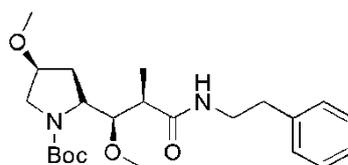
5 Con la excepción de que se usó 2-amino-1-(p-tolil)etanona en lugar del compuesto (IX-1) obtenido en el ejemplo 5-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-1 de preparación para dar el compuesto del título. 0,33 g (81 %).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,71~1,95 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,47~2,55 (m, 1H), 3,21~3,27 (m, 1H), 3,39~3,42 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,81 (m, 1H), 3,92~3,96 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 7,30 (d, J = 8,0Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,0Hz, 2H)

**Ejemplo 6-10 de preparación: (2S,4R)-2-((1R,2R)-3-((2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-10)**

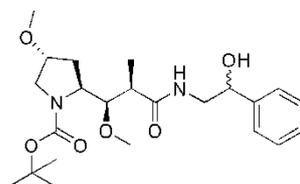
20 Con la excepción de que se usó 2-amino-1-(4-fluorofenil)etanona en lugar del compuesto (IX-1) obtenido en el ejemplo 5-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-1 de preparación para dar el compuesto del título. 0,56 g (81%).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26~1,33 (m, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,69~1,95 (m, 4H), 2,48~2,56 (m, 1H), 3,21~3,27 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,43~3,47 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,80~3,82 (m, 1H), 3,92~3,98 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 7,61 (m, 2H), 8,01~8,02 (m, 2H)

**Ejemplo 6-11 de preparación: (2R,4S)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(fenetilamino)propil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-11)**

30 Con la excepción de que se usaron ácido (2R,3R)-3-((2R,4S)-1-(t-butoxicarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-il)-3-metoxi-2-metilpropiónico y 2-fenetamina en lugar de los compuestos (VIII-2 y IX-1) obtenidos en los ejemplos 4-2 y 5-1 de preparación, respectivamente, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-1 de preparación para dar el compuesto del título. 0,26 g (61%).

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,18 (d, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,94~2,01 (m, 4H), 2,26~2,38 (m, 1H), 2,83 (t, 2H), 2,98 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,48~3,52 (m, 2H), 3,73~3,79 (m, 2H), 5,67~6,07 (m, 1H), 6,99~7,32 (m, 4H)

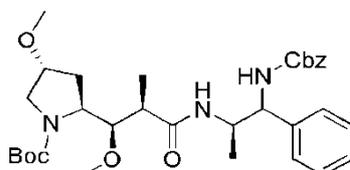
**Ejemplo 6-12 de preparación: (2S,4R)-2-((1R,2R)-3-((2-hidroxi-2-fenilet)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-12)**

Con la excepción de que se usó 2-amino-1-feniletanol en lugar del compuesto (IX-1) obtenido en el ejemplo 5-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-1 de preparación para dar el compuesto del título. 0,43 g (100%).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,23~1,31 (m, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,73~1,99 (m, 4H), 2,34~2,41 (m, 1H), 3,06~3,43 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,52~4,84 (m, 4H), 4,33~4,99 (m, 2H), 7,28~7,45 (m, 5H)

**Ejemplo 6-13 de preparación: (2S,4R)- 2-(6R,9R,10R)-6,9-dimetil-3,8-dioxo-1,5-difenil-2,11-dioxa-4,7-diazadodecan-10-il)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-13)**

10



Con la excepción de que se usó el compuesto (IX-13) obtenido en el ejemplo 5-13 de preparación en lugar del compuesto (IX-1) obtenido en el ejemplo 5-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-1 de preparación para dar el compuesto del título. 68 mg (39%).

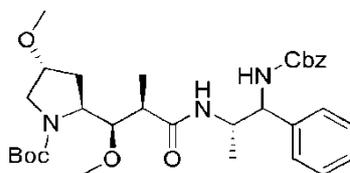
15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,98~1,28 (m, 7H), 1,43 (s, 9H), 1,71~2,29 (m, 4H), 3,21~3,30 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,72~3,75 (m, 2H), 4,33~4,69 (m, 1H), 5,0 (s, 2H), 5,82~6,13 (m, 1H), 6,46~7,0 (m, 1H), 7,21~7,40 (m, 10H)

20

**Ejemplo 6-14 de preparación: (2S,4R)-2-(6S,9R,10R)-6,9-dimetil-3,8-dioxo-1,5-difenil-2,11-dioxa-4,7-diazadodecan-10-il)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-14)**

25

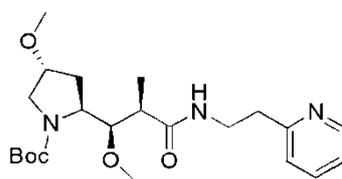


Con la excepción de que se usó el compuesto (IX-15) obtenido en el ejemplo 5-15 de preparación en lugar del compuesto (IX-1) obtenido en el ejemplo 5-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-1 de preparación para dar el compuesto del título. 0,13 g (73%).

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,98~1,26 (m, 7H), 1,40 (s, 9H), 1,71~2,29 (m, 4H), 3,20~3,26 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,46~3,72 (m, 2H), 4,28~4,43 (m, 1H), 5,0 (s, 2H), 5,82~6,13 (m, 1H), 6,46~7,0 (m, 1H), 7,21~7,40 (m, 10H)

**Ejemplo 6-15 de preparación: (2S,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-((2-(piridin-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-15)**

35



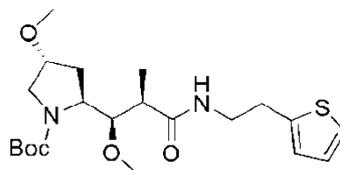
Con la excepción de que se usó 2-(piridin-2-il)etilamina en lugar del compuesto (IX-1) obtenido en el ejemplo 5-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-1 de preparación para dar el compuesto del título. 0,5 g (64%).

40

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,20 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,8Hz, 9H), 1,71 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,99 (s, 1H), 2,31 (m, 1H), 3,00 (t, 2H), 3,21 (t, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,53~3,84 (m, 4H), 7,16 (t, 2H), 7,61 (t, 1H), 8,52 (m, 1H)

45

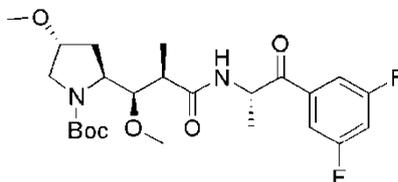
**Ejemplo 6-16 de preparación: (2S,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-((2-(tiofen-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-16)**



5 Con la excepción de que se usó 2-(tiofen-2-il)etilamina en lugar del compuesto (IX-1) obtenido en el ejemplo 5-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-1 de preparación para dar el compuesto del título. 0,8 g (99%).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,21 (m, 3H), 1,48 (d, J = 12,8Hz, 9H), 1,74 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,28~2,38 (m, 1H), 3,05 (t, J = 6,4Hz, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,53~3,57 (m, 2H), 3,74~3,86 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,94 (t, J = 3,6Hz, 1H), 7,15 (s, 1H)

15 **Ejemplo 6-17 de preparación: (2S,4R)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(3,5-difluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-17)**

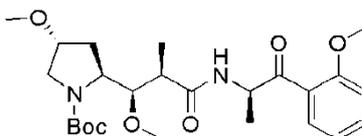


20 A una disolución del compuesto (IX-7) (0,36 g, 1,26 mmoles) obtenido en el ejemplo 5-7 de preparación en 5 ml de diclorometano se le añadieron gota a gota 4 ml de ácido trifluoroacético mientras se agita a 20~25°C durante 3 h. Tras terminar la reacción, el disolvente de la reacción se eliminó mediante concentración a vacío. Se añadió tolueno dos veces en una cantidad de 5 ml para eliminar completamente el ácido trifluoroacético antes de que se continuara la reacción.

25 El concentrado de la reacción (sal de TFA) y el compuesto (VIII-2) (0,40 g, 1,26 mmoles) obtenido en el ejemplo 4-2 de preparación se disolvieron en 5 ml de dimetilformamida. Se añadieron cianofosfonato de dietilo (DEPC) (0,19 ml, 1,32 mmoles) y trietilamina (0,89 ml, 6,30 mmoles) a 0°C a la disolución, que entonces se agitó a 20~25°C durante 16 h. Cuando la reacción se terminó, el disolvente de la reacción se eliminó mediante concentración a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y se extrajo con hidrogenosulfito de potasio 1 M, agua, una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y salmuera, y la capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 2:1 → acetato de etilo) para dar el compuesto del título. 0,53 g (94%).

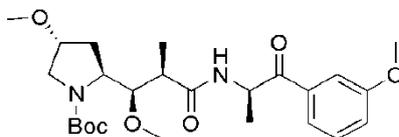
35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,19 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,52 (m, 3H), 1,85~1,91 (m, 5H), 2,92~2,94 (m, 2H), 3,30 (s, 6H), 3,61~3,67 (m, 4H), 5,27 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 8,03 (br, 1H)

**Ejemplo 6-18 de preparación: (2S,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-3-(((R)-1-(2-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-18)**



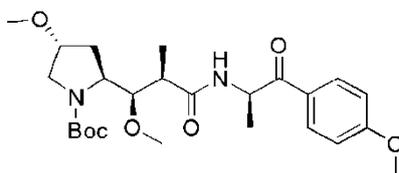
40 Con la excepción de que se usó el compuesto (IX-6) obtenido en el ejemplo 5-6 de preparación en lugar del compuesto (IX-7) obtenido en el ejemplo 5-7 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-17 de preparación para dar el compuesto del título. 0,21 g (75%).

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (m, 3H), 1,34 (m, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,71~2,45 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,71~3,89 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,76 (d, 1H)

**Ejemplo 6-19 de preparación: (2S,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-3-(((R)-1-(3-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-19)**

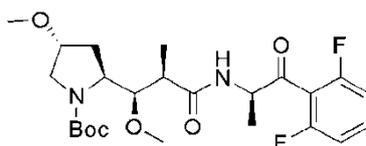
5 Con la excepción de que se usó (R)-1-(3-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de t-butilo en lugar del compuesto (IX-7) obtenido en el ejemplo 5-7 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-17 de preparación para dar el compuesto del título. 0,18 g (64%).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (m, 3H), 1,34 (m, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,71~2,45 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,71~3,80 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,58 (d, 1H)

**Ejemplo 6-20 de preparación: (2S,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-3-(((R)-1-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-20)**

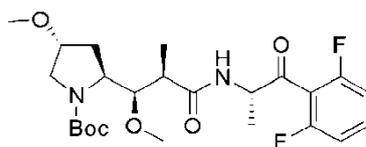
20 Con la excepción de que se usó el compuesto (IX-5) obtenido en el ejemplo 5-5 de preparación en lugar del compuesto (IX-7) obtenido en el ejemplo 5-7 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-17 de preparación para dar el compuesto del título. 0,23 g (82%).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (m, 3H), 1,34 (m, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,71~2,45 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,71~3,80 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,98 (m, 2H)

**Ejemplo 6-21 de preparación: (2S,4R)-2-((1R,2R)-3-(((R)-1-(2,6-difluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-21)**

30 Con la excepción de que se usó el compuesto (IX-8) obtenido en el ejemplo 5-8 de preparación en lugar del compuesto (IX-7) obtenido en el ejemplo 5-7 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-17 de preparación para dar el compuesto del título. 0,13 g (46%).

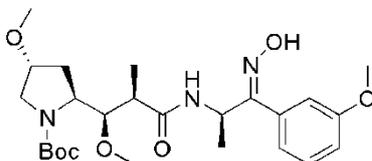
35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (m, 3H), 1,34 (m, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,71~2,45 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,71~3,80 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,46 (m, 1H)

**Ejemplo 6-22 de preparación: (2S,4R)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(2,6-difluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-22)**

45 Con la excepción de que se usó el compuesto (IX-9) obtenido en el ejemplo 5-0 de preparación en lugar del compuesto (IX-7) obtenido en el ejemplo 5-7 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-17 de preparación para dar el compuesto del título. 0,13 g (46%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (m, 3H), 1,34 (m, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,71~2,45 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,71~3,80 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,46 (m, 1H)

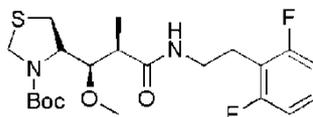
**Ejemplo 6-23 de preparación:** (2S,4R)-2-((1R,2R)-3-(((R,E)-1-(hidroxiimino)-1-(3-metoxifenil)propan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-23)



5 Con la excepción de que se usó el compuesto (IX-11) obtenido en el ejemplo 5-11 de preparación en lugar del compuesto (IX-7) obtenido en el ejemplo 5-7 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-17 de preparación para dar el compuesto del título. 0,23 g (52%).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,28 (m, 6H), 1,45 (m, 9H), 1,75 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,80-3,98 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,30 (m, 1H)

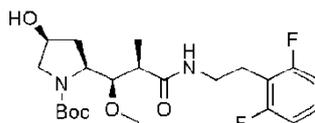
15 **Ejemplo 6-24 de preparación:** (S)-4-((1R,2R)-3-((2,6-difluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)tiiazolidin-3-carboxilato de t-butilo (X-24)



20 Con la excepción de que se usó el compuesto (VIII-4) obtenido en el ejemplo 4-4 de preparación en lugar del compuesto (VIII-2) obtenido en el ejemplo 4-2 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-1 de preparación para dar el compuesto del título. 0,32 g (64%).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,17~1,25 (d, 3H), 1,47 (s, 9H), 2,65~3,12 (m, 8H), 3,42 (s, 3H), 3,77~4,18 (m, 2H), 4,16~4,21 (m, 2H), 5,11 (br, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,59 (m, 1H)

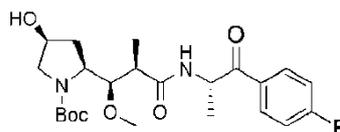
**Ejemplo 6-25 de preparación:** (2S,4S)-2-((1R,2R)-3-((2,6-difluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-25)



30 Con la excepción de que se usó el compuesto (VIII-4) obtenido en el ejemplo 4-4 de preparación en lugar del compuesto (VIII-2) obtenido en el ejemplo 4-2 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-1 de preparación para dar el compuesto del título. 3,5 g (75%).

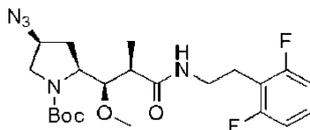
35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (m, 3H), 1,48 (d, 9H), 1,62~1,66 (m, 2H), 1,81~1,89 (m, 1H), 2,07~2,14 (m, 1H), 2,22~2,36 (m, 1H), 2,87~2,92 (m, 2H), 3,36~3,41 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,81~3,91 (m, 1H), 3,98~4,00 (m, 1H), 4,11~4,13 (m, 1H), 4,62~4,64 (d, 1H), 5,59 (brs, 1H), 6,03 (brs, 1H), 6,87 (m, 2H), 7,18~7,19 (m, 1H)

40 **Ejemplo 6-26 de preparación:** (2S,4S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-26)



45 Con la excepción de que se usaron los compuestos (VIII-4) obtenidos en el ejemplo 4-4 de preparación y (S)-1-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de t-butilo en lugar de los compuestos (VIII-2 y IX-7) obtenidos en los ejemplos 4-2 y 5-7 de preparación, respectivamente, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-17 de preparación para dar el compuesto del título. 0,25 g (81%).

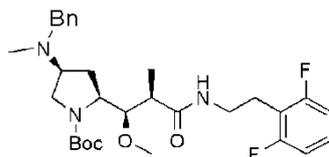
50 LC-MS m/z: [M]<sup>+</sup>

**Ejemplo 6-27 de preparación: (2S,4S)-4-azido-2-((1R,2R)-3-((2,6-difluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-27)**

5 Con la excepción de que se usó el compuesto (VIII-5) obtenido en el ejemplo 4-5 de preparación en lugar del compuesto (VIII-2) obtenido en el ejemplo 4-2 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-1 de preparación para dar el compuesto del título. 5,9 g (94%).

10  $[\alpha]_D^{25} = -17,35^\circ$  (c = 1, MeOH)

15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,18 (d, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,97~2,00 (m, 1H), 2,05~2,39 (m, 2H), 2,90~2,93 (t, 2H), 2,95~2,99 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,48~3,53 (m, 2H), 3,75~4,06 (m, 4H), 5,73 (brs, 1H), 6,08 (brs, 1H), 6,87 (t, 2H, J = 7,6Hz, 15,2Hz), 7,15~7,21 (m, 1H)

**Ejemplo 6-28 de preparación: (2S,4S)-4-(bencil(metil)amino)-2-((1R,2R)-3-((2,6-difluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo (X-28)**

20 Una disolución del compuesto (X-27) (5,37 g, 11,5 mmoles) obtenido en el ejemplo 6-27 de preparación en 100 ml de metanol se agitó durante 16 h en presencia de paladio al 10% carbono (0,5 g) en una atmósfera de hidrógeno. Tras terminar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se lavó varias veces con metanol. La eliminación del disolvente a vacío dejó (2S,4S)-4-amino-2-((1R,2R)-3-((2,6-difluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo 4,96 g (98%).

25  $[\alpha]_D^{25} = -39,65^\circ$  (c=1, MeOH)

30 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,17 (m, 3H), 1,47 (m, 9H), 1,88 (m, 2H), 2,94~2,00 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,23~2,45 (m, 1H), 2,76~2,78 (m, 1H), 2,89~2,92 (m, 2H), 2,98~3,03 (m, 1H), 3,44~3,55 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,78~4,05 (m, 3H), 5,80 (brs, 1H), 6,28 (brs, 1H), 6,84 (t, 2H, J = 7,6Hz, 15,2Hz), 7,12~7,33 (m, 7H)

35 El residuo se disolvió en 100 ml de metanol en una atmósfera de argón. A esta disolución se le añadió benzaldehído (1,07 ml, 10,6 mmoles) y se agitó a 20~25°C durante 1 h. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,67 g, 10,6 mmoles) a la disolución, que entonces se agitó durante 16 h. Nuevamente, la disolución resultante se mezcló con paraformaldehído (0,91 g, 10,1 mmoles) mientras se agita durante 2 h, y después con cianoborohidruro de sodio (0,67 g, 10,6 mmoles) mientras se agita durante 4 h. Cuando la reacción se terminó, el metanol se eliminó mediante concentración a vacío, y el residuo se disolvió en 100 ml de acetato de etilo, y se lavó con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa acuosa así formada se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a vacío hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título. 2,74 g (50%).

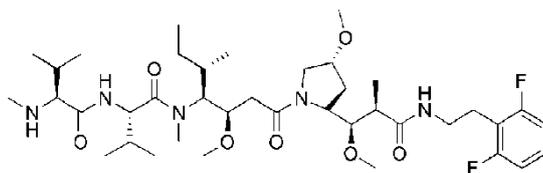
40 LC-MS m/z: 545,7[M+H]<sup>+</sup>

45 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,19 (m, 3H), 1,51 (m, 9H), 1,88 (m, 2H), 2,94~2,00 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,27~2,41 (m, 1H), 2,76~2,78 (m, 1H), 2,89~2,92 (m, 2H), 2,98~3,03 (m, 1H), 3,44~3,55 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,78~4,05 (m, 3H), 5,8 (brs, 1H), 6,28 (brs, 1H), 7,12~7,19 (m, 1H), 7,22~7,25 (m, 1H)

**Ejemplos: Preparación del compuesto de fórmula química I**

50 **Ejemplo 1: (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2,6-difluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-1)**

55



A una disolución del compuesto (X-1) (0,87 g, 2,04 mmoles) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación en 3 ml de diclorometano se le añadieron gota a gota 2 ml de ácido trifluoroacético, seguido de agitación a 20~25°C durante 3 h. Tras terminar la reacción, el disolvente de la reacción se eliminó mediante concentración a vacío. Se añadió tolueno dos veces en una cantidad de 5 ml para eliminar completamente el ácido trifluoroacético antes de que se continuara la reacción.

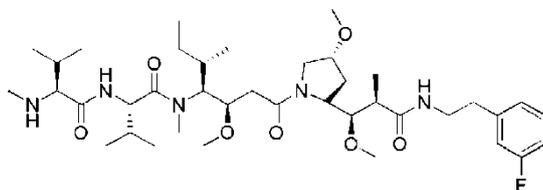
El concentrado de la reacción (sal de TFA) y ácido (5S,8S,11S,12R)-11-((S)-sec-butil)-5,8-diisopropil-12-metoxi-4,10-dimetil-3,6,9-trioxo-1-fenil-2-oxa-4,7,10-triazatetradecan-14-oico (compuesto II-1) (1,00 g, 2,04 mmoles) se disolvieron en 5 ml de dimetilformamida. Se añadieron cianofosfonato de dietilo (DEPC) (0,34 ml, 2,05 mmoles) y trietilamina (1,44 ml, 10,22 mmoles) a 0°C a la disolución, que entonces se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la reacción se terminó, el disolvente de la reacción se eliminó mediante concentración a vacío. El residuo se disolvió en 20 ml de acetato de etilo, y se extrajo con hidrogenosulfito de potasio 1 M, agua, una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y salmuera, y la capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 2:1 → acetato de etilo) para dar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-1), como un aceite amarillo pálido. 1,29 g (74%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,75~0,98 (m, 19H), 1,06 (m, 1H), 1,18~1,27 (m, 4H), 1,38 (m, 1H), 1,91~2,04 (m, 4H), 2,21~2,52 (m, 4H), 2,87~2,91 (m, 5H), 2,99 (m, 2H), 3,1 (s, 1H), 3,31 (s, 6H), 3,37 (s, 3H), 3,43~3,51 (m, 3H), 3,82 (dd, 1H), 4,09~4,15 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 5,12~5,23 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 6,82~6,87 (m, 2H), 7,13~7,17 (m, 1H), 7,30~7,34 (m, 5H)

El compuesto (1,29 g, 1,47 mmoles) en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-1) se disolvió en 9 ml de alcohol t-butílico y 1 ml de agua, y se hizo reaccionar en presencia de paladio al 10%-carbono (0,1 g) en una atmósfera de hidrógeno durante 3 h mientras se agita. Tras terminar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celita, y se lavó varias veces con metanol. La eliminación del disolvente a vacío proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillento pálido. 1,06 g (100%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,78~0,98 (m, 20H), 1,06 (m, 1H), 1,16~1,27 (m, 4H), 1,38 (m, 1H), 1,65~1,76 (m, 7H), 1,89~2,02 (m, 5H), 2,31~2,38 (m, 5H), 2,71~2,75 (m, 1H), 2,88~2,89 (m, 2H), 3,00 (s, 2H), 3,10 (d, 1H), 3,29 (s, 6H), 3,35 (s, 3H), 3,41~3,48 (m, 3H), 3,79~3,82 (dd, 1H), 4,08~4,15 (m, 2H), 4,72~4,86 (m, 2H), 6,56 (m, 1H), 6,79~6,85 (m, 2H), 7,10~7,15 (m, 1H), 7,16~7,22 (m, 1H), 7,55 (d, 1H)

**Ejemplo 2: (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((3-fluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-2)**



Con la excepción de que se usó el compuesto (X-3) obtenido en el ejemplo 6-3 de preparación en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 6-1 para dar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-2). 0,58 g (84%).

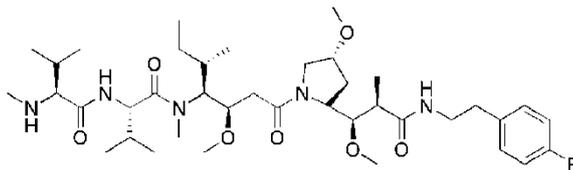
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,78~0,99 (m, 19H), 1,06 (m, 1H), 1,19~1,25 (m, 4H), 1,34 (m, 1H), 1,67~1,74 (m, 4H), 2,16~2,38 (m, 4H), 2,83~2,91 (m, 5H), 3,00~3,12 (m, 2H), 3,10 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,44~3,51 (m, 3H), 3,82 (dd, 1H), 4,09~4,15 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 5,19~5,22 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 6,89~6,98 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,31~7,34 (m, 5H)

El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-2). 0,48 g (100%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81~0,98 (m, 20H), 1,06 (m, 1H), 1,19~1,25 (m, 4H), 1,38 (m, 1H), 1,65~1,79 (m, 7H),

1,90~2,06 (m, 5H), 2,31~2,41 (m, 5H), 2,71~2,75 (m, 1H), 2,88~2,89 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 3,10 (d, 1H), 3,31 (s, 6H), 3,37 (s, 3H), 3,4~3,56 (m, 3H), 3,82~3,85 (dd, 1H), 4,02~4,13 (m, 2H), 4,75~4,79 (m, 2H), 6,64 (m, 1H), 6,93~7,02 (m, 2H), 7,12~7,18 (m, 2H)

5 **Ejemplo 3: (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((4-fluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-3)**



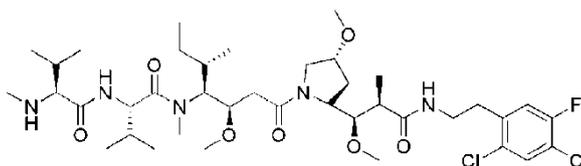
10 Con la excepción de que se usó el compuesto (X-4) obtenido en el ejemplo 6-4 de preparación en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para dar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-3). 1,57 g (92 %).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,78~0,99 (m, 19H), 1,06 (m, 1H), 1,19~1,27 (m, 4H), 1,38 (m, 1H), 1,91~2,04 (m, 4H), 2,17~2,38 (m, 4H), 2,77~2,91 (m, 5H), 3,00~3,12 (m, 2H), 3,10 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,44~3,51 (m, 3H), 3,82 (dd, 1H), 4,09~4,15 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 5,12~5,22 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 6,93~6,98 (m, 3H), 7,14~7,18 (m, 3H), 7,31~7,34 (m, 6H)

20 El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-3). 0,60 g (100%).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81~0,98 (m, 20H), 1,06 (m, 1H), 1,19~1,25 (m, 4H), 1,38 (m, 1H), 1,65~1,79 (m, 7H), 1,90~2,06 (m, 5H), 2,31~2,41 (m, 5H), 2,71~2,75 (m, 1H), 2,88~2,89 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 3,10 (d, 1H), 3,31 (s, 6H), 3,37 (s, 3H), 3,41~3,56 (m, 3H), 3,82~3,85 (dd, 1H), 4,02~4,13 (m, 2H), 4,75~4,79 (m, 2H), 6,64 (m, 1H), 6,86~7,00 (m, 3H), 7,57~7,60 (m, 1H)

30 **Ejemplo 4: (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2,4-dicloro-5-fluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-4)**



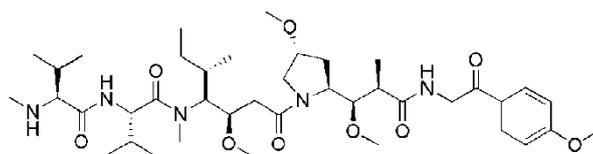
35 Con la excepción de que se usó el compuesto (X-2) obtenido en el ejemplo 6-2 de preparación en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para dar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-4). 0,94 g (75%).

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,68~0,97 (m, 19H), 1,07 (m, 1H), 1,18~1,25 (m, 4H), 1,34 (m, 1H), 1,70~1,78 (m, 4H), 1,91~2,04 (m, 3H), 2,21~2,42 (m, 3H), 2,87~2,91 (m, 5H), 3,27 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,44~3,51 (m, 3H), 3,82 (dd, 1H), 4,09~4,15 (m, 2H), 4,66~4,70 (m, 1H), 5,09~5,22 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,09~7,11 (m, 1H), 7,30~7,34 (m, 5H), 7,40~7,44 (m, 1H)

45 El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-4). 0,70 g (92%).

50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,71~0,99 (m, 19H), 1,05 (m, 1H), 1,18~1,25 (m, 4H), 1,34 (m, 1H), 1,70~1,78 (m, 4H), 1,21~2,04 (m, 3H), 2,21~2,42 (m, 3H), 2,87~2,91 (m, 5H), 3,31 (s, 6H), 3,38 (s, 3H), 3,44~3,51 (m, 3H), 3,82 (dd, 1H), 4,09~4,15 (m, 2H), 4,68~4,72 (m, 1H), 5,09~5,22 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,09~7,11 (m, 1H), 7,30~7,34 (m, 5H), 7,40~7,44 (m, 1H)

**Ejemplo 5: (2S)-N-((3R,4S)-3-metoxi-1-((2R,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-3-((4-metoxifenil)-2-oxoetil)amino)-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-5)**



5 Con la excepción de que se usó (2S,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-3-((2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)amino)-2-metil-3-oxopropil)pirrolidín-1-carboxilato de t-butilo en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para dar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-5). 0,35 g (78%).

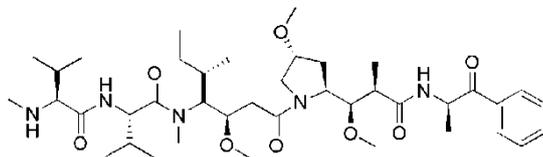
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,71~0,88 (m, 12H), 0,95~1,07 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,26~1,33 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,67~1,86 (m, 2H), 2,00~2,08 (m, 3H), 2,24~2,32 (m, 2H), 2,41~2,47 (m, 2H), 2,59 (t, J = 7,2Hz, 1H), 2,87~2,99 (m, 4 H), 3,08 (br, 1 H), 3,24 (s, 3H), 3,28~3,55 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,99~4,11 (m, 2H), 4,13~4,15 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,67~4,71 (m, 4H), 5,09~5,23 (m, 3H), 6,49 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,09 (br, 1H), 7,21~7,34 (m, 5H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

15 El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-5). 0,26 g (90%).

MALDI-TOF MS m/z: 731,8 [M+H]<sup>+</sup>

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,79~0,84 (m, 3H), 0,90~1,03 (m, 12H), 1,25~1,33 (m, 3H), 1,68~1,89 (m, 6H), 2,02~2,05 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,38~2,61 (m, 2H), 2,74 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,02~3,03 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,32~3,34 (m, 3H), 3,40~3,46 (m, 6H), 3,78 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,99~4,16 (m, 3H), 4,25 (br, 1H), 4,70~4,78 (m, 4H), 6,70 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (br, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

25 **Ejemplo 6: (2S)-N-((3R,4S)-3-metoxi-1-((2R,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((R)-1-oxo-1-fenilpropan-2-il)amino)propil)pirrolidín-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-6)**



30 Con la excepción de que se usó (2S,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((R)-1-oxo-1-fenilpropan-2-il)amino)propil)pirrolidín-1-carboxilato de t-butilo en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para dar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-6). 0,27 g (88%).

35 ES-MS m/z: 850 [M+H]<sup>+</sup>

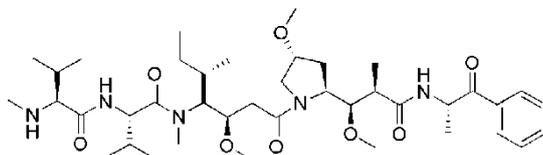
40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,77~0,90 (m, 12H), 0,96 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,73~1,81 (m, 5H), 1,97~2,00 (m, 3H), 2,20~2,33 (m, 3H), 2,42~2,53 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,99 (s, 6H), 3,28 (s, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,37~3,50 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,97 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 4,12~4,15 (m, 3H), 4,61~4,70 (m, 2H), 5,09~5,21 (m, 3H), 5,56 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,51 (br, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (br, J = 7,2 Hz, 1H), 7,29~7,35 (m, 5H), 7,49 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,2 Hz, 2H)

45 El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-6). 0,22 g (98%).

MALDI-TOF MS m/z: 715,7 [M+H]<sup>+</sup>, 738,1 [M+Na]<sup>+</sup>

50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81~1,04 (m, 9H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,34~1,42 (m, 1H), 1,68~1,86 (m, 5H), 1,91~2,09 (m, 5H), 2,31~2,49 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,74 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,31 (s, 6H), 3,36 (s, 3 H), 3,41 (s, 1H), 3,43~3,53 (m, 1H), 3,73~3,93 (m, 2H), 4,08~4,19 (m, 2H), 4,65 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,73~ 4,86 (m, 2H), 6,92 (br, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21~7,40 (m, 5H), 7,59~7,62 (m, 1H)

**Ejemplo 7: (2S)-N-((3R,4S)-3-metoxi-1-((2S,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-1-oxo-1-fenilpropan-2-il)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (1-7)**



5

Con la excepción de que se usó (2S,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-1-oxo-1-fenilpropan-2-il)amino)propil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para dar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-7). 0,31 g (90%).

10

ES-MS m/z: 850 [M+H]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,78~0,91 (m, 12H), 0,97 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,43 (d, J = 7,2Hz, 3H), 1,73~1,82 (m, 5H), 1,97~2,06 (m, 3H), 2,23~2,43 (m, 4H), 2,49 (t, J = 7,2Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,99 (s, 6H), 3,14 (s, 1H), 3,23~3,53 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 4,00 (dd, J = 2,4, 7,2Hz, 1H), 4,13~4,16 (m, 2H), 4,27~4,29 (m, 1H), 4,67~4,81 (m, 2H), 5,10~5,23 (m, 3H), 5,52 (t, J = 7,2Hz, 1H), 6,51 (br, J = 8,8Hz, 1H), 7,27~7,35 (m, 5H), 7,48 (t, J = 7,2Hz, 2H), 7,51~7,61 (m, 1H), 7,59 (t, J = 7,2Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,2Hz, 2H)

15

El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-7). 0,24 g (93%).

20

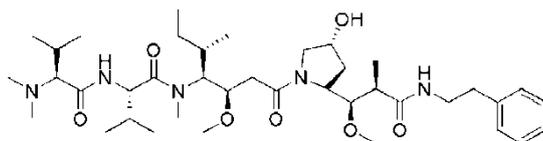
MALDI-TOF MS m/z: 716,0 [M+H]<sup>+</sup>, 738,0 [M+Na]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,82~1,01 (m, 12H), 1,14 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,26 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,30 (d, J = 7,2Hz, 3H), 1,98~2,12 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,36~2,50 (m, 2H), 2,73~2,76 (m, 2 H), 3,01~3,04 (m, 3H), 3,32~3,54 (m, 2H), 3,30 (s, 6H), 3,39 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,81~3,85 (m, 2H), 4,07~4,08 (m, 2H), 4,32~4,48 (m, 2H), 4,58~4,60 (m, 1H), 4,73~4,79 (m, 2H), 6,35 (br, J = 8,8Hz, 1H), 6,64 (br, J = 8,0Hz, 1H), 7,21~7,44 (m, 6H), 7,56~7,60 (m, 1H)

25

30

**Ejemplo 8: (S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-4-hidroxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(fenetilamino)propil)pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetilbutanamida (I-8)**



35

Con la excepción de que se usaron el compuesto (X-5) obtenido en el ejemplo 6-5 de preparación y ácido (3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N,3-dimetilbutanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoico (compuesto II-2) en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación y el compuesto (II-1), respectivamente, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para dar un compuesto en el que se protegió el grupo hidroxilo del compuesto (I-8). 0,36 g (68%).

40

MALDI-TOF MS m/z: 832,9 [M+H]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,04 (s, 6H), 0,92~1,05 (m, 20H), 1,09 (m, 3H), 1,46 (m, 4H), 1,62 (s, 2H), 1,97~2,17 (m, 3H), 2,44~2,46 (m, 3H), 2,71~2,80 (m, 3H), 2,81~2,89 (m, 1H), 2,91~2,94 (m, 2H), 2,71~2,80 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,26~3,33 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,86~4,30 (m, 4H), 5,70~6,25 (m, 2H), 7,21~7,30 (m, 5H)

45

El compuesto (0,07 g, 0,08 mmoles) en el que se protegió el hidroxilo del compuesto (I-8) se disolvió en 6 ml de tetrahidrofurano, y se hizo reaccionar con fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M (0,3 ml, 0,25 mmoles) durante 5 h mientras se agita. La reacción se terminó con una disolución saturada de cloruro de amonio, y la mezcla de reacción se extrajo con 30 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua, seguido de concentración a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 9:1) para dar el compuesto del título. 54 mg (90%).

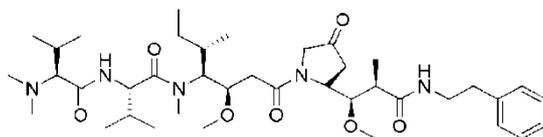
50

55

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,92~1,05 (m, 20H), 1,09 (m, 3H), 1,46 (m, 4H), 1,62 (s, 2H), 1,97~2,17 (m, 3H),

2,44~2,46 (m, 3H), 2,71~2,80 (m, 3H), 2,81~2,89 (m, 1H), 2,91~2,94 (m, 2H), 2,71~2,80 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,26~3,33 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,86~4,3 (m, 4H), 5,70~6,25 (m, 2H), 7,21~7,30 (m, 5H)

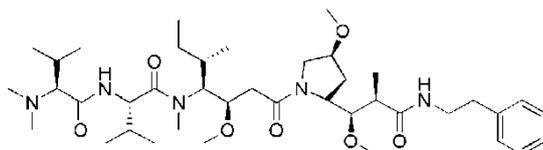
5 **Ejemplo 9: (S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((R)-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(fenetilamino)propil)-4-oxopirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetilbutanamida (I-9)**



10 Con la excepción de que se usaron el compuesto (X-6) obtenido en el ejemplo 6-6 de preparación y el compuesto (II-2) en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación y el compuesto (II-1), respectivamente, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para dar el compuesto del título. 0,25 g (72%).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,80-0,88 (m, 3H), 0,92-1,05 (m, 15H), 1,09~1,25 (m, 4H), 1,60 (m, 3H), 1,99-2,17 (m, 4H), 2,24-2,37 (m, 6H), 2,43-2,50 (m, 5H), 2,81-2,84 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,53 (m, 3H), 3,73-4,3 (m, 4H), 4,71-4,79 (m, 2H), 5,70 (m, 1H), 7,18-7,36 (m, 5H)

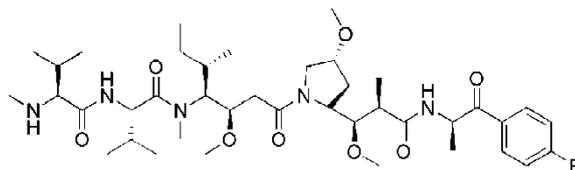
20 **Ejemplo 10: (S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((2R,4S)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(fenetilamino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetilbutanamida (I-10)**



25 Con la excepción de que se usaron el compuesto (X-11) obtenido en el ejemplo 6-11 de preparación y el compuesto (II-2) en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación y el compuesto (II-2), respectivamente, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para dar el compuesto del título. 0,80 g (73%).

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,80~0,83 (m, 3H), 0,92~1,02 (m, 16H), 1,18~1,22 (m, 4H), 1,83 (m, 3H), 2,07~2,17 (m, 4H), 2,24~2,37 (m, 6H), 2,43~2,50 (m, 4H), 2,81~2,88 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,49~3,53 (m, 3H), 3,87~4,22 (m, 4H), 4,76~4,79 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 7,18~7,38 (m, 5H)

35 **Ejemplo 11: (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((R)-1-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-11)**



40 Con la excepción de que se usó (2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((R)-1-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para dar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-11). 0,55 g (68%).

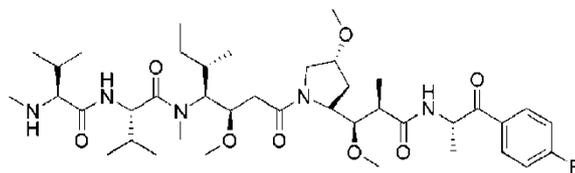
45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,71~1,03 (m, 20H), 1,22 (d, 3H), 1,33~1,37 (m, 4H), 1,40~1,44 (m, 3H), 1,60~1,81 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 4,06~4,15 (m, 2H), 4,22~4,27 (m, 2H), 4,64~4,69 (m, 2H), 5,09~5,13 (m, 2H), 5,23~5,30 (m, 2H), 5,50 (m, 1H), 7,18 (t, 2H), 7,34 (m, 5H), 8,01~8,05 (m, 2H)

El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-11). 0,44 g (100%).

50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,71~1,03 (m, 20H), 1,22 (d, 3H), 1,33~1,37 (m, 4H), 1,40~1,44 (m, 3H), 1,60~1,81 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 4,06~4,15 (m, 2H), 4,22~4,27

(m, 2H), 4,64~4,69 (m, 2H), 5,09~5,13 (m, 2H), 5,23~5,30 (m, 2H), 5,50 (m, 1H), 7,18 (t, 2H), 8,01~8,05 (m, 2H)

**Ejemplo 12: (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-12)**



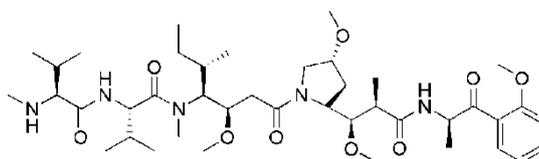
Con la excepción de que se usó (2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para dar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-12). 0,54 g (67%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,71~1,03 (m, 20H), 1,22 (d, 3H), 1,33~1,37 (m, 4H), 1,40~1,44 (m, 3H), 1,60~1,81 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 4,06~4,15 (m, 2H), 4,22~4,27 (m, 2H), 4,64~4,69 (m, 2H), 5,09~5,13 (m, 2H), 5,23~5,30 (m, 2H), 5,50 (m, 1H), 7,18 (t, 2H), 7,34 (m, 5H), 8,01~8,05 (m, 2H)

El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-12). 0,45 g (100%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,71~1,03 (m, 20H), 1,22 (d, 3H), 1,33~1,37 (m, 4H), 1,40~1,44 (m, 3H), 1,60~1,81 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 4,06~4,15 (m, 2H), 4,22~4,27 (m, 2H), 4,64~4,69 (m, 2H), 5,09~5,13 (m, 2H), 5,23~5,30 (m, 2H), 5,50 (m, 1H), 7,18 (t, 2H), 8,01~8,05 (m, 2H)

**Ejemplo 13: (S)-N-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((2R,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-3-(((R)-1-(2-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-13)**



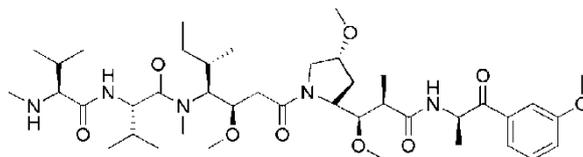
Con la excepción de que se usó el compuesto (X-18) obtenido en el ejemplo 6-18 de preparación en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para dar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-13). 0,23 g (69%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,78~0,99 (m, 19H), 1,29~1,42 (m, 6H), 1,69 (m, 6H), 1,95~2,04 (m, 2H), 2,21~2,43 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,90~3,00 (m, 6H), 3,21~3,42 (m, 7H), 3,55 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 4,01~4,26 (m, 3H), 4,66~4,69 (m, 2H), 5,12~5,22 (m, 2H), 5,52 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,34 (m, 5H), 7,52 (m, 1H), 7,75 (m, 1H)

El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-13). 0,16 g (100%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,78~0,99 (m, 19H), 1,29~1,42 (m, 6H), 1,69 (m, 6H), 1,95~2,04 (m, 2H), 2,21~2,43 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,90~3,00 (m, 6H), 3,21~3,42 (m, 7H), 3,55 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 4,01~4,26 (m, 3H), 4,66~4,69 (m, 2H), 5,12~5,22 (m, 2H), 5,52 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,75 (m, 1H)

**Ejemplo 14: (S)-N-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((2R,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-3-(((R)-1-(3-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-14)**



5

Con la excepción de que se usó el compuesto (X-19) obtenido en el ejemplo 6-19 de preparación en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para dar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-14). 0,18 g (60%).

10

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,78~0,99 (m, 19H), 1,29~1,42 (m, 6H), 1,69 (m, 6H), 1,95~2,04 (m, 2H), 2,21~2,43 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,90~3,00 (m, 6H), 3,21~3,42 (m, 7H), 3,55 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 4,01~4,26 (m, 3H), 4,66~4,69 (m, 2H), 5,12~5,22 (m, 2H), 5,52 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,34 (m, 5H)

15

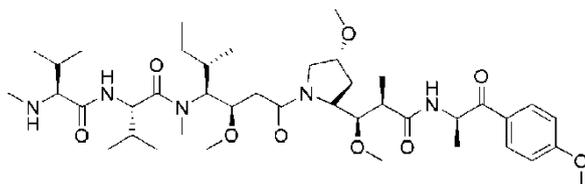
El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-14). 0,12 g (94%).

20

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,78~0,99 (m, 19H), 1,29~1,42 (m, 6H), 1,69 (m, 6H), 1,95~2,04 (m, 2H), 2,21~2,43 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,90~3,00 (m, 6H), 3,21~3,42 (m, 7H), 3,55 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 4,01~4,26 (m, 3H), 4,66~4,69 (m, 2H), 5,12~5,22 (m, 2H), 5,52 (m, 1H), 6,54 (d, 2H), 7,16 (m, 2H)

**Ejemplo 15: (S)-N-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((2R,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-3-(((R)-1-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-15)**

25



30

Con la excepción de que se usó el compuesto (X-20) obtenido en el ejemplo 6-20 de preparación en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para dar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-15). 0,26 g (62%)

35

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,73~0,81 (m, 19H), 0,90~0,96 (m, 6H), 1,25~1,30 (m, 3H), 1,34~1,42 (m, 7H), 1,95~2,04 (m, 2H), 2,21~2,43 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,90~3,00 (m, 6H), 3,21~3,42 (m, 7H), 3,55 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 4,01~4,26 (m, 3H), 4,66~4,69 (m, 2H), 5,12~5,22 (m, 2H), 5,52 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,95~7,05 (m, 3H), 7,30~7,34 (m, 5H), 7,95~7,98 (m, 2H)

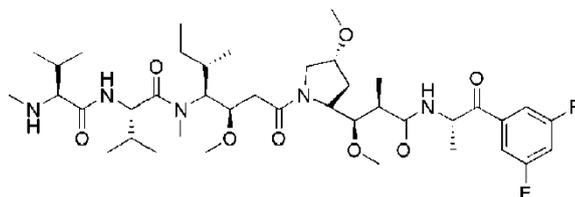
El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-15). 0,21 g (95%).

40

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,73~0,81 (m, 19H), 0,90~0,96 (m, 6H), 1,25~1,30 (m, 3H), 1,34~1,42 (m, 7H), 1,95~2,04 (m, 2H), 2,21~2,43 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,90~3,00 (m, 6H), 3,21~3,42 (m, 7H), 3,55 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 4,01~4,26 (m, 3H), 4,66~4,69 (m, 2H), 5,12~5,22 (m, 2H), 5,52 (m, 1H), 6,54 (d, 2H), 7,95~7,98 (d, 2H)

**Ejemplo 16: (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(3,5-difluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-16)**

45



Con la excepción de que se usó el compuesto (X-17) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para dar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-16). 0,43 g (61%).

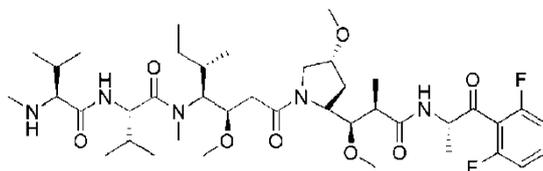
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,79~1,02 (m, 20H), 1,29 (m, 3H), 1,34~1,44 (m, 4H), 2,21~2,43 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,99~4,14 (m, 3H), 4,15~4,37 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,21~5,23 (m, 2H), 5,36 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,49 (m, 1H)

10 El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-16). 0,35 g (100%).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,79~1,02 (m, 20H), 1,29 (m, 3H), 1,34~1,44 (m, 4H), 2,21~2,43 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,99~4,14 (m, 3H), 4,15~4,37 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,21~5,23 (m, 2H), 5,36 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,49 (m, 2H)

**Ejemplo 17: (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(2,6-difluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-17)**

20



25 Con la excepción de que se usó el compuesto (X-22) obtenido en el ejemplo 6-22 de preparación en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para dar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-17). 0,16 g (67%).

25

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81~0,98 (m, 20H), 1,29 (m, 3H), 1,34~1,44 (m, 4H), 2,21~2,43 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,99~4,14 (m, 3H), 4,15~4,37 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,21~5,23 (m, 2H), 5,36 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,49 (m, 1H)

30

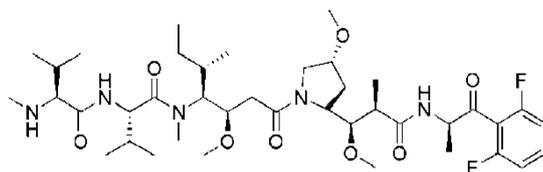
El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-17). 0,11 g (92%).

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81~0,98 (m, 20H), 1,29 (m, 3H), 1,34~1,44 (m, 4H), 2,21~2,43 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,99~4,14 (m, 3H), 4,15~4,37 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,21~5,23 (m, 2H), 5,36 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,49 (m, 1H)

35

**Ejemplo 18: (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((R)-1-(2,6-difluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-18)**

40



45 Con la excepción de que se usó el compuesto (X-21) obtenido en el ejemplo 6-21 de preparación en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para dar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-18). 0,16 g (67%).

45

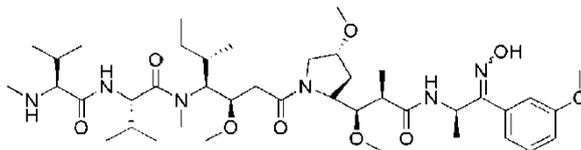
50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81~0,98 (m, 20H), 1,29 (m, 3H), 1,34~1,44 (m, 4H), 2,21~2,43 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,99~4,14 (m, 3H), 4,15~4,37 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,21~5,23 (m, 2H), 5,36 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,49 (m, 1H)

50

El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-18). 0,07 g (92%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81~0,98 (m, 20H), 1,29 (m, 3H), 1,34~1,44 (m, 4H), 2,21~2,43 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,99~4,14 (m, 3H), 4,15~4,37 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,21~5,23 (m, 2H), 5,36 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,49 (m, 1H)

- 5 **Ejemplo 19:** (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((R,Z)-1-(hidroxiimino)-1-(3-metoxifenil)propan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-19)



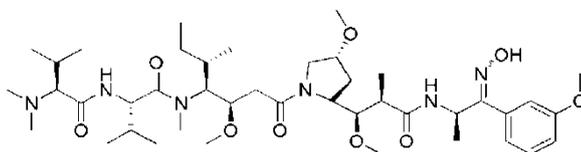
10 Con la excepción de que se usó el compuesto (X-23) obtenido en el ejemplo 6-23 de preparación en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-19). 0,28 g (62%).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,79~0,98 (m, 20H), 1,01 (m, 4H), 1,19~1,27 (m, 4H), 2,21~2,43 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,29 (s, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,99~4,14 (m, 3H), 4,15~4,37 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,21~5,23 (m, 2H), 5,36 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,49 (m, 1H)

20 El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-19). 0,17 g (94%).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,79~0,98 (m, 20H), 1,01 (m, 4H), 1,19~1,27 (m, 4H), 2,21~2,43 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,29 (s, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,99~4,14 (m, 3H), 4,15~4,37 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,21~5,23 (m, 2H), 5,36 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,49 (m, 1H)

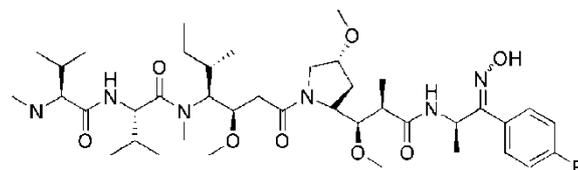
- 30 **Ejemplo 20:** (S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((R)-1-(hidroxiimino)-1-(3-metoxifenil)propan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetilbutanamida (I-20)



35 Con la excepción de que se usaron el compuesto (X-23) obtenido en el ejemplo 6-23 de preparación y el compuesto (II-2) en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación y el compuesto (II-1), respectivamente, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para dar el compuesto del título. 0,23 g (58%).

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,76~0,98 (m, 20H), 1,01~1,12 (m, 4H), 1,19~1,27 (m, 4H), 2,21~2,43 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,29 (s, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,42 (s, 6H), 3,61 (m, 1H), 3,99~4,14 (m, 3H), 4,15~4,37 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,21~5,23 (m, 2H), 5,36 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,49 (m, 1H)

- 45 **Ejemplo 21:** (S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((R)-1-(4-fluorofenil)-1-(hidroxiimino)propan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetilbutanamida (I-21)

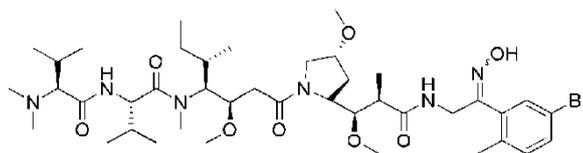


50 Con la excepción de que se usaron (2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((R)-1-(4-fluorofenil)-1-(hidroxiimino)propan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo y el compuesto (II-2) en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación y el compuesto (II-1), respectivamente, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para dar el compuesto del título. 0,17 g (63%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,76~0,98 (m, 20H), 1,01~1,12 (m, 4H), 1,17~1,27 (m, 4H), 2,25~2,43 (m, 4H), 2,77 (m,

2H), 3,00 (m, 2H), 3,29 (s, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,42 (s, 6H), 3,61 (m, 1H), 3,99~4,14 (m, 3H), 4,15~4,37 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,19~5,23 (m, 2H), 5,36 (m, 1H), 7,20 (t, 2H), 8,01~8,05 (m, 2H)

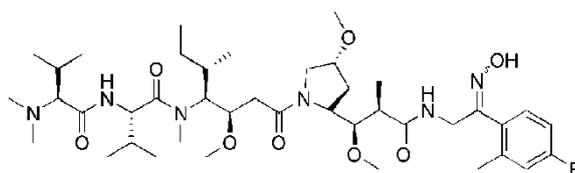
5 **Ejemplo 22: (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2-(5-bromo-2-metilfenil)-2-(hidroxiimino)etil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N,3-dimetilbutanamida (I-22)**



10 Con la excepción de que se usaron (2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2-(5-bromo-2-metilfenil)-2-(hidroxiimino)etil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo y el compuesto (II-2) en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación y el compuesto (II-1), respectivamente, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título. 35 mg (36%).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,73~0,97 (m, 20H), 1,01~1,12 (m, 4H), 1,19~1,23 (m, 4H), 2,28~2,42 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,30 (s, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,42 (s, 6H), 3,59 (m, 1H), 3,01~4,14 (m, 3H), 4,17~4,37 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,19~5,23 (m, 2H), 5,36 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,65 (m, 2H)

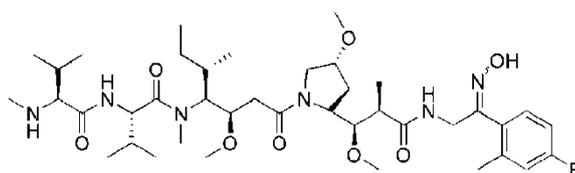
20 **Ejemplo 23: (S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(hidroxiimino)etil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetilbutanamida (I-23)**



25 Con la excepción de que se usaron (2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(hidroxiimino)etil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo y el compuesto (II-2) en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación y el compuesto (II-1), respectivamente, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título. 0,14 g (74%).

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,76~0,95 (m, 20H), 1,01~1,12 (m, 4H), 1,17~1,23 (m, 4H), 2,25~2,42 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,29 (s, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,42 (s, 6H), 3,59 (m, 1H), 3,01~4,14 (m, 3H), 4,17~4,37 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,19~5,23 (m, 2H), 5,36 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,71 (m, 2H)

35 **Ejemplo 24: (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(hidroxiimino)etil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-24)**



40 Con la excepción de que se usó (2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(hidroxiimino)etil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-24). 0,23 g (77%).

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,70~0,91 (m, 14H), 0,96~1,12 (m, 3H), 1,32 (d, J = 6,8Hz, 2H), 1,74~2,08 (m, 4H), 2,19~2,60 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,89~2,92 (m, 3H), 2,93~3,01 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,38~3,46 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,01 (dd, J = 7,6Hz, 2,4Hz, 1H), 4,03~4,06 (m, 1H), 4,11~4,18 (m, 2H), 4,23~4,28 (m, 2H), 4,60~4,64 (m, 2H), 4,64~4,72 (m, 1H), 5,04~5,25 (m, 2H), 6,64 (dd, J = 13,2Hz, 2,0Hz, 2H), 6,78 (dd, J = 8,8Hz, 2,4Hz, 2H), 7,34 (m, 5H), 7,87~7,98 (m, 2H)

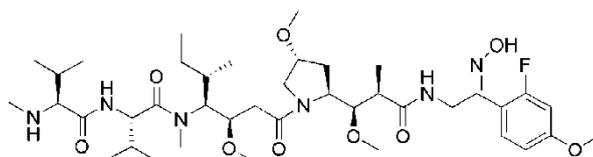
50

El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-24). 0,18 g (91%).

MALDI-TOF MS m/z: 803 [M+23]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,73~0,92 (m, 20H), 1,01~1,12 (m, 4H), 1,17~1,23 (m, 4H), 2,25~2,42 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,29 (s, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,01~4,14 (m, 3H), 4,17~4,37 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,19~5,23 (m, 2H), 5,36 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,71 (m, 2H)

**Ejemplo 25: (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2R)-3-(((E)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-hidroxiimino)etil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-25)**



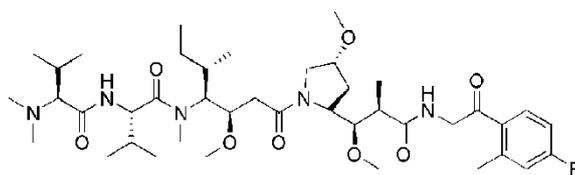
Con la excepción de que se usó (2S,4R)- 2-((1R,2R)-3-(((E)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-(hidroxiimino)etil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-25). 0,35 g (65%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,72~0,92 (m, 14H), 0,96 (d, J = 6,4Hz, 2H), 1,02 (d, J = 6,8Hz, 2H), 1,32 (d, J = 6,8Hz, 2H), 1,76~2,10 (m, 4H), 2,19~2,60 (m, 3H), 2,89~2,92 (m, 3H), 2,95~3,01 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,35~3,44 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,98 (dd, J = 7,6Hz, 2,4Hz, 1H), 4,00~4,06 (m, 1H), 4,11~4,15 (m, 2H), 4,24~4,28 (m, 2H), 4,62~4,64 (m, 2H), 4,68~4,70 (m, 1H), 5,09~5,23 (m, 2H), 6,64 (dd, J = 13,2Hz, 2,0Hz, 2H), 6,78 (dd, J = 8,8Hz, 2,4Hz, 2H), 7,34 (m, 5H), 7,95 (t, J = 8,4Hz, 2H)

El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-25). 0,15 g (96%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,80~0,84 (m, 3H), 0,88~1,03 (m, 17H), 1,32 (d, J = 7,2Hz, 3H), 1,35~1,39 (m, 2H), 1,98~2,10 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,36~2,51 (m, 3H), 2,74 (m, 1H), 3,02 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,46~3,56 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,99 (dd, J = 7,6Hz, 2,8Hz, 1H), 4,10~4,15 (m, 1H), 4,25~4,28 (m, 1H), 4,58~4,64 (m, 2H), 4,73~4,78 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,78 (qd, J = 10,4Hz, 2,8Hz, 1H), 7,95 (m, 1H)

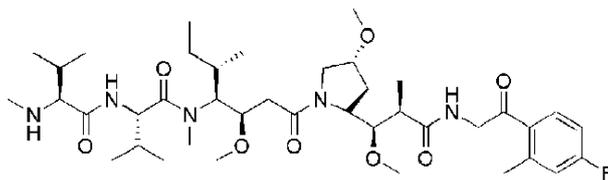
**Ejemplo 26: (S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(oxoetil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetilbutanamida (I-26)**



Con la excepción de que se usaron (2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(oxoetil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo y el compuesto (II-2) en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación y el compuesto (II-1), respectivamente, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título. 0,19 g (60%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,76~0,95 (m, 20H), 1,01~1,12 (m, 4H), 1,17~1,23 (m, 4H), 2,25~2,42 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,29 (s, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,42 (s, 6H), 3,59 (m, 1H), 3,01~4,14 (m, 3H), 4,17~4,37 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,17~5,21 (m, 2H), 5,36 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,75~7,81 (m, 2H)

**Ejemplo 27: (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(oxoetil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-27)**



5

Con la excepción de que se usó (2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(oxoetil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de t-butilo en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-27). 0,51 g (68%).

10

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,70~0,91 (m, 14H), 0,96~1,12 (m, 3H), 1,32 (d, J = 6,8Hz, 2H), 1,74~2,08 (m, 4H), 2,19~2,60 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,89~2,92 (m, 3H), 2,93~3,01 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,38~3,46 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,01 (dd, J = 7,6Hz, 2,4Hz, 1H), 4,03~4,06 (m, 1H), 4,11~4,18 (m, 2H), 4,23~4,28 (m, 2H), 4,60~4,64 (m, 2H), 4,64~4,72 (m, 1H), 5,04~5,25 (m, 2H), 6,64 (dd, J = 13,2Hz, 2,0Hz, 2H), 6,78 (dd, J = 8,8Hz, 2,4Hz, 2H), 7,34 (m, 5H), 7,87~7,98 (m, 2H)

15

El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-27). 0,39 g (93%).

20

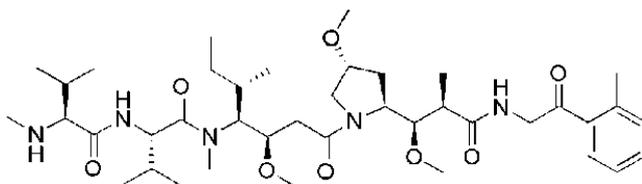
MALDI-TOF MS m/z: 765 [M+1]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,73~0,92 (m, 20H), 1,01~1,12 (m, 4H), 1,17~1,21 (m, 4H), 2,23~2,41 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,29 (s, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,01~4,14 (m, 3H), 4,17~4,37 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,19~5,23 (m, 2H), 5,36 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,73~7,89 (m, 2H)

25

**Ejemplo 28: (S)-N-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((2S,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-((2-oxo-2-(o-tolil)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-28)**

30



Con la excepción de que se usó (2S,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-((2-oxo-2-(o-tolil)etil)amino)propil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-28). 0,15 g (24%).

35

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,76~0,86 (m, 11H), 0,87 (d, J = 6,8Hz, 6H), 0,96 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,33 (d, J = 4,8Hz, 2H), 1,72~2,01 (m, 4H), 2,22~2,60 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,89~2,93 (m, 3H), 2,95~3,01 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,35~3,41 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 4,01~4,17 (m, 3H), 4,23~4,25 (m, 2H), 4,67~4,69 (m, 2H), 4,72~4,74 (m, 2H), 5,12~5,22 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,29~7,34 (m, 5H), 7,85~7,94 (m, 2H)

40

El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-28). 60 mg (46%).

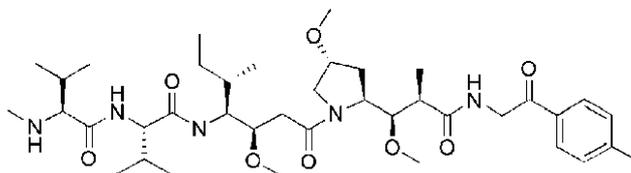
45

MALDI-TOF MS m/z: 747 [M+1]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81~0,85 (m, 3H), 0,92~1,03 (m, 17H), 1,26~1,29 (m, 3H), 1,31~1,44 (m, 2H), 1,96~2,08 (m, 4H), 2,35 (s, 6H), 2,38~2,53 (m, 3H), 2,77 (d, J = 4,8Hz, 1H), 3,03 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,34~3,40 (m, 1H), 3,44 (d, J = 8,4Hz, 3H), 3,45~3,55 (m, 1H), 3,80~3,84 (m, 1H), 3,89~3,98 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,75~4,79 (m, 2H), 4,85~4,91 (m, 1H), 7,09~7,16 (m, 2H), 7,31~7,38 (m, 2H)

50

**Ejemplo 29: (S)-N-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((2S,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-((2-oxo-2-(p-tolil)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-29)**



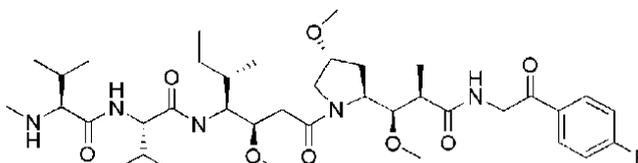
Con la excepción de que se usó el compuesto (X-9) obtenido en el ejemplo 6-9 de preparación en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-29). 0,24 g (95%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,76~0,86 (m, 11H), 0,87 (d, J = 6,8Hz, 6H), 0,96 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,33 (d, J = 4,8Hz, 2H), 1,74~2,03 (m, 4H), 2,20~2,61 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,89~2,93 (m, 3H), 2,95~3,01 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,35~3,44 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 4,00 (dd, J = 7,5Hz, 2,8Hz, 1H), 4,12~4,15 (m, 2H), 4,23~4,25 (m, 2H), 4,67~4,69 (m, 2H), 4,72~4,74 (m, 2H), 5,12~5,22 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,29~7,34 (m, 5H), 7,87 (d, J = 8,4Hz, 2H)

El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-29). 0,19 g (95%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81~0,85 (m, 3H), 0,92~1,03 (m, 17H), 1,26~1,29 (m, 3H), 1,31~1,44 (m, 2H), 1,96~2,10 (m, 4H), 2,33 (s, 6H), 2,37~2,51 (m, 3H), 2,74 (d, J = 4,8Hz, 1H), 3,03 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,34~3,40 (m, 1H), 3,42 (d, J = 8,4Hz, 3H), 3,47~3,56 (m, 1H), 3,80~3,84 (m, 1H), 3,91~3,98 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,75~4,79 (m, 2H), 4,85~4,91 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,30 (m, 2H)

**Ejemplo 30: (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2R)-3-(2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-30)**



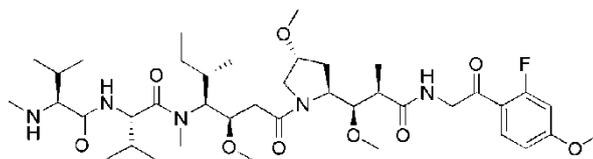
Con la excepción de que se usó el compuesto (X-10) obtenido en el ejemplo 6-10 de preparación en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-30). 0,25 g (97%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,75~0,86 (m, 11H), 0,88 (d, J = 6,4Hz, 6H), 0,96 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,32 (d, J = 7,2Hz, 2H), 1,76~2,03 (m, 4H), 2,20~2,61 (m, 3H), 2,89~2,93 (m, 3H), 2,95~3,01 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,35~3,44 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 4,00 (dd, J = 7,5Hz, 2,8Hz, 1H), 4,00~4,06 (m, 1H), 4,12~4,15 (m, 2H), 4,24~4,26 (m, 2H), 4,67~4,69 (m, 2H), 4,72 (d, J = 4,8Hz, 2H), 5,09~5,23 (m, 2H), 7,17 (t, J = 8,8Hz, 2H), 7,34 (m, 5H), 8,00 (dd, J = 8,8Hz, 5,2Hz, 2H)

El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-30). 0,2 g (95%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,74~0,83 (m, 4H), 0,86~1,03 (m, 16H), 1,25~1,29 (m, 2H), 1,33 (d, J = 6,8, 3H), 1,98~2,10 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,37~2,51 (m, 3H), 2,74 (d, J = 4,8Hz, 1H), 3,02 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,34 (d, J = 6,4Hz, 3H), 3,35~3,40 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,91~4,05 (m, 2H), 4,10~4,17 (m, 1H), 4,18~4,26 (m, 1H), 4,72 (d, J = 4,8Hz, 2H), 4,75~4,82 (m, 2H), 7,10 (t, J = 8,8Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,8Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 8,02 (m, 1H)

**Ejemplo 31: (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2R)-3-(2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoetil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-31)**



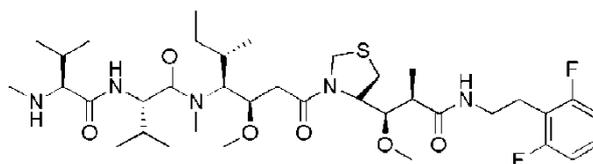
Con la excepción de que se usó el compuesto (X-7) obtenido en el ejemplo 6-7 de preparación en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-31). 0,24 g (95%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,72~0,92 (m, 14H), 0,96 (d, J = 6,4Hz, 2H), 1,02 (d, J = 6,8Hz, 2H), 1,32 (d, J = 6,8Hz, 2H), 1,76~2,10 (m, 4H), 2,19~2,60 (m, 3H), 2,89~2,92 (m, 3H), 2,95~3,01 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,35~3,44 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,98 (dd, J = 7,6Hz, 2,4Hz, 1H), 4,00~4,06 (m, 1H), 4,11~4,15 (m, 2H), 4,24~4,28 (m, 2H), 4,62~4,64 (m, 2H), 4,68~4,70 (m, 1H), 5,09~5,23 (m, 2H), 6,64 (dd, J = 13,2Hz, 2,0Hz, 2H), 6,78 (dd, J = 8,8Hz, 2,4Hz, 2H), 7,34 (m, 5H), 7,95 (t, J = 8,4Hz, 2H)

El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-31). 0,18 g (89%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,80~0,84 (m, 3H), 0,88~1,03 (m, 17H), 1,32 (d, J = 7,2Hz, 3H), 1,35~1,39 (m, 2H), 1,98~2,10 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,36~2,51 (m, 3H), 2,74 (m, 1H), 3,02 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,46~3,56 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,99 (dd, J = 7,6Hz, 2,8Hz, 1H), 4,10~4,15 (m, 1H), 4,25~4,28 (m, 1H), 4,58~4,64 (m, 2H), 4,73~4,78 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,78 (qd, J = 10,4Hz, 2,8Hz, 1H), 7,95 (m, 1H)

**Ejemplo 32:** (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-4-((1R,2R)-3-((2,6-difluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)tiazolidin-3-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-32)



Con la excepción de que se usó el compuesto (X-24) obtenido en el ejemplo 6-24 de preparación en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-32). 0,23 g (70%).

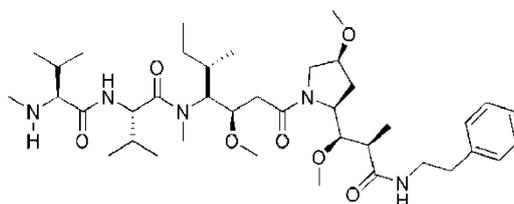
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,74~1,05 (m, 18H), 1,17~1,25 (d, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,61 (s, 2H), 2,21~2,47 (m, 3H), 2,65~3,12 (m, 8H), 2,88 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,77~4,18 (m, 3H), 4,16~4,21 (m, 3H), 4,66~4,70 (m, 2H), 5,09~5,23 (m, 3H), 7,32 (m, 7H), 7,59 (m, 1H)

El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto 1-32. 0,17 g (90%).

MALDI-TOF MS m/z: 742,9 [M+1]<sup>+</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,74~1,05 (m, 18H), 1,17~1,25 (d, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,61 (s, 2H), 2,21~2,47 (m, 3H), 2,65~3,12 (m, 8H), 2,88 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,77~4,18 (m, 3H), 4,16~4,21 (m, 3H), 4,66~4,70 (m, 2H), 5,16 (br, 1H), 7,32~7,37 (m, 2H), 7,59 (m, 1H)

**Ejemplo 33:** (2S)-N-((3R,4S)-3-metoxi-1-((2S,4S)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(fenetilamino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-33)



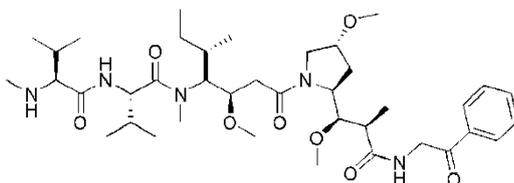
Con la excepción de que se usó el compuesto (X-11) obtenido en el ejemplo 6-11 de preparación en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-33). 0,40 g (77%).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,79~1,06 (m, 15H), 1,73~1,38 (m, 5H), 1,76~2,03 (m, 6H), 2,98~2,37 (m, 4H), 2,77~2,82 (m, 2H), 2,90~3,01 (m, 3H), 3,0 (s, 3H), 3,25~3,28 (m, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,38~3,54 (m, 3H), 3,74~3,75 (m, 1H), 3,81~3,96 (m, 1H), 3,93~3,96 (m, 1H), 4,09~4,11 (m, 1H), 4,68~4,69 (m, 1H), 5,09~5,23 (m, 2H), 6,16~6,17 (m, 1H), 6,53~6,54 (m, 1H), 7,17~7,34 (m, 10H)

10 El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-33). 0,31 g (93%).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81~0,85 (m, 3H), 0,92~1,16 (m, 15H), 1,16~1,24 (d, 3H), 1,27~1,37 (m, 1H), 1,89~2,12 (m, 5H), 2,33 (s, 3H), 2,36~2,37 (m, 3H), 2,74~2,96 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 3,23~3,28 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,4 (s, 3H), 3,51~3,62 (m, 3H), 3,7~3,78 (m, 1H), 3,81~3,96 (m, 1H), 3,91~3,97 (m, 1H), 4,11~4,15 (m, 2H), 4,44~4,88 (m, 2H), 6,2 (m, 1H), 7,17~7,34 (m, 5H), 7,57~7,60 (m, 1H)

20 **Ejemplo 34: (2S)-N-((3R,4S)-3-metoxi-1-((2S,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-((2-oxo-2-feniletil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-34)**



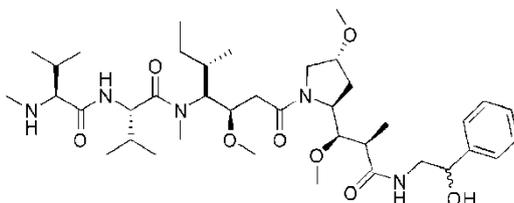
25 Con la excepción de que se usó el compuesto (X-8) obtenido en el ejemplo 6-8 de preparación en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-34). 2,36 g (81%).

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,71~1,04 (m, 17H), 1,31~1,32 (m, 4H), 1,77~1,81 (m, 2H), 1,92~2,04 (m, 4H), 2,17~2,61 (m, 4H), 2,89~2,95 (m, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,31 (s, 6H), 3,46 (s, 3H), 3,43~3,52 (m, 1H), 3,99~4,01 (m, 1H), 4,09~4,15 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,69~4,73 (m, 4H), 4,74~4,76 (d, 2H), 5,09~5,23 (m, 2H), 6,46~6,49 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,26~7,34 (m, 5H), 7,48~7,51 (t, 2H), 7,6~7,64 (t, 1H), 7,96~8,04 (d, 2H)

35 El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-34). 1,89 g (96%).

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81~0,85 (m, 3H), 0,92~1,14 (m, 13H), 1,25~1,43 (m, 5H), 1,46~1,89 (m, 6H), 1,92~2,22 (m, 5H), 2,33 (s, 3H), 2,45~2,54 (m, 2H), 2,73~2,74 (d, 1H), 3,02 (s, 3H), 3,32 (s, 6H), 3,41 (d, 3H), 3,52~3,84 (m, 3H), 3,92~4,06 (m, 3H), 4,75~4,8(m, 2H), 4,94~5,23 (m, 1H), 6,76~6,94 (m, 1H), 7,34~7,43 (m, 4H), 7,60 (m, 1H)

45 **Ejemplo 35: (2S)-N-((3R,4S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2R)-3-(2-(2-hidroxi-2-feniletil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-35)**



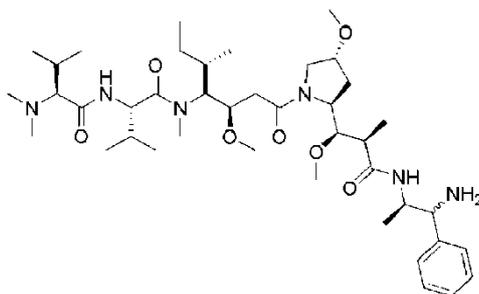
50 Con la excepción de que se usó el compuesto (X-12) obtenido en el ejemplo 6-12 de preparación en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-35). 0,24 g (57%).

55 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,71~0,97 (m, 17H), 1,22~1,29 (m, 4H), 1,77~1,81 (m, 2H), 1,92~2,04 (m, 4H), 2,17~2,61 (m, 4H), 2,88~2,95 (m, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,32 (s, 6H), 3,46 (s, 3H), 3,43~3,52 (m, 1H), 3,52~4,04 (m, 5H), 4,51~4,96 (m, 5H), 5,09~5,23 (m, 2H), 6,46~6,49 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,26~7,43 (m, 10H)

El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-35). 0,20 g (99%).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81~0,86 (m, 3H), 0,93~1,03 (m, 12H), 1,18 (d, 1H), 1,20~1,31 (m, 3H), 1,53~1,79 (m, 6H), 2,01~2,08 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,34~2,39 (m, 1H), 2,73~2,74 (d, 1H), 3,03 (d, 1H), 3,06 (s, 2H), 3,32 (s, 6H), 3,38~3,48 (m, 3H), 3,92~4,18 (m, 5H), 4,75~4,95 (m, 2H), 7,23~7,4 (m, 5H)

10 **Ejemplo 36: (2S)-N-((3R,4S)-1-((2S)-2-((1R,2R)-3-(((2R)-1-amino-1-fenilpropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N,3-dimetilbutanamida (I-36)**



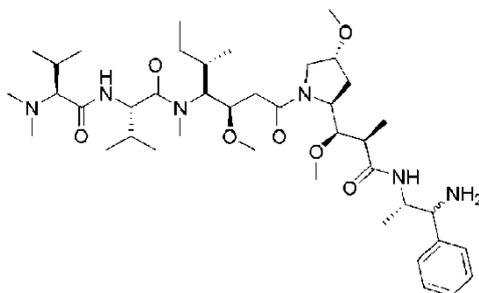
15 Con la excepción de que se usaron el compuesto (X-13) obtenido en el ejemplo 6-13 de preparación y el compuesto (II-2) en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación y el compuesto (II-1), respectivamente, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-36). 55 mg (52%).

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,79~0,81 (m, 3H), 0,92~1,09 (m, 12H), 1,11~1,25 (m, 6H), 1,72~2,24 (m, 9H), 2,24 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,98~2,93 (m, 3H), 3,33 (s, 6H), 3,35 (s, 3H), 3,45~3,54 (m, 2H), 3,71 (d, 1H), 4,01~4,15 (m, 2H), 4,23~4,37 (m, 2H), 4,69~4,75 (m, 2H), 5,12~5,22 (m, 2H), 6,74~6,88 (m, 1H), 7,26~7,33 (m, 10H)

25 El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-36). 44 mg (95%).

MALDI-TOF MS m/z: 731,6 [M+1]<sup>+</sup>

30 **Ejemplo 37: (2S)-N-((3R,4S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2R)-3-(((2S)-1-amino-1-fenilpropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N,3-dimetilbutanamida (I-37)**



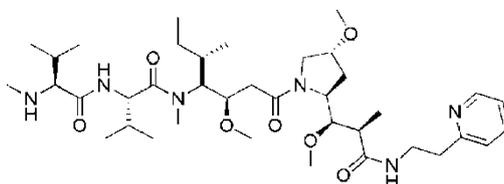
35 Con la excepción de que se usaron el compuesto (X-14) obtenido en el ejemplo 6-14 de preparación y el compuesto (II-2) en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación y el compuesto (II-1), respectivamente, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-37). 96 mg (48%).

- 40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,79~0,81 (m, 3H), 0,92~1,09 (m, 12H), 1,11~1,25 (m, 6H), 1,72~2,24 (m, 9H), 2,24 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,98~2,93 (m, 3H), 3,33 (s, 6H), 3,35 (s, 3H), 3,45~3,54 (m, 2H), 3,71 (d, 1H), 4,01~4,15 (m, 2H), 4,23~4,37 (m, 2H), 4,69~4,75 (m, 2H), 5,12~5,22 (m, 2H), 6,74~6,88 (m, 1H), 7,26~7,33 (m, 10H)

45 El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-37). 75 mg (95%).

MALDI-TOF MS m/z: 730,9 [M+1]<sup>+</sup>

**Ejemplo 38:** (2S)-N-((3R,4S)-3-metoxi-1-((2S,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-((2-(piridin-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-38)



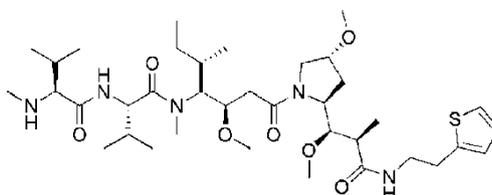
Con la excepción de que se usó el compuesto (X-15) obtenido en el ejemplo 6-15 de preparación en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-38). 0,35 g (35%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,75~1,00 (m, 18H), 1,19~1,24 (m, 3H), 1,94~1,97 (m, 4H), 2,04 (s, 1H), 2,23~2,26 (m, 2H), 2,35~2,49 (m, 2H), 2,87~2,92 (m, 3H), 2,96~3,12 (m, 3H), 3,31 (s, 4H), 3,37 (d, 3H), 3,42~3,49 (m, 3H), 3,61~3,68 (m, 3H), 3,86~3,89 (m, 1H), 4,11~4,19 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 5,10~5,23 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,12~7,20 (m, 2H), 7,33 (m, 5H), 7,58~7,63 (m, 2H), 8,51~8,21 (m, 1H)

El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-38). 0,25 g (86%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81~0,84 (m, 3H), 0,92~1,00 (m, 15H), 1,19~1,25 (m, 3H), 1,76~2,03 (m, 4H), 2,34 (m, 3H), 2,37~2,42 (m, 1H), 2,27~2,77 (m, 1H), 2,99~3,03 (m, 3H), 3,15 (s, 1H), 3,32 (s, 6H), 3,38 (d, J = 4Hz, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,12~7,19 (m, 2H), 7,58~7,65 (m, 2H), 8,52 (m, 1H)

**Ejemplo 39:** (2S)-N-((3R,4S)-3-metoxi-1-((2S,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-((2-(tiofen-2-il)etil)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-39)



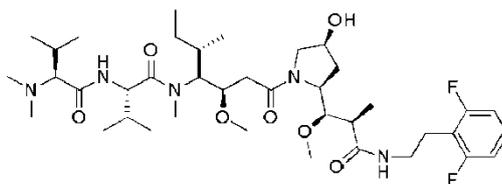
Con la excepción de que se usó el compuesto (X-16) obtenido en el ejemplo 6-16 de preparación en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto del título (I-39). 0,8 g (99%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,79~1,00 (m, 18H), 1,01~1,25 (m, 3H), 1,75~1,82 (m, 4H), 2,04 (s, 1H), 2,24~2,42 (m, 2H), 2,35~2,49 (m, 2H), 2,88~2,92 (m, 3H), 3,00~3,07 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,33 (m, 3H), 3,38 (m, 3H), 3,45~3,57 (m, 3H), 3,85~3,87 (m, 1H), 4,08~4,16 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 5,13~5,23 (m, 2H), 6,57 (m, 1H), 6,84 (d, J = 2,8Hz, 1H), 6,91~6,93 (m, 1H), 7,13 (d, J = 2,1Hz, 1H), 7,34 (m, 5H)

El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-39). 70 mg (10%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81~0,85 (m, 3H), 0,88~1,00 (m, 15H), 1,22~1,26 (m, 3H), 2,03 (m, 3H), 2,34~2,37 (m, 3H), 3,01~3,07 (m, 3H), 3,15 (s, 4H), 3,33 (d, 3H), 3,38 (d, 3H), 3,43~3,58 (m, 2H), 3,85~3,87 (m, 1H), 4,09~4,13 (m, 2H), 4,75~4,79 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,91~6,93 (m, 1H), 7,13~7,20 (m, 1H)

**Ejemplo 40:** (2S)-N-((3R,4S)-1-((2S,4S)-2-((1R,2R)-3-((2,6-difluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N,3-dimetilbutanamida (I-40)



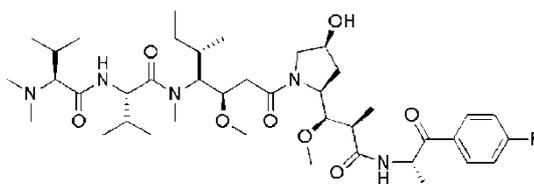
Con la excepción de que se usaron el compuesto (X-25) obtenido en el ejemplo 6-25 de preparación y ácido (3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N,3-dimetilbutanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoico (compuesto II-2) en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación y el compuesto (II-1), respectivamente, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título. 2,25 g (76%).

$[\alpha]_D^{25} = -40,5^\circ$  (c = 1, MeOH)

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,79 - 1,05 (m, 19 H), 1,26 (m, 3 H), 1,45 (m, 2 H), 1,66 (m, 2 H), 1,97 - 2,17 (m, 3 H), 2,44 - 2,46 (m, 3 H), 2,71 - 2,80 (m, 3 H), 2,81 - 2,89 (m, 1 H), 2,91 - 2,94 (m, 2 H), 2,71 - 2,80 (m, 3 H), 3,04 (s, 3 H), 3,26 - 3,33 (m, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 3,74 (m, 2 H), 4,28 - 4,31 (m, 2 H), 4,75 - 4,82 (m, 2 H), 6,18 (m, 1 H), 6,84 - 6,89 (m, 2 H), 7,15 - 7,19 (m, 1 H), 7,58 (d, 1 H)

LC-MS m/z: 754[M+]<sup>+</sup>

**Ejemplo 41: (2S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N-((3R,4S)-1-((2S,4S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetilbutanamida (I-41)**

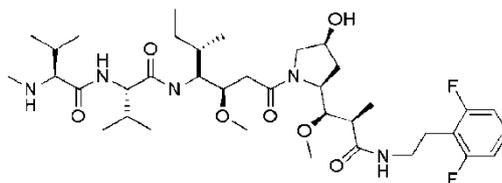


Con la excepción de que se usaron el compuesto (X-26) obtenido en el ejemplo 6-26 de preparación y ácido 3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N,3-dimetilbutanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoico (compuesto II-2) en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación y el compuesto (II-1), respectivamente, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título. 3,4 g (58%).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,80~0,83 (m, 3H), 0,92~1,04 (m, 9H), 1,22~1,31 (m, 3H), 1,35~1,42 (m, 1H), 1,43~1,45 (m, 3H), 1,97~2,09 (m, 3H), 2,21~2,22 (m, 1H), 2,30~2,38 (m, 6H), 2,20~2,58 (m, 3H), 2,72~2,76 (m, 1H), 3,01 (d, 2H), 3,35 (d, 3H), 3,35~3,62 (m, 1H), 3,55 (d, 3H), 4,08~4,15 (m, 2H), 4,31~4,37 (m, 1H), 4,73~4,79 (m, 1H), 5,43~5,54 (m, 1H), 7,15~7,17 (m, 2H), 7,53~7,61 (m, 1H), 8,02~8,09 (m, 2H)

LC-MS m/z: 764[M+]<sup>+</sup>

**Ejemplo 42: (2S)-N-((3R,4S)-1-((2S,4S)-2-((1R,2R)-3-((2,6-difluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-42)**



Con la excepción de que se usó el compuesto (X-25) obtenido en el ejemplo 6-25 de preparación en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar un compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto I-42. 4,37 g (63%).

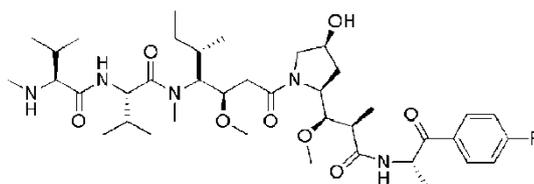
ES-MS m/z: 874 [M+H]<sup>+</sup>

El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el ejemplo 1, con la excepción de que se usó el compuesto en el que se protegió el grupo amino N-terminal del compuesto (I-42). 2,98 g (85%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,80~0,85 (m, 3H), 0,92~1,00 (m, 15H), 1,01~1,08 (m, 1H), 1,26 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,31~1,38 (m, 1H), 1,81~2,17 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,40~2,42 (m, 2H), 2,76~2,78 (m, 1H), 2,90~2,93 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,35~3,57 (m, 4H), 3,49 (s, 3H), 4,03~4,10 (m, 2H), 4,28~4,30 (m, 2H), 4,75~4,89 (m, 2H), 6,21 (m, 1H), 6,82~6,91 (m, 2 H), 7,13~7,21 (m, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 9,2 Hz)

LC-MS m/z: 740[M+]<sup>+</sup>

**Ejemplo 43: (2S)-N-((3R,4S)-1-((2S,4S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanamido)butanamida (I-43)**

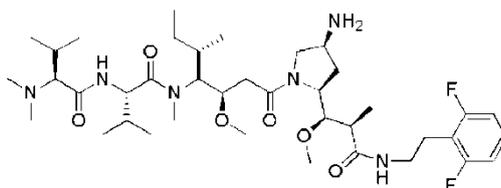


Con la excepción de que se usó el compuesto (X-26) obtenido en el ejemplo 6-26 de preparación en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título. 0,12 g (51%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,77~0,83 (m, 3H), 0,92~1,04 (m, 9H), 1,32~1,35 (m, 3H), 1,34~1,41 (m, 1H), 1,41~1,42 (m, 3H), 1,97~2,09 (m, 3H), 2,21~2,22 (m, 1H), 2,33~2,35 (m, 3H), 2,23~2,56 (m, 3H), 2,72~2,76 (m, 1H), 3,01 (d, 2H), 3,35 (d, 3H), 3,35~3,62 (m, 1H), 3,55 (d, 3H), 4,08~4,15 (m, 2H), 4,31~4,37 (m, 1H), 4,73~4,79 (m, 1H), 5,43~5,54 (m, 1H), 7,15~7,17 (m, 2H), 7,57~7,60 (m, 1H), 8,00~8,07 (m, 2H)

LC-MS m/z: 750[M+]<sup>+</sup>, 772[M+Na]<sup>+</sup>

**Ejemplo 44: (2S)-N-((3R,4S)-1-((2S,4S)-4-amino-2-((1R,2R)-3-((2,6-difluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N,3-dimetilbutanamida (I-44)**



Con la excepción de que se usaron el compuesto (X-27) obtenido en el ejemplo 6-27 de preparación y ácido (3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N,3-dimetilbutanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoico (compuesto II-2) en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación y el compuesto (II-1), respectivamente, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar un compuesto de azida del compuesto (I-44). 0,42 g (76%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,79 - 1,07 (m, 15 H), 1,20 (d, 2 H), 1,99 - 2,11 (m, 4 H), 2,18 - 2,28 (m, 5 H), 2,33 - 2,45 (m, 4 H), 2,90 - 3,27 (m, 6 H), 3,32 - 3,42 (m, 6 H), 3,47 - 3,54 (m, 2 H), 3,75 - 3,78 (m, 1 H), 3,85 - 3,98 (m, 2 H), 4,19 - 4,21 (m, 1 H), 4,39 - 4,44 (m, 1 H), 4,46 - 4,80 (m, 1 H), 4,87 - 4,90 (m, 1 H), 6,17 (m, 1 H), 6,84 - 6,95 (m, 2 H), 7,14 - 7,26 (m, 1 H)

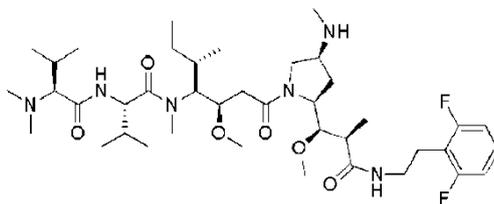
El compuesto de azida de compuesto (I-44) se disolvió en 10 ml de alcohol metílico, y se hizo reaccionar durante 14 h en presencia de paladio al 10%-carbono (15 mg) en una atmósfera de hidrógeno mientras se agita. Tras terminar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celita, y se lavó varias veces con metanol. La eliminación del disolvente a vacío dejó el compuesto del título como un sólido blanco. 0,23 g (99%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,79 - 1,03 (m, 14 H), 1,21 - 1,22 (m, 5 H), 2,06 - 2,45 (m, 6 H), 2,89 - 3,02 (m, 4 H), 3,30 - 3,44 (m, 5 H), 3,47 - 3,52 (m, 2 H), 3,67 - 3,69 (m, 1 H), 3,71 - 4,39 (m, 3 H), 4,78 - 4,80 (m, 1 H), 6,17 (m, 1 H), 6,84 - 6,95 (m, 2 H), 7,14 - 7,26 (m, 1 H)

LC-MS m/z: 753 [M+]<sup>+</sup>, 775 [M+Na]<sup>+</sup>

**Ejemplo 45: (2S)-N-((3R,4S)-1-((2S,4S)-2-((1R,2R)-3-((2,6-difluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-(metilamino)pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N,3-dimetilbutanamida (I-45)**

5



Con la excepción de que se usaron el compuesto (X-28) obtenido en el ejemplo 6-28 de preparación y ácido (3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanamido)-N,3-dimetilbutanamido)-3-metoxi-5-metilheptanoico (compuesto II-2) en lugar del compuesto (X-1) obtenido en el ejemplo 6-1 de preparación y el compuesto (II-1), respectivamente, se repitió el mismo procedimiento como en el ejemplo 1 para proporcionar un compuesto en el que se protegió el grupo amino del compuesto (I-45). 0,13 g (64%).

10

LC-MS m/z: 857,5[M+]<sup>+</sup>

15

El compuesto en el que se protegió el grupo amino del compuesto (I-45) se disolvió en 10 ml de alcohol metílico, y se hizo reaccionar en presencia de hidróxido de paladio al 20% (66 mg) a una presión de hidrógeno (55 psi) durante 12 h mientras se agita. Tras terminar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celita, y se lavó varias veces con metanol. La eliminación del disolvente a vacío dejó el compuesto del título como un sólido blanco. 115 mg (100%).

20

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,79 - 1,03 (m, 14 H), 1,21 - 1,22 (m, 5 H), 2,06 - 2,45 (m, 6 H), 2,89 - 3,02 (m, 4 H), 3,30 - 3,44 (m, 5 H), 3,47 - 3,52 (m, 2 H), 3,67 - 3,69 (m, 1 H), 3,71 - 4,39 (m, 3 H), 4,78 - 4,80 (m, 1 H), 6,17 (m, 1 H), 6,84 - 6,95 (m, 2 H), 7,14 - 7,26 (m, 1 H)

25

LC-MS m/z: 767,6 [M+]<sup>+</sup>, 789,4 [M+Na]<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 1 de ensayo: Ensayo para determinar la actividad anticancerosa**

Los compuestos de la presente invención se pueden evaluar en busca de la actividad inhibitoria frente a 7 estirpes de células cancerosas como cáncer de mama (BT-474), cáncer epitelial humano (A-431), cáncer de pulmón no microcítico (NCI-H460), cáncer de colon (HT-29), cáncer de colon (SW-620), cáncer de mama (MDA-MB-231) y cáncer de mama (MCF-7).

30

De forma breve, se diluyó en serie una suspensión de cada estirpe de células cancerosas y se colocó en placas a una densidad de 2-3 x 10<sup>3</sup> células/pocillo en microplacas de 96 pocillos, seguido de la incubación a 37°C durante 4 días en una atmósfera de 5% de CO<sub>2</sub>. El crecimiento celular en una monocapa se midió usando el reactivo WST-8 (Dojindo, Japón).

35

Los valores de IC<sub>50</sub> de los compuestos frente a las estirpes de células cancerosas se calcularon como concentraciones de compuesto a las que las células se hicieron crecer en un 50% OD del control. Los resultados se resumen en la tabla 1, a continuación.

40

Tabla 1

45

Compuesto	IC <sub>50</sub> (nM)						
	BT-474	A-431	NCI-H460	HT-29	SW-620	MGA-MB-231	MCF-7
Doxorrubeína			150	1,840	290	850	460
Paclitaxel	14,4	442	26,80	19,54	26,75	90	27,09
Dolastatina 10	0,65						
I-1	0,12						
I-2	0,70						
I-3	1,10	37,9					
I-4	2,44	21,1					
I-5	0,53	61,2					
I-6	0,32						
I-7	0,62						
I-8	0,68		1,5		2,9		27,0
I-9	5,23		10,9		27,7		27,0

## ES 2 604 766 T3

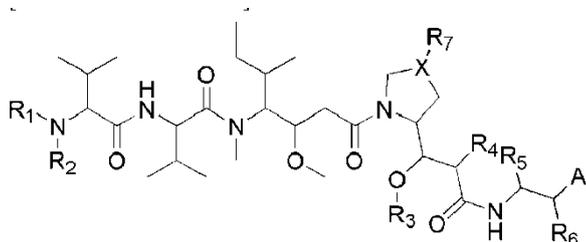
Compuesto	IC <sub>50</sub> (nM)						
	BT-474	A-431	NCI-H460	HT-29	SW-620	MGA-MB-231	MCF-7
I-10	0,24						
I-11	0,78						
I-12	0,57						
I-13	0,41						
I-14	0,29						
I-15	0,51						
I-16	0,65						
I-17	0,25						
I-18	0,88						
I-19	0,09						
I-20	0,47						
I-21	0,59						
I-22	0,91						
I-23	0,98						
I-24	1,34						
I-25	0,41						
I-26	0,79						
I-27	0,50						
I-28	0,65						
I-29	0,61						
I-30	0,77						
I-31	0,54						
I-32	0,64						
I-33	0,68		9,4	2,82	5,49	2,23	1,82
I-34	9,71		10,9				
I-35	0,23		1,5	4,2	2,1		
I-36	0,51						
I-37	2,82						
I-38	1,32						
I-39	0,67						
I-40	0,23						
I-41	1,83						
I-42	0,74						
I-43	6,43						
I-44	0,17						
I-45	0,34						

## REIVINDICACIONES

1. Derivado de dolastatina-10, representado por la fórmula química I siguiente:

5

[fórmula química I]



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

10

en el/la que

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

15

R<sub>6</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, oxo (=O), o hidroxiiimino (=N-OH),

Ar es arilo,

20

X es un átomo de carbono, de oxígeno o de azufre, y

R<sub>7</sub> es hidroxilo, amino, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, u oxo (=O) cuando X es un átomo de carbono, y está ausente cuando X es un átomo de oxígeno o de azufre.

2. Derivado de dolastatina-10 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el/la que

25

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

30

R<sub>6</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, oxo (=O) o hidroxiiimino (=N-OH),

Ar es fenilo no sustituido o sustituido con por lo menos uno seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y halógeno,

35

X es un átomo de carbono, y

R<sub>7</sub> es hidroxilo, amino, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino.

3. Derivado de dolastatina-10 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el/la que

40

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno metilo,

R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o metilo,

45

R<sub>6</sub> es hidrógeno, hidroxilo, metoxi, amino, oxo (=O) o hidroxiiimino (=N-OH),

Ar es fenilo no sustituido o sustituido con por lo menos uno seleccionado de entre el grupo que consiste en metilo, metoxi y halógeno,

50

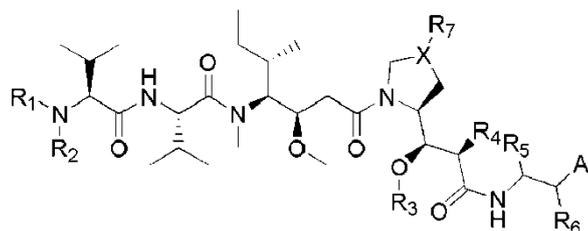
X es un átomo de carbono, y

R<sub>7</sub> es hidroxilo, amino, metoxi, o N-metilamino.

4. Derivado de dolastatina-10, representado por la fórmula química la siguiente:

55

[fórmula química la]



5 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en el/la que

10  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , y  $R_5$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de  $C_1$ - $C_4$ ,

$R_6$  es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de  $C_1$ - $C_4$ , amino, oxo (=O), o hidroximiino (=N-OH),

Ar es arilo,

15 X es un átomo de carbono, de oxígeno o de azufre, y

$R_7$  es hidroxilo, amino, alcoxi de  $C_1$ - $C_4$ , alquil  $C_1$ - $C_4$ -amino, u oxo (=O) cuando X es un átomo de carbono, y está ausente cuando X es un átomo de oxígeno o de azufre.

20 5. Derivado de dolastatina-10 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es seleccionado/a de entre el grupo que consiste en:

25 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2,6-difluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanoamido)butanamida (I-1);

30 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((3-fluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanoamido)butanamida (I-2);

(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((4-fluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanoamido)butanamida (I-3);

35 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2,4-dichloro-5-fluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanoamido)butanamida (I-4);

40 (2S)-N-((3R,4S)-3-metoxi-1-((2R,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-3-((2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)amino)-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanoamido)butanamida (I-5);

45 (2S)-N-((3R,4S)-3-metoxi-1-((2R,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((R)-1-oxo-1-fenilpropan-2-il)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanoamido)butanamida (I-6);

(2S)-N-((3R,4S)-3-metoxi-1-((2S,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(((S)-1-oxo-1-fenilpropan-2-il)amino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanoamido)butanamida (I-7);

50 (S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanoamido)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-4-hidroxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(fenetilamino)propil)pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetilbutanamida (I-8);

55 (S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanoamido)-N-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((R)-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(fenetilamino)propil)-4-oxopirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetilbutanamida (I-9);

(S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanoamido)-N-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((2R,4S)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-(fenetilamino)propil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetilbutanamida (I-10);

- 5 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((R)-1-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanoamido)butanamida (I-11);
- 10 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanoamido)butanamida (I-12);
- 15 (S)-N-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((2R,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-3-(((R)-1-(2-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanoamido)butanamida (I-13);
- 20 (S)-N-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((2R,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-3-(((R)-1-(3-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanoamido)butanamida (I-14);
- 25 (S)-N-((3R,4S,5S)-3-metoxi-1-((2R,4R)-4-metoxi-2-((1R,2R)-1-metoxi-3-(((R)-1-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-3-oxopropil)pirrolidin-1-il)-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanoamido)butanamida (I-15);
- 30 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(3,5-difluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanoamido)butanamida (I-16);
- 35 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(2,6-difluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanoamido)butanamida (I-17);
- 40 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((R)-1-(2,6-difluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanoamido)butanamida (I-18);
- 45 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((R,Z)-1-(hidroxiimino)-1-(3-metoxifenil)propan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanoamido)butanamida (I-19);
- 50 (S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanoamido)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((R)-1-(hidroxiimino)-1-(3-metoxifenil)propan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetilbutanamida (I-20);
- 55 (S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanoamido)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-(((R)-1-(4-fluorofenil)-1-(hidroxiimino)propan-2-il)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetilbutanamida (I-21);
- 60 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2-(5-bromo-2-metilfenil)-2-(hidroxiimino)etil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanoamido)-N,3-dimetilbutanamida (I-22);
- 65 (S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanoamido)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(hidroxiimino)etil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetilbutanamida (I-23);
- 70 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(hidroxiimino)etil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanoamido)butanamida (I-24);
- 75 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2R)-3-(((E)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-hidroxiimino)etil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetil-2-((S)-3-metil-2-(metilamino)butanoamido)butanamida (I-25);
- 80 (S)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanoamido)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(oxoetil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-N,3-dimetilbutanamida (I-26);
- 85 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((2R,4R)-2-((1R,2R)-3-((2-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-(oxoetil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-

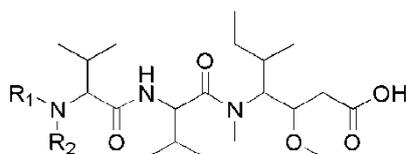


oxopropil)pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanoamido)-N,3-dimetilbutanamida (I-44); y

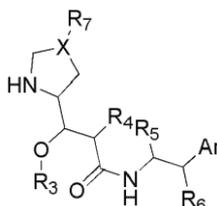
5 (2S)-N-((3R,4S)-1-((2S,4S)-2-((1R,2R)-3-((2,6-difluorofenil)amino)-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil)-4-(metilamino)pirrolidin-1-il)-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il)-2-((S)-2-(dimetilamino)-3-metilbutanoamido)-N,3-dimetilbutanamida (I-45).

10 6. Procedimiento de producción de un derivado de dolastatina-10 representado por la fórmula química I siguiente, que comprende condensar un compuesto representado por la fórmula química II siguiente con un compuesto representado por la fórmula química III siguiente, y desproteger el condensado si existe un grupo protector.

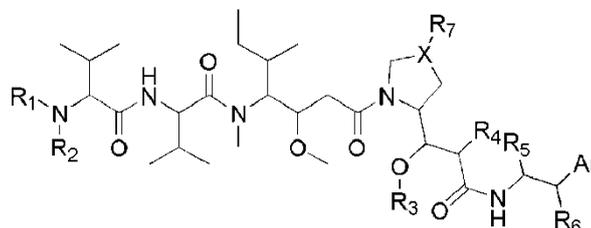
[fórmula química II]



[fórmula química III]



[fórmula química I]



en el que

- 25 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o un grupo protector de amino,
- R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- 30 R<sub>6</sub> es hidrógeno, hidroxi protegido o desprotegido, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino protegido o desprotegido, oxo (=O), o hidroxiimino (=N-OH),
- Ar es arilo,
- 35 X es un átomo de carbono, de oxígeno o de azufre, y
- R<sub>7</sub> es hidroxi protegido o desprotegido, amino protegido o desprotegido, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino protegido o desprotegido, u oxo (=O) cuando X es un átomo de carbono, y está ausente cuando X es un átomo de oxígeno o de azufre.
- 40 7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el grupo protector de amino es t-butoxicarbonilo (t-Boc), carbobenciloxi (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) o bencilo (Bn).
8. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el grupo protector de hidroxi es el t-butildimetilsililo.
- 45 9. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula química III está en una forma de clorhidrato o trifluoroacetato (TFA).

- 5 10. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la reacción de condensación se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento seleccionado de entre el grupo que consiste en dicitohexilcarbodiimida (DCC), difenilfosforilazida (DPPA), cianofosfonato de dietilo (DEPC), y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (reactivo BOP), y una base orgánica seleccionada de entre el grupo que consiste en trietilamina y diisopropiletilamina (DIPEA).
- 10 11. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la reacción de desprotección del grupo protector de amino se lleva a cabo utilizando paladio al 10% sobre carbono o hidróxido de paladio al 20%.
- 10 12. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la reacción de desprotección del grupo protector de hidroxiamino se lleva a cabo utilizando fluoruro de tetrabutilamonio.
- 15 13. Composición de fármaco anticanceroso, que comprende el derivado de dolastatina-10 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. Composición de fármaco anticanceroso según la reivindicación 13, en la que el fármaco anticanceroso es aplicable al tratamiento de cáncer de mama.