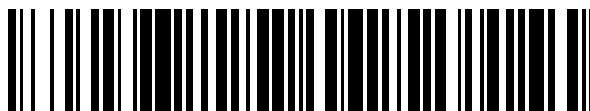


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 434**

51 Int. Cl.:

<b>C07K 5/06</b>	(2006.01)
<b>C07K 5/097</b>	(2006.01)
<b>C07K 5/062</b>	(2006.01)
<b>C07K 5/072</b>	(2006.01)
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 37/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/00</b>	(2006.01)
<b>C07K 5/083</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.01.2015 PCT/US2015/011022**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2015 WO15106200**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2015 E 15735399 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 3092244**

54 Título: **Dipéptidos como inhibidores de inmunoproteasomas humanos**

30 Prioridad:

**10.01.2014 US 201461926062 P**

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

**16.03.2020**

73 Titular/es:

**CORNELL UNIVERSITY (100.0%)  
CCTEC, 395 Pine Tree Road, Suite 310  
Ithaca, NY 14850, US**

72 Inventor/es:

**LIN, GANG;  
NATHAN, CARL;  
DING, AIHAO y  
MA, XIAOJING**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 748 434 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

Dipéptidos como inhibidores de inmunoproteasomas humanos

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con inhibidores de inmunoproteasomas humanos.

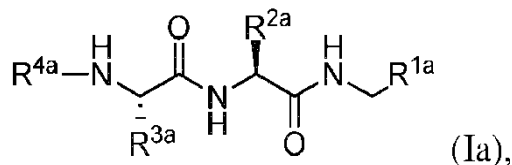
## 5 Antecedentes de la invención

El proteasoma es una hidrolasa nucleófila terminal N grande, dependiente de ATP, de múltiples subunidades, en forma de barril presente en el citosol y núcleo de las células eucariotas y es responsable de la degradación de la mayoría de las proteínas celulares (Baumeister et al., "The Proteasome: Paradigm of a Self - Compartmentalizing Protease," *Cell* 92:367 - 380 (1998); Goldberg, A.L., "Functions of the Proteasome: From Protein Degradation and Immune Surveillance to Cancer Therapy," *Biochemical Society Transactions* 35:12 - 17 (2007)). El proteasoma no solo controla muchos puntos críticos de control celulares a través de la degradación, sino que también genera péptidos para la presentación de antígenos (Goldberg, A.L., "Functions of the Proteasome: From Protein Degradation and Immune Surveillance to Cancer Therapy," *Biochemical Society Transactions* 35:12 - 17 (2007); Rock et al., "Inhibitors of the Proteasome Block the Degradation of Most Cell Proteins and the Generation of Peptides Presented on MHC Class I Molecules," *Cell* 78:761 - 771 (1994)). Los inhibidores de proteasoma altamente específicos pueden limitar notablemente el suministro general de péptidos para las moléculas de MHC de clase I y, por lo tanto, bloquear la presentación del antígeno (Rock et al., "Protein Degradation and the Generation of MHC Class I - Presented Peptides," *Advances in Immunology* 80:1 - 70 (2002)). La partícula constitutiva del núcleo del proteasoma se llama 20S (c - 20S) debido a sus propiedades de sedimentación. Dentro del núcleo de c - 20S residen dos copias de cada una de las tres proteasas con especificidades distintas,  $\beta 1$  (similar a caspasa),  $\beta 2$  (similar a tríptico) y  $\beta 5$  (similar a quimiotríptico) (Bedford et al., "Ubiquitin-Like Protein Conjugation and the Ubiquitin-Proteasome System as Drug Targets," *Nature Reviews. Drug Discovery* 10:29 - 46 (2011)). Sin embargo, los linfocitos y las células que han respondido al interferón- $\gamma$  expresan un proteasoma diferente, llamado el inmunoproteasoma (i - 20S), en el que las proteasas correspondientes son los productos de diferentes genes:  $\beta 1i$ ,  $\beta 2i$  y  $\beta 5i$ . Los proteasomas intermedios que contienen subunidades  $\beta$  mixtas se encuentran en muchas células, por ejemplo, en la mucosa del colon y el intestino delgado (Guillaume et al., "Two Abundant Proteasome Subtypes that Uniquely Process Some Antigens Presented by HLA Class I Molecules," *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 107:18599 - 18604 (2010)). Los efectos de la sustitución de subunidades constitutivas por subunidades inmuno -  $\beta$  incluyen una mayor actividad proteolítica y preferencias peptídicas alteradas de los sitios activos (Rock et al., "Proteases in MHC Class I Presentation and Cross - Presentation," *Journal of Immunology* 184:9 - 15d (2010)). Por ejemplo, el reemplazo de  $\beta 1$  similar a la caspasa,  $\beta 1i$ , se escinde preferentemente después de pequeños residuos hidrófobos en lugar de después del aspartato (Huber et al., "Immuno - and Constitutive Proteasome Crystal Structures Reveal Differences in Substrate and Inhibitor Specificity," *Cell* 148:727 - 738 (2012)). Esto da como resultado productos de péptidos alterados, de modo que los ratones con deficiencia combinada de  $\beta 1i$ ,  $\beta 2i$  y  $\beta 5i$  son viables, fértiles y saludables, pero expresan un repertorio de péptidos antigénicos diferente que los ratones de tipo salvaje, como lo demuestra su rechazo de los esplenocitos singénicos de tipo salvaje (Kincaid et al., "Mice Completely Lacking Immunoproteasomes Show Major Changes in Antigen Presentation," *Nature Immunology* 13:129 - 135 (2012)). El Hu c - 20S e i - 20S parecen regular la producción de citoquinas a través de diferentes vías (Muchamuel et al., "A Selective Inhibitor of the Immunoproteasome Subunit LMP7 Blocks Cytokine Production and Attenuates Progression of Experimental Arthritis," *Nature Medicine* 15:781 - 787 (2009)). Hu c - 20S controla la activación de NF -  $\kappa B$  a través de la degradación de I $\kappa B$ , la pareja de enlace de NF -  $\kappa B$  en el citosol (Perkins, N.D., "Integrating Cell - Signalling Pathways with NF - [Kappa]B and IKK Function," *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 8:49 - 62 (2007)), y la inhibición de c - 20S bloquea la activación de NF -  $\kappa B$  (Meng et al., "Epoxomicin, a Potent and Selective Proteasome Inhibitor, Exhibits In Vivo Antiinflammatory Activity," *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 96:10403 - 10408 (1999)). Por su parte, entre otras vías potenciales, el i - 20S parece controlar la cotranslocación de TLR9 y Unc93B1, una proteína residente del retículo endoplásmico (ER), a los endosomas (Hirai et al., "Bortezomib Suppresses Function and Survival of Plasmacytoid Dendritic Cells by Targeting Intracellular Trafficking of Toll - Like Receptors and Endoplasmic Reticulum Homeostasis," *Blood* 117:500 - 509 (2011)). Los proteasomas controlan diversas funciones celulares, entre ellas la transducción de señales para la liberación de citoquinas inflamatorias, la presentación de antígenos y la capacidad de las células plasmáticas para secretar anticuerpos sin morir por la acumulación de inmunoglobulinas mal plegadas (Goldberg, A.L., "Functions of the Proteasome: From Protein Degradation and Immune Surveillance to Cancer Therapy," *Biochemical Society Transactions* 35:12 - 17 (2007); Bedford et al., "Ubiquitin-Like Protein Conjugation and the Ubiquitin-Proteasome System as Drug Targets," *Nature Reviews. Drug Discovery* 10:29 - 46 (2011); Neubert et al., "The Proteasome Inhibitor Bortezomib Depletes Plasma Cells and Protects Mice with Lupus - Like Disease from Nephritis," *Nature Medicine* 14:748 - 755 (2008)). Por lo tanto, el proteasoma podría ser un objetivo para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Por ejemplo, la inhibición del proteasoma en las células dendríticas plasmacitoides (pDCs) previene el tráfico de TLRs, lo que resulta en un bloqueo de la translocación nuclear de IRF - 7, suprimiendo en consecuencia la producción de IFN $\alpha$  (Hirai et al., "Bortezomib Suppresses Function and Survival of Plasmacytoid Dendritic Cells by Targeting Intracellular Trafficking of Toll - Like Receptors and Endoplasmic Reticulum Homeostasis," *Blood* 117:500 - 509 (2011)), una citoquina implicada en el lupus eritematoso sistémico (SLE). Sin embargo, de la misma manera, se puede esperar que la inhibición generalizada de los proteasomas sea tóxica y haya resultado tóxica en la clínica.

- Dos inhibidores del proteasoma aprobados por la FDA para el tratamiento de malignidad, Bortezomib y Carfilzomib, inhiben tanto el  $\alpha$ -20S  $\beta$ 5c como el  $\beta$ -20S  $\beta$ 5i (Huber et al., "Inhibitors for the Immuno- and Constitutive Proteasome: Current and Future Trends in Drug Development," *Angewandte Chemie* 51:8708 - 8720 (2012)). Bortezomib, un dipeptidil boronato, es un inhibidor covalente pero reversible de enlace lento, mientras que Carfilzomib es un péptido con una ojiva de epoxicetona que inhibe los proteasomas de manera irreversible. Además del tratamiento de malignidad, se ha informado que Bortezomib es eficaz en la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), SLE, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de injerto mediado por anticuerpos, artritis reumatoide (RA) y otras condiciones inmunológicas, autoinmunes y/o inflamatorias. Sin embargo, dicho inhibidor de amplio espectro es demasiado tóxico para el tratamiento crónico de enfermedades no malignas. ONX 0914, otro péptido epoxicetona, tiene una selectividad modesta para  $\beta$ -20S  $\beta$ 5i (Muchamuel et al., "A Selective Inhibitor of the Immunoproteasome Subunit LMP7 Blocks Cytokine Production and Attenuates Progression of Experimental Arthritis," *Nature Medicine* 15:781 - 787 (2009)) y se informa que tiene eficacia en la artritis reumatoide (Muchamuel et al., "A Selective Inhibitor of the Immunoproteasome Subunit LMP7 Blocks Cytokine Production and Attenuates Progression of Experimental Arthritis," *Nature Medicine* 15:781 - 787 (2009)), SLE (Ichikawa et al., "Beneficial Effect of Novel Proteasome Inhibitors in Murine Lupus Via Dual Inhibition of Type I Interferon and Autoantibody - Secreting Cells," *Arthritis and Rheumatism* 64:493 - 503 (2012)), colitis experimental (Basler et al., "Prevention of Experimental Colitis by a Selective Inhibitor of the Immunoproteasome," *Journal of Immunology* 185:634 - 641 (2010)), y esclerosis múltiple (Basler et al., "Inhibition of the immunoproteasome ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis," *EMBO Mol. Med.* 6:226 - 238 (2014)). Sin embargo, este también actúa de manera irreversible y tiene una toxicidad considerable.
- La presente invención está dirigida a superar estas y otras deficiencias en la técnica.

Sumario de la invención

Un aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de Fórmula (Ia):



en donde

- $R^{1a}$  se selecciona del grupo que consiste en arilo bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico, y heterociclo no aromático monocíclico y bicíclico, en donde arilo bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico, y heterociclo no aromático monocíclico y bicíclico se puede sustituir opcionalmente de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de este, del grupo que consiste en halógeno, ciano,  $C_{1-6}$  alquilo y  $C_{1-6}$  alcoxi;
- $R^{2a}$  se selecciona del grupo que consiste en  $C_{1-6}$  alquilo,  $-CH_2OC_{1-6}$ alquilo,  $-CH_2Ar$  y heteroarilo, en donde el arilo (Ar) puede estar opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición del grupo que consiste en halógeno, ciano,  $C_{1-6}$  alquilo y  $C_{1-6}$  alcoxi;
- $R^{3a}$  se selecciona del grupo que consiste en  $-CH_2OC_{1-6}$  alquilo,  $-CH_2C(O)NHR^{5a}$  y  $-CH_2C(O)R^{5a}$ ;
- $R^{4a}$  se selecciona del grupo que consiste en  $-C(O)(CH_2)_nPh$ ,  $-C(O)CH_2NR^{6a}R^{7a}$ ,  $-SO_2Ar$ ,  $-SO_2C_{1-6}$ alquilo,  $-C(O)(CH_2)_nHet$ ,  $-C(O)C_{1-6}$ alquilo,  $-C(O)CF_3$ , heteroarilo y  $-(CH_2)_nNR^{6a}R^{7a}$ , en donde arilo (Ar) y heteroarilo (Het) pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de este, del grupo que consiste en halógeno, ciano,  $C_{1-6}$  alquilo y  $C_{1-6}$  alcoxi;
- $R^{5a}$  se selecciona del grupo que consiste en  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  alcoxi, heterociclo no aromático y  $-CR^{8a}R^{9a}$ ;
- $R^{6a}$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{8a}$  y  $R^{9a}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H,  $C_{1-6}$  alquilo y  $-(CH_2)_kOH$ ;
- o  $R^{6a}$  y  $R^{7a}$  se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de piperidina, pirrolidina, azepano, azetidina o morfolina;
- o  $R^{8a}$  y  $R^{9a}$  se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un anillo de oxetano;
- n es 0, 1, 2 o 3; y
- k es 1, 2 o 3,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

- Un segundo aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de Fórmula (1a) para usar en el tratamiento del cáncer, trastornos inmunológicos, trastornos autoinmunes, trastornos neurodegenerativos o trastornos inflamatorios o para proporcionar inmunosupresión para órganos o tejidos trasplantados.

Se cree que la inhibición selectiva del i - 20S tiene un impacto en el sistema inmune, pero de lo contrario sería mucho menos tóxica que la inhibición combinada de los constitutivos e inmunoproteasomas. Aquí se presentan los primeros inhibidores que actúan con alta selectividad y reversibilidad total en hu i - 20S β5i sobre hu c - 20S. Se espera que los inhibidores que son selectivos para el i - 20S β5i sean igualmente eficaces, si no más, en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, con menos toxicidad. Estos inhibidores podrían abrir un nuevo camino para el tratamiento de trastornos inmunológicos, autoinmunes, inflamatorios, neurodegenerativos y ciertos trastornos neoplásicos, tales como: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), aterosclerosis, escleroderma, esclerosis sistémica, hepatitis autoinmune, síndrome de Sjogren, nefritis lúpica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, psoriasis, miastenia gravis, nefropatía por inmunoglobulina A, aterosclerosis, vasculitis, fibrosis renal, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, rechazo de trasplante, fibrosis pulmonar idiopática, asma y cánceres impulsados por inflamación tales como: cánceres de mama triple negativo.

#### Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1A - B muestran dipéptidos cubiertos en N,C. La Figura 1A muestra una ilustración esquemática del dipéptido cubierto en N,C. Cubierta N representa la cubierta química en el terminal amina del dipéptido. Cubierta C representa la cubierta química en el terminal carboxilo del dipéptido. P1 - P4 se refieren a las unidades estructurales de un inhibidor, mientras que S1 - S4 se refieren a los subsitios del sitio activo del proteasoma en el que se enlazan las unidades estructurales cubierta C, P2, P3 y cubierta N, respectivamente. La Figura 1B muestra la estructura de DPLG - 3.

Las Figuras 2A - D informan resultados que demuestran que la deficiencia de NOD2 en el sistema hematopoyético regula la colitis experimental. Se indujo colitis por ácido trinitrobenceno sulfónico (TNBS) (5 mg de TNBS en etanol al 50%) en ratones C57BL/6 (B6) tipo salvaje (WT) o ratones con deficiencia de dominio de oligomerización de nucleótido B6 (NOD2) (ratones NOD2<sup>-/-</sup>). Se observó más pérdida de peso durante la colitis en ratones NOD2<sup>-/-</sup> que en ratones WT. Se muestran datos combinados de tres experimentos independientes; n= 12/grupo. La Figura 2A es un gráfico que muestra el % de cambio de peso corporal en relación con los días post inducción. Para las Figuras 2B - D, primero, los ratones quiméricos con deficiencia de NOD2 en el sistema hematopoyético o en el sistema no hematopoyético se crearon mediante trasplante singénico de médula ósea (BMT) (B6 WT→B6 NOD2<sup>-/-</sup> o B6 NOD2<sup>-/-</sup>→B6 WT). Después de 90 días (d), se indujo colitis con TNBS. Los colon se cosecharon el día 3 después de la inducción de colitis. Se muestran datos combinados de dos experimentos independientes; n= 8/grupo. La figura 2B es un gráfico que muestra el % de cambio de peso corporal en relación con los días post inducción. Mayor pérdida de peso de NOD2<sup>-/-</sup>→ WT quimera versus WT → NOD2<sup>-/-</sup> quimera durante la colitis. La Figura 2C muestra imágenes de colon teñidas con hematoxilina y eosina en el día 3 después de la inducción de colitis. Barra, 200 μm. La figura 2D es un gráfico de barras que muestra los resultados de la puntuación histológica. La puntuación histológica mostró un aumento de la colitis en las quimeras hematopoyéticas deficientes en NOD2. Las barras de error muestran SEM.

Las Figuras 3A - C son gráficos que muestran resultados que se relacionan con el papel esencial de la interleucina (IL)-12/IL - 23 en la colitis inducida por TNBS y la efectividad de DPLG - 3 para mejorar el resultado en este modelo de colitis. Se inyectó a los ratones C57BL/6 (4/grupo) TNBS (o etanol al 50%) por vía intrarrectal (3,5 mg/ratón) el día 0. El peso corporal se monitoriza diariamente durante cuatro días. La Figura 3A muestra el % de cambios en el peso corporal en relación con los días posteriores a TNBS. Se administró neutralizante anti - IL - 12/IL - 23 [anticuerpo monoclonal (mAb) p40 anti - ratón de rata (C17.8)] intraperitonealmente (i.p.) en los días 0, 1, 2 y 3. El anticuerpo se generó contra p40, que se comparte entre IL - 12 e IL - 23. Se recogieron los sueros de todos los ratones en A al final y se analizaron los niveles de p40 mediante ELISA. La Figura 3B muestra los niveles de p40 en sueros. Los ratones WT (4/grupo) se presensibilizaron con TNBS (0.15 mg) en el día - 7, y se trataron con TNBS (3.0 mg) en el día 0 por vía intrarrectal, y se les administró una inyección intravenosa (i.v.) de DPLG - 3 (6 mg/kg) al mismo tiempo. La Figura 3C muestra el % de cambio de peso corporal en relación con los días post TNBS con y sin DPLG - 3.

Las Figuras 4A - D son gráficos de barras que muestran resultados que demuestran que DPLG - 3 regula diferencialmente la producción de citoquinas. Los macrófagos derivados de médula ósea de ratón (BMDMs) se estimularon o no con lipopolisacárido bacteriano (LPS) (1 μg/ml) en presencia o ausencia de DPLG - 3 a las concentraciones indicadas. Los sobrenadantes de cultivo se cosecharon 24 horas (h) después de la estimulación con LPS y se analizaron para determinar la producción de citoquinas mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). El ARN total se aisló 4 h después de la estimulación con LPS y se analizó mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real para los genes IL - 12p35 e IL - 12/IL - 23p40. Los datos se expresan en relación con los niveles de gliceraldehído 3 - fosfato deshidrogenasa (GAPDH) y representan tres experimentos independientes. Las Figuras 4A - B muestran que la producción de TNFα, P40 e IL12 fue inhibida por DPLG - 3 de una manera dependiente de la dosis. La Figura 4C muestra que la transcripción de P35 y P40 se redujo por DPLG - 3 de una manera dependiente de la dosis. La Figura 4D muestra que la DPLG - 3 mitigó la colitis inducida por ácido trinitrobenceno sulfónico (TNBS) de una manera dependiente de la dosis.

Las Figuras 5A - C muestran resultados experimentales relacionados con estudios SAR y el acoplamiento a la diana dentro de las células. La Figura 5A es un gráfico que muestra resultados experimentales relacionados con la inhibición de i - 20S β5i y c - 20S β5c por dipéptidos seleccionados. La Figura 5B es un gráfico que muestra la inhibición de 20S dentro de la línea celular de linfoma de Karpas humano ensayada con Proteasome - glo™ con base en células después

de la eliminación del compuesto. La Figura 5C es una imagen de un gel de página SDS que muestra la acumulación de proteínas poliubiquitiniladas (ub). Las células de Karpas se trataron con dipéptidos, o con bortezomib como control, a las concentraciones indicadas durante 24 horas, y las proteínas poli - ub en los lisados se sembraron con anticuerpo anti - ub y se visualizaron con un segundo anticuerpo dirigido contra el primer anticuerpo y se etiquetaron con un pigmento que absorbe la luz infrarroja (sistema de imágenes Odyssey® CLx, LICOR).

La Figura 6 es un gráfico que muestra resultados que demuestran que las citotoxicidades de los dipéptidos cubiertos en N,C se correlacionan con las IC50s de los inhibidores contra el proteasoma constitutivo humano que no sea con sus IC50s contra el inmunoproteasoma humano.

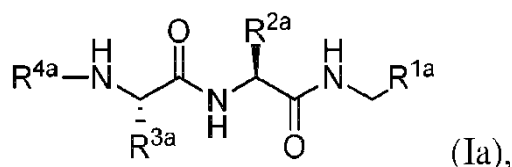
Las Figuras 7A - C son imágenes fluorescentes que muestran resultados que demuestran que los dipéptidos cubiertos en N,C inducen autofagia en células RAW264 GFP - LC3. Las células de la línea celular similar a macrófago de ratón RAW264 transformada con cadena ligera 3 (LC3) fusionada a proteína verde fluorescente (GFP) (células RAW264 GFP - LC3) se incubaron con vehículo control (dimetilsulfóxido (DMSO)), DPLG - 3 (10 nM), o un congénere inactivo de DPLG - 3 llamado DPLG - 2032 (1 μM) a 37 °C durante la noche. Antes de la fijación con paraformaldehído al 4%, las células se trataron con bafilomicina A (20 nM), un inhibidor de la fase tardía de la autofagia, durante 4 horas. Las imágenes fluorescentes se registraron digitalmente con un microscopio multifotón.

Las Figuras 8A - B son gráficos que muestran resultados que demuestran que DPLG - 3 restringe fuertemente el crecimiento del tumor mamario 4T1 establecido en ratones. Los ratones BALB/c con carcinoma mamario 4T1 establecido se trataron diariamente con inyección i.p. de DPLG - 3 a 3 mg/kg, 12 mg/kg en 30 μl de DMSO o DMSO solo. Los tumores primarios se midieron cada dos días por sus áreas de superficie. El día 19, los ratones fueron sacrificados y los tumores extirpados, y medidos en peso (mg). Las áreas tumorales se mostraron como promedio ± SD (Figura 8A) y pesos promedio del tumor ± SD (Figura 8B) y P <0.05 al final del experimento.

Descripción detallada de la invención

Un aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de Fórmula (Ia):

1. (Ia):



en donde

R<sup>1a</sup> se selecciona del grupo que consiste en arilo bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico, y heterociclo no aromático monocíclico y bicíclico, en donde arilo bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico, y heterociclo no aromático monocíclico y bicíclico se puede sustituir opcionalmente de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de este, del grupo que consiste en halógeno, ciano, C<sub>1-6</sub> alquilo y C<sub>1-6</sub> alcoxi;

R<sup>2a</sup> se selecciona del grupo que consiste en C<sub>1-6</sub> alquilo, - CH<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub>alquilo, - CH<sub>2</sub>Ar y heteroarilo, en donde el arilo (Ar) puede estar opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de este, del grupo que consiste en halógeno, ciano, C<sub>1-6</sub> alquilo y C<sub>1-6</sub> alcoxi;

R<sup>3a</sup> se selecciona del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub> alquilo, - CH<sub>2</sub>C(O)NHR<sup>5a</sup> y - CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>5a</sup>;

R<sup>4a</sup> se selecciona del grupo que consiste en -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ph, - C(O)CH<sub>2</sub>NR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup>, - SO<sub>2</sub>Ar, - SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> alquilo, - C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, - C(O)C<sub>1-6</sub> alquilo, - C(O)CF<sub>3</sub>, heteroarilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup>, en el que arilo (Ar) y heteroarilo (Het) pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de este, del grupo que consiste en halógeno, ciano, C<sub>1-6</sub> alquilo y C<sub>1-6</sub> alcoxi;

R<sup>5a</sup> se selecciona del grupo que consiste en C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, heterociclo no aromático y - CR<sup>8a</sup>R<sup>9a</sup>;

R<sup>6a</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8a</sup> y R<sup>9a</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, C<sub>1-6</sub> alquilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OH; o R<sup>6a</sup> y R<sup>7a</sup> se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de piperidina, pirrolidina, azepano, azetidina o morfolina;

o R<sup>8a</sup> y R<sup>9a</sup> se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un anillo de oxetano;

n es 0, 1, 2 o 3; y

k es 1, 2 o 3,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

Como se usó anteriormente, y a lo largo de la descripción aquí, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados. Si no se define lo contrario aquí, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que entiende comúnmente una persona de experiencia ordinaria en la técnica a la que pertenece esta tecnología. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término aquí, prevalecerán las de esta sección a menos que se indique lo contrario.

El término "alquilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que puede ser lineal o ramificado que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo están unidos a una cadena de alquilo lineal. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, N-propilo, i - propilo, N-butilo, t - butilo, N-pentilo y 3 - pentilo.

El término "cicloalquilo" significa un sistema de anillo mono o multicíclico no aromático de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

El término "carbociclo monocíclico" significa un sistema de anillo monocíclico de 5 a aproximadamente 8 átomos de carbono en el anillo, preferiblemente 5 o 6. El anillo no es aromático, pero puede contener uno o más dobles enlaces carbono - carbono. Los carbociclos monocíclicos representativos incluyen ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexenilo y similares.

El término "carbociclo bicíclico fusionado" significa un sistema de anillo bicíclico que consta de aproximadamente 8 a 11 átomos de carbono en el anillo, preferiblemente 9 o 10. Uno o ambos anillos es/son aromáticos. Los carbociclos bicíclicos fusionados representativos incluyen indenilo, indanilo, naftilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptenilo, dihidrobenzocicloheptenilo, tetrahydrobenzocicloheptenilo y similares.

El término "arilo" significa un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico de 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferiblemente de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo y naftilo.

El término "heteroarilo" significa un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillo es/son elemento o elementos que no sea carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. En el caso de un sistema de anillo multicíclico, solo uno de los anillos debe ser aromático para que el sistema de anillo se defina como "heteroarilo". Los heteroarilos preferidos contienen aproximadamente 5 a 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa, tia o tio antes del heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo del anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo se oxida opcionalmente al correspondiente N-óxido. Los heteroarilos representativos incluyen piridil, 2-oxo-piridinil, pirimidinil, piridazinil, pirazinil, triazinil, furanil, pirrolil, tiofenil, pirazolil, imidazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, triazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, tetrazolil, indolil, isoindolil, benzofuranil, benzotiofenil, indolinil, 2-oxoindolinil, dihidrobenzofuranil, dihidrobenzotiofenil, indazolil, benzimidazolil, benzooxazolil, benzotiazolil, benzoisoxazolil, benzoisotiazolil, benzotriazolil, benzo[1,3]dioxolil, quinolinil, isoquinolinil, quinazolinil, cinnolinil, ftalazinil, quinoxalinil, 2,3 - dihidro - benzo[1,4]dioxinil, benzo[1,2,3]triazinil, benzo[1,2,4]triazinil, 4H - cromenil, indolizininil, quinolizininil, 6aH - tieno[2,3 - d]imidazolil, 1H - pirrolo[2,3 - b]piridinil, imidazo[1,2 - a]piridinil, pirazolo[1,5 - a]piridinil, [1,2,4]triazolo[4,3 - a]piridinil, [1,2,4]triazolo[1,5 - a]piridinil, tieno[2,3 - b]furanil, tieno[2,3 - b]piridinil, tieno[3,2 - b]piridinil, furo[2,3 - b]piridinil, furo[3,2 - b]piridinil, tieno[3,2 - d]pirimidinil, furo[3,2 - d]pirimidinil, tieno[2,3 - b]pirazinil, imidazo[1,2 - a]pirazinil, 5,6,7,8 - tetrahydroimidazo[1,2 - a]pirazinil, 6,7 - dihidro - 4H - pirazolo[5,1 - c][1,4]oxazinil, 2 - oxo-2,3 - dihidrobenzo[d]oxazolil, 3,3 - dimetil-2-oxoindolinil, 2 -oxo-2,3 - dihidro - 1H - pirrolo[2,3 - b]piridinil, benzo[c][1,2,5]oxadiazolil, benzo[c][1,2,5]tiadiazolil, 3,4 - dihidro - 2H - benzo[b][1,4]oxazinil, 5,6,7,8 - tetrahydro - [1,2,4]triazolo[4,3 - a]pirazinil, [1,2,4]triazolo[4,3 - a]pirazinil, 3 -oxo-[1,2,4]triazolo[4,3 - a]piridinil-2(3H)-il, y similares.

Como se usa aquí, "biheteroarilo" o "bi - heteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo sustituido por otro grupo heteroarilo.

Como se usa aquí, "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un anillo estable (radical) de 3 a 18 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los fines de esta solicitud, el heterociclo puede ser un sistema de anillo monocíclico o policíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionado, de puente o espiro; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el heterociclo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el anillo puede estar parcial o totalmente saturado. Los ejemplos de tales heterociclos incluyen, sin limitación, azepinil, azocanil, piranil dioxanil, ditianil, 1,3 - dioxolanil, tetrahydrofuranil, dihidropirrolidinil, decahidroisoquinolinil, imidazolidinil, isotiazolidinil, isoxazolidinil, morfolinil, octahidroindolil, octahidroisoindolil, 2 - oxopiperazinil, 2 - oxopiperidinil, 2 - oxopirrolidinil, 2 - oxoazepinil, oxazolidinil, oxiranil, piperidinil, piperazinil, 4 - piperidonil, pirrolidinil, pirazolidinil, tiazolidinil, tetrahydropiranil, tiamorfolinil, sulfóxido de tiamorfolinil, y sulfona de tiamorfolinil. Además se describen heterociclos y heteroarilos en Katritzky et al., eds., Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Use of Heterocyclic Compounds, Vol. 1 - 8, Pergamon Press, N.Y. (1984).

Como se usa aquí, "biheterociclilo" o "bi - heterociclilo" se refiere a un grupo heterociclilo sustituido por otro grupo heterociclilo o heterociclo.

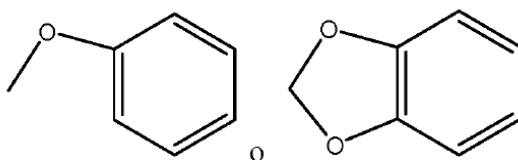
5 El término "heterociclo no aromático" significa un sistema monocíclico no aromático que contiene de 3 a 10 átomos, preferiblemente de 4 a aproximadamente 7 átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillo es/son elemento o elementos distintos de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Los grupos heterociclo no aromáticos representativos incluyen pirrolidinilo, 2 - oxopirrolidinilo, piperidinilo, 2 - oxopiperidinilo, azepanil, 2 - oxoazepanil, 2 - oxooxazolidinil, morfolino, 3 - oxomorfolino, tiomorfolino, 1,1 - dioxotiomorfolino, piperazinil, tetrahydro - 2H - oxazinil, y similares.

El término "monocíclico" usado aquí indica una estructura molecular que tiene un anillo.

10 El término "policíclico" o "multi - cíclico" usado aquí indica una estructura molecular que tiene dos o más anillos, que incluyen, pero no se limitan a, anillos fusionados, de puente o espiro.

15 La terminología relacionada con las funciones de "protección", "desprotección" y "protegido" se produce en toda esta solicitud. Dicha terminología es bien entendida por las personas experimentadas en la técnica y se utiliza en el contexto de procesos que implican un tratamiento secuencial con una serie de reactivos. En ese contexto, un grupo protector se refiere a un grupo que se utiliza para enmascarar una funcionalidad durante una etapa del proceso en el que reaccionaría de otro modo, pero en el que la reacción es indeseable. El grupo protector evita la reacción en esa etapa, pero puede eliminarse posteriormente para exponer la funcionalidad original. La eliminación o "desprotección" se produce después de la finalización de la reacción o reacciones en las que la funcionalidad interferiría. Por lo tanto, cuando se especifica una secuencia de reactivos, como sucede en los procesos descritos aquí, la persona con experiencia ordinaria puede imaginar fácilmente aquellos grupos que serían adecuados como "grupos protectores". Los grupos adecuados para ese propósito se discuten en los libros de texto estándar en el campo de la química, como Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York (1991).

25 El término "alcoxi" significa grupos de 1 a 8 átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada o cíclica y combinaciones de estos unidos a la estructura original a través de un oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropoxi, ciclohexiloxi y similares. Alcoxi inferior se refiere a grupos que contienen de uno a cuatro carbonos. Para los fines de la presente solicitud de patente, alcoxi también incluye metilendioxi y etilendioxi en el que cada átomo de oxígeno está enlazado al átomo, cadena o anillo del que está colgado el grupo metilendioxi o etilendioxi para formar un anillo. Así, por ejemplo, fenilo sustituido por alcoxi puede ser, por ejemplo,



30 Un compuesto con un grupo hidroxilo atraído junto a un nitrógeno en un heterociclo puede existir como la forma "ceto". Por ejemplo, el ácido 3-(2 - hidroxil-[1,2,4]triazolo[1,5 - a]piridin-6 - il)propanóico puede existir como ácido 3-(2 - oxo-2,3 - dihidro - [1,2,4]triazolo[1,5 - a]piridin-6 - il)propanóico.

El término "halo" o "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

35 El término "sustituido" o "sustitución" de un átomo significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplaza con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado.

Los átomos "no sustituidos" tienen todos los átomos de hidrógeno dictados por su valencia. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), se reemplazan dos hidrógenos en el átomo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo están permitidas si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables; por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

40 El término "opcionalmente sustituido" se utiliza para indicar que un grupo puede tener un sustituyente en cada átomo sustituible del grupo (incluyendo más de un sustituyente en un solo átomo), siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado y la identidad de cada sustituyente es independiente de los demás. Hasta tres átomos de H en cada residuo se reemplazan con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxil, alcoxi inferior, carboxi, carboxilcoxi (también denominado alcoxycarbonilo), carboxamido (también denominado alquilaminocarbonilo), ciano, carbonilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquiltio, sulfóxido, sulfona, acilamino, amidino, fenilo, bencilo, heteroarilo, fenoxi, benciloxi o heteroariloxi. Los átomos "no sustituidos" tienen todos los átomos de hidrógeno dictados por su valencia. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), se reemplazan dos hidrógenos en el átomo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo están permitidas si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables; por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es

suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

El término "método de tratamiento" significa mejora o alivio de los síntomas y/o efectos asociados con los trastornos descritos aquí. Como se usa aquí, la referencia al "tratamiento" de un paciente pretende incluir la profilaxis.

5 El término "compuestos de la invención", y expresiones equivalentes, pretenden abarcar compuestos de fórmula general (I) como se describió anteriormente aquí, expresión que incluye los profármacos, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, por ejemplo, hidratos, donde el contexto lo permite. Del mismo modo, la referencia a los intermedios ya sea que se reivindicuen o no, está destinada a abarcar sus sales y solvatos, donde el contexto lo permita. En aras de la claridad, las instancias particulares cuando el contexto lo permite a veces se indican en el texto, pero estas instancias son puramente ilustrativas y no se pretende excluir otras instancias cuando el contexto lo permite.

10 El término "sales farmacéuticamente aceptables" significa las sales de adición de ácido y sales de adición de bases, relativamente no tóxicas, inorgánicas y orgánicas, de los compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos. En particular, las sales de adición de ácido se pueden preparar haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada. Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen el bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, sulfamatos, malonatos, salicilatos, propionatos, metileN-bis - b - hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di - p - toluoiltartratos, metano - sulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p - toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y sales de quinatoslaurilsulfonato, y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 66: 1 - 9 (1977) y Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418). Las sales de adición de bases también se pueden preparar haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada y aislando la sal así formada. Las sales de adición de bases incluyen sales de metales y aminas farmacéuticamente aceptables. Las sales metálicas adecuadas incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, bario, zinc, magnesio y aluminio. Se prefieren las sales de sodio y potasio. Las sales de adición de bases inorgánicas adecuadas se preparan a partir de bases metálicas que incluyen, por ejemplo, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio e hidróxido de zinc. Las sales de adición de base amina adecuadas se preparan a partir de aminas que tienen suficiente basicidad para formar una sal estable, y preferiblemente incluyen aquellas aminas que se usan frecuentemente en química médica debido a su baja toxicidad y aceptabilidad para uso médico, tales como amoníaco, etilendiamina, N-metilglucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N' - dibenciletilenodiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, por ejemplo, lisina y arginina, diciclohexilamina, y similares.

40 El término "profármacos farmacéuticamente aceptables" como se usa aquí significa aquellos profármacos de los compuestos útiles de acuerdo con la presente invención que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores con toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, proporcionales a una proporción beneficio/riesgo razonable, y efectivas para su uso previsto, así como las formas zwitteriónicas, donde sea posible, de los compuestos de la invención. El término "profármaco" significa los compuestos que se transforman rápidamente in vivo para producir el compuesto original de la fórmula anterior, por ejemplo por hidrólisis en sangre. Los grupos funcionales que pueden transformarse rápidamente, por escisión metabólica, in vivo forman una clase de grupos reactivos con el grupo carboxilo de los compuestos de esta invención. Incluyen, pero no limitándose a, tales grupos como alcanilo (como acetilo, propionilo, butirilo y similares), aroilo no sustituido y sustituido (como benzoilo y benzoilo sustituido), alcoxicarbonilo (como etoxicarbonilo), trialquilsililo (como trimetil - y trietilsililo), monoésteres formados con ácidos dicarboxílicos (como el succinilo), y similares. Debido a la facilidad con la que los grupos metabólicamente escindibles de los compuestos útiles de acuerdo con esta invención se escinden in vivo, los compuestos que llevan tales grupos actúan como profármacos. Los compuestos que llevan los grupos metabólicamente escindibles tienen la ventaja de que pueden exhibir una biodisponibilidad mejorada como resultado de una mayor solubilidad y/o rata de absorción conferida al compuesto original en virtud de la presencia del grupo metabólicamente escindible. A continuación se presenta una discusión exhaustiva de los profármacos: Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985); Methods in Enzymology, K. Widder et al, Ed., Academic Press, 42, p.309 - 396 (1985); A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard - Larsen and H. Bundgaard, ed., Chapter 5; "Design and Applications of Prodrugs" p.113 - 191 (1991); Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgaard, 8, p.1 - 38 (1992); J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); Nakeya et al, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984); Higuchi et al., "Pro - drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987). Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no limitándose a, derivados de acetato, formato y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos de la invención.

60 El término "solvato" se refiere a un compuesto de Fórmula I en estado sólido, en donde las moléculas de un disolvente adecuado se incorporan en la red cristalina. Un disolvente adecuado para la administración terapéutica es



fisiológicamente tolerable a la dosificación administrada. Ejemplos de disolventes adecuados para administración terapéutica son etanol y agua. Cuando el agua es el disolvente, el solvato se denomina hidrato. En general, los solvatos se forman disolviendo el compuesto en el disolvente apropiado y aislando el solvato enfriando o usando un antidisolvente. El solvato se seca o azeótropa típicamente bajo condiciones ambientales.

- 5 El término "cantidades terapéuticamente efectivas" pretende describir una cantidad de compuesto de la presente invención efectiva para aumentar los niveles de serotonina, norepinefrina o dopamina en la sinapsis y producir así el efecto terapéutico deseado. Dichas cantidades generalmente varían de acuerdo con una serie de factores que están dentro del alcance de las personas experimentadas en la técnica dada la descripción proporcionada aquí para determinar y explicar. Estos incluyen, sin limitación: el sujeto particular, así como su edad, peso, altura, condición física general e historial médico; el compuesto particular utilizado, así como el portador en el que se formula y la ruta de administración seleccionada para él; y, la naturaleza y la gravedad de la afección que se está tratando.

10 El término "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) y al menos un componente que comprende portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes conservantes, agentes de relleno, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Los ejemplos de agentes de suspensión incluyen alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar - agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias. La prevención de la acción de los microorganismos puede garantizarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos adecuados incluyen agua, etanol, polioles, mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (como el aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables como el oleato de etilo. Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, azúcar de leche, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico. Los ejemplos de agentes desintegrantes incluyen almidón, ácidos alginicos y ciertos silicatos complejos. Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, talco, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

- 20 El término "farmacéuticamente aceptable" significa que es, dentro del alcance de un buen criterio médico, adecuado para su uso en contacto con las células de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares en exceso, y son proporcionales a una proporción beneficio/riesgo razonable.

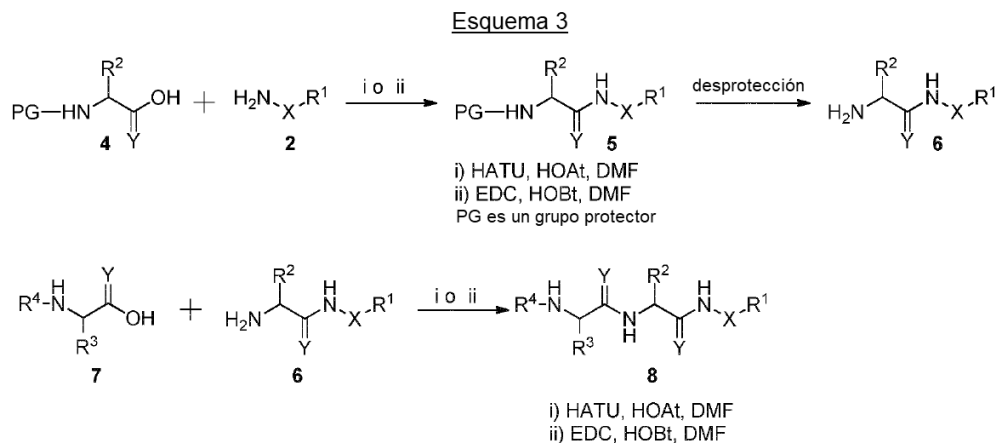
25 El término "formas de dosificación farmacéuticamente aceptables" significa formas de dosificación del compuesto de la invención, e incluye, por ejemplo, comprimidos, grageas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas, incluyendo suspensiones, aerosoles, tabletas de inhalantes, pastillas, emulsiones, soluciones, gránulos, cápsulas y supositorios, así como preparaciones líquidas para inyecciones, incluidas preparaciones de liposomas. Las técnicas y formulaciones generalmente se pueden encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., última edición.

30 Los compuestos descritos aquí pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. Cada centro quiral se puede definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)-o (S)-. Esta tecnología está destinada a incluir todos los isómeros posibles, así como sus mezclas, incluidas las formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (R)-y (S)-, (-)-y (+)-, o (D)-y (L)-pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos aquí contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros geométricos E y Z. Asimismo, todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.

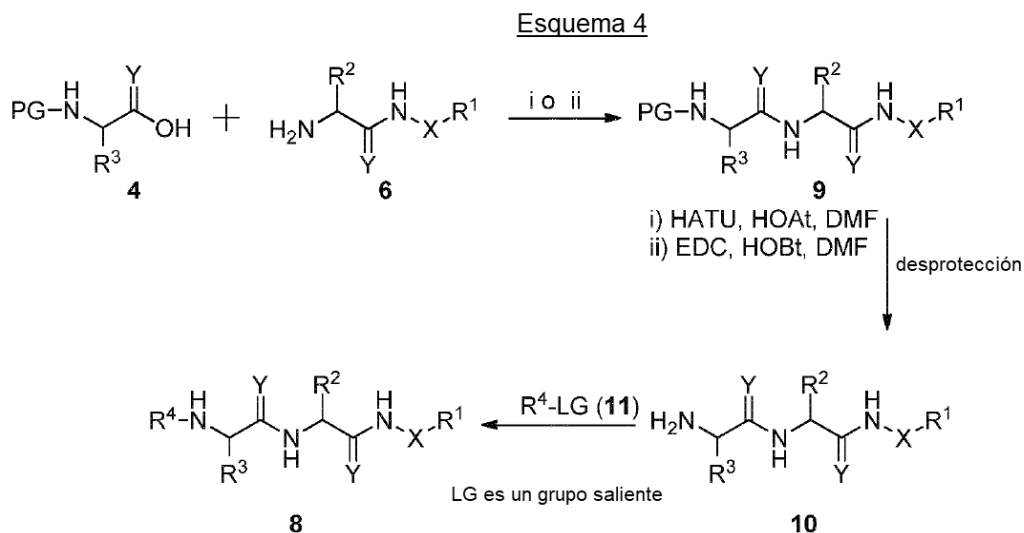
35 Esta tecnología también prevé la "cuaternización" de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de los compuestos divulgados aquí. El nitrógeno básico se puede cuaternizar con cualquier agente conocido por las personas con experiencia ordinaria en la técnica, incluidos, por ejemplo, haluros de alquilo inferior, tales como cloruro de metilo, etilo, propilo y butilo, bromuros y yoduros; dialquil sulfatos, incluidos sulfatos de dimetil, dietil, dibutil y diamil; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aralquilo que incluyen bromuros de bencilo y fenetilo. Se pueden obtener productos solubles o dispersables en agua o aceite por dicha cuaternización.

40 En la caracterización de algunos de los sustituyentes, se recita que ciertos sustituyentes pueden combinarse para formar anillos. A menos que se indique lo contrario, se pretende que dichos anillos puedan exhibir diversos grados de insaturación (desde completamente saturados hasta completamente insaturados), pueden incluir heteroátomos y pueden estar sustituidos con alquilo inferior o alcoxi.

Los compuestos de Fórmula (1a) se pueden producir de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (1a) se pueden preparar de acuerdo con los esquemas generales descritos a continuación (Esquema 3 y Esquema 4).

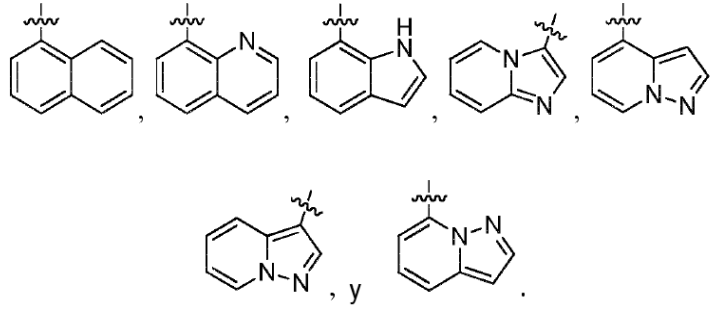


- 5 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por acoplamiento gradual de los aminoácidos. Las reacciones de acoplamiento se llevan a cabo en disolventes tales como cloruro de metileno (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF) u otros disolventes similares. Durante el proceso de acoplamiento, los ácidos carboxílicos o aminas no participantes en el conjunto reactivo de aminoácidos o fragmentos de péptidos pueden protegerse mediante un grupo protector adecuado que puede eliminarse selectivamente en un momento posterior si se desea. Una descripción detallada de estos grupos y su selección y química está contenida en "The Peptides, Vol. 10 3", Gross and Meinenhofer, Eds., Academic Press, New York, 1981. Por lo tanto, los grupos protectores útiles para el grupo amino son benciloxicarbonilo (Cbz), t - butiloxicarbonilo (t - BOC), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc), t - amiloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-(triclorosililo)etoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), ftaloil, acetilo (Ac), formilo, trifluoroacetilo y similares. El grupo protector (PG) que lleva ácido carboxílico (4) se acopla con la 15 amina (2) para formar el compuesto (5). Después de la reacción de desprotección, el compuesto (6) se acopla con otro ácido (7) para formar el producto final (8).

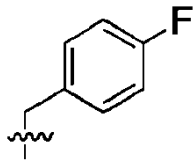


- 20 Alternativamente, el grupo protector que tiene ácido carboxílico (PG) (4) se puede acoplar con la amina (6) para formar el compuesto (9). Después de la reacción de desprotección, el compuesto (10) puede hacerse reaccionar con el compuesto (11), R<sup>4</sup> - LG (en donde LG es un grupo de salida adecuado), para formar el producto final (8).

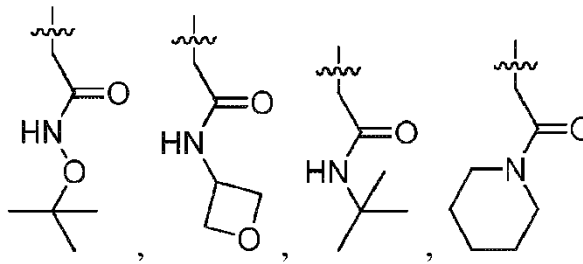
Una realización se relaciona con el compuesto de Fórmulas (1a) donde R<sup>1a</sup> se selecciona del grupo que consiste en



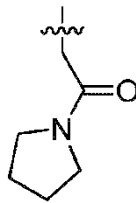
Otra realización se relaciona con el compuesto de Fórmulas (Ia) donde  $R^{2a}$  se selecciona del grupo que consiste en Me, - CH<sub>2</sub>OMe y



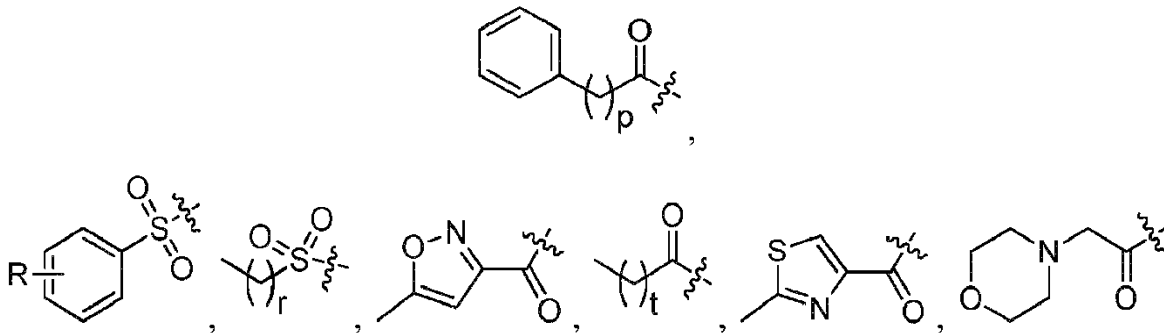
5 Otra realización se relaciona con el compuesto de Fórmulas (Ia) donde  $R^{3a}$  se selecciona del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>OMe,



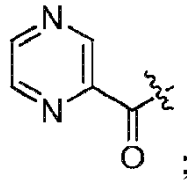
y



10 Otra realización se relaciona con el compuesto de Fórmulas (Ia) donde  $R^{4a}$  se selecciona del grupo que consiste en trifluoroacetilo,



y



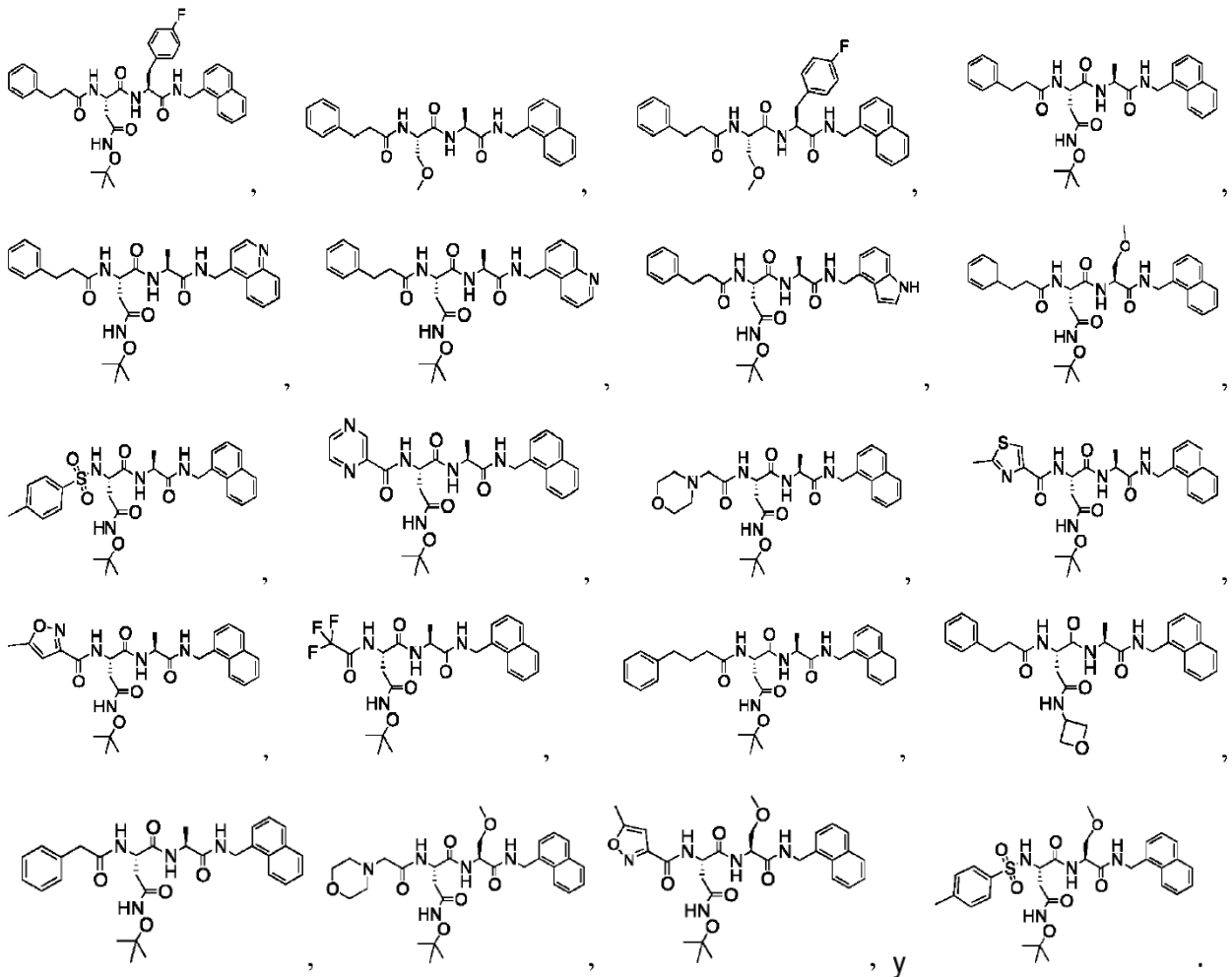
p es 0, 1, 2 o 3;

r es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

t es 0, 1, 2, 3 o 4; y

5 R se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, ciano, C<sub>1-6</sub> alquilo y C<sub>1-6</sub> alcoxi.

Otra realización se relaciona con el compuesto de Fórmulas (Ia) donde el compuesto tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



15 Un segundo aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de la Fórmula (Ia) para uso en el tratamiento del cáncer, trastornos inmunológicos, trastornos autoinmunes, trastornos neurodegenerativos o trastornos inflamatorios o para proporcionar inmunosupresión para órganos o tejidos trasplantados.

En una realización, se trata un trastorno autoinmune. El trastorno autoinmune se selecciona del grupo que consiste en artritis, colitis y lupus.

En otra realización, se proporciona inmunosupresión para órganos o tejidos trasplantados. La inmunosupresión se usa para prevenir el rechazo del trasplante.

20 En otra realización, se trata un trastorno inflamatorio. El trastorno inflamatorio es la enfermedad de Crohn.

En otra realización más, se trata el cáncer. El cáncer se selecciona del grupo que consiste en trastornos neoplásicos, malignidades hematológicas y malignidades linfocíticas.

5 Si bien puede ser posible que los compuestos de Fórmula (Ia) se administren como productos químicos crudos, a menudo será preferible presentarlos como parte de una composición farmacéutica. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. El portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de esta.

10 En la práctica de la presente invención, los agentes adecuados para tratar un sujeto pueden administrarse usando cualquier método estándar en la técnica. Los agentes, en su forma de administración apropiada, pueden administrarse por vía oral, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea o intranasal. Las composiciones de la presente invención pueden administrarse solas o con portadores farmacéuticos adecuados, y pueden estar en forma sólida o líquida, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones.

15 Los agentes de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte, o con un portador comestible asimilable, o pueden encerrarse en cápsulas de cubierta dura o blanda, o pueden comprimirse en tabletas, o pueden ser incorporados directamente con el alimento de la dieta. Los agentes de la presente invención también pueden administrarse de una manera de liberación prolongada incorporada dentro de dispositivos tales como cápsulas o nanotubos de liberación prolongada. Dichos dispositivos proporcionan flexibilidad con respecto al tiempo y la dosificación. Para la administración terapéutica oral, los agentes de la presente invención pueden incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes y similares. Dichas composiciones y preparaciones deben contener al menos un 0,1 % del agente, aunque concentraciones más bajas pueden ser efectivas y, de hecho, óptimas. El porcentaje del agente en estas composiciones puede, por supuesto, variar y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 60 % del peso de la unidad. La cantidad de un agente de la presente invención en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación adecuada.

25 También se contemplan específicamente las formas de dosificación oral de los agentes de la presente invención. Los agentes pueden modificarse químicamente para que la administración oral del derivado sea eficaz. Generalmente, la modificación química contemplada es la unión de al menos una unidad estructural a la propia molécula componente, donde dicha unidad estructural permite (a) la inhibición de proteólisis; y (b) la absorción en el torrente sanguíneo desde el estómago o intestino. También se desea el aumento de la estabilidad general del componente o componentes y el aumento del tiempo de circulación en el cuerpo. Los ejemplos de tales unidades estructurales incluyen: polietilenglicol, copolímeros de etilenglicol y propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y poliprolina. (Abuchowski and Davis, "Soluble Polymer - Enzyme Adducts," In: Enzymes as Drugs, Hocenberg and Roberts, eds., Wiley - Interscience, New York, N.Y., pp. 367 - 383 (1981)). Otros polímeros que podrían usarse son poli - 1,3 - dioxolano y poli - 1,3,6 - tioxocano. Las unidades estructurales de polietilenglicol son preferidas para uso farmacéutico, como se indicó anteriormente.

30 Los comprimidos, cápsulas y similares también pueden contener un aglomerante como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa, sucrulosa o sacarina. Cuando la forma de la unidad de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido como un aceite graso.

35 Diversos otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar recubiertos con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un pigmento y saborizante como el sabor a cereza o naranja.

40 Los agentes de la presente invención también pueden administrarse por vía parenteral. Las soluciones o suspensiones del agente pueden prepararse en agua mezclada adecuadamente con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de estos en aceites. Los aceites ilustrativos son los de petróleo, origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja o aceite mineral. En general, agua, solución salina, dextrosa acuosa y solución de azúcar relacionada, y glicoles, como propilenglicol o polietilenglicol, son portadores líquidos preferidos, particularmente para soluciones inyectables. Bajo condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

45 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil inyectabilidad. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos, como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga,

por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de estos y aceites vegetales.

5 Cuando es deseable administrar los agentes de la presente invención sistémicamente, pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

10 La administración intraperitoneal o intratecal de los agentes de la presente invención también se puede lograr usando dispositivos de bomba de infusión tales como los descritos por Medtronic, Northridge, CA. Dichos dispositivos permiten la infusión continua de los compuestos deseados, evitando múltiples inyecciones y múltiples manipulaciones.

15 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los agentes también pueden formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de larga acción pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

20 Los agentes de la presente invención también pueden administrarse directamente a las vías respiratorias en forma de un aerosol. Para su uso como aerosoles, el agente de la presente invención en solución o suspensión puede envasarse en un recipiente de aerosol presurizado junto con propulsores adecuados, por ejemplo, propulsores de hidrocarburos como propano, butano o isobutano con adyuvantes convencionales. El agente de la presente invención también puede administrarse en una forma no presurizada tal como en un nebulizador o atomizador.

25 Las dosis efectivas de las composiciones de la presente invención, para el tratamiento del cáncer o la infección por patógenos varían dependiendo de muchos factores diferentes, que incluyen el tipo y la etapa del cáncer o el tipo de infección por patógenos, medios de administración, sitio objetivo, estado fisiológico del paciente, otros medicamentos o terapias administrados y el estado físico del paciente en relación con otras complicaciones médicas. Las dosificaciones de tratamiento deben titularse para optimizar la seguridad y la eficacia.

30 El porcentaje de ingrediente activo en las composiciones de la presente invención puede variar, siendo necesario que constituya una proporción tal que se obtenga una dosificación adecuada. Obviamente, se pueden administrar varias formas de dosificación unitarias aproximadamente al mismo tiempo. La dosis empleada será determinada por el médico y depende del efecto terapéutico deseado, la vía de administración y la duración del tratamiento, y la condición del paciente. En el adulto, las dosis son generalmente de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día por inhalación, de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0.1 a 70 mg/kg de peso corporal, más especialmente de 0.1 a 10 mg/kg de peso corporal por día por administración oral, y de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0.01 a 10 mg/kg de peso corporal por día por vía de administración intravenosa. En cada caso particular, las dosis se determinarán de acuerdo con los factores distintivos del sujeto a tratar, como la edad, peso, estado general de salud y otras características que pueden influir en la eficacia del producto medicinal.

40 Los productos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse con la frecuencia necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder rápidamente a una dosis más alta o más baja y pueden encontrar dosis de mantenimiento adecuadas mucho más débiles. Para otros pacientes, puede ser necesario tener tratamientos a largo plazo a la rata de 1 a 4 dosis por día, de acuerdo con los requisitos fisiológicos de cada paciente en particular. En general, el producto activo puede administrarse por vía oral de 1 a 4 veces por día. No hace falta decir que, para otros pacientes, será necesario recetar no más de una o dos dosis por día.

#### Ejemplos

45 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar realizaciones de la presente invención, pero de ninguna manera pretenden limitar su alcance.

#### Ejemplo 1: Procedimiento general para la formación de enlaces amida mediada por HATU

50 Ácido carboxílico (1.0 eq.), O-(7 - Azabenzotriazol - 1 - il)-N,N,N,N' - tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) (1.2 eq.) y 1 - Hidroxi-7 - Azabenzotriazol (HOAt) 0.6 M en DMF (1,0 eq.) se disolvieron en DMF bajo atmósfera de argón. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió amina (1.1 eq.). Después de agitar durante 5 minutos a 0 °C, se añadió la base de Hünig (3 - 4 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C. Una vez completada la reacción (1 hora; controlada por LCMS), se añadió agua a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 minutos. El producto se aisló por filtración o extracción con acetato de etilo.

#### Ejemplo 2: Procedimiento general para la formación de enlaces amida mediada por EDC

El ácido carboxílico (1.0 eq.), clorhidrato de N-(3 - dimetilaminopropil)-N' - etilcarbodiimida (EDC) (1.2 eq.) y 1 - hidroxibenzotriazol (HOBt) (1.3 eq.) se disolvieron en DMF bajo atmósfera de argón. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió amina (1.1 eq.). Después de agitar durante 5 minutos a 0 °C, se añadió la base de Hünig (2 - 3 eq.). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

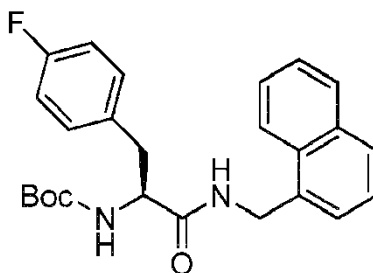
5 Ejemplo 3: Procedimiento general para la desprotección de Boc

10 El sustrato se disolvió en diclorometano y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido trifluoroacético (20 % v/v con respecto al diclorometano) a la solución gota a gota a 0 °C con agitación constante. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente (durante un período de 1 hora) y se agitó hasta la finalización de la reacción (monitorizada por LCMS). El exceso de ácido trifluoroacético y diclorometano se evaporaron y el crudo se secó bajo vacío.

Ejemplo 4: Procedimiento general para desbencilación de O

15 El sustrato se disolvió en metanol. Se añadió paladio sobre carbono (10 %) con cuidado. El aire residual del matraz se eliminó y se lavó con hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno usando un globo de hidrógeno. Después de completar la reacción (3 - 4 horas; monitorizado por LCMS), la mezcla se filtró a través de celita. El filtrado se evaporó y se secó bajo vacío para dar el producto.

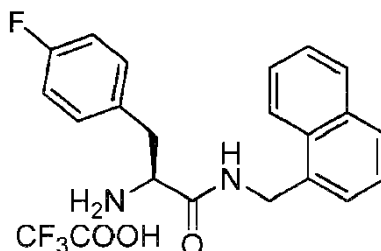
Ejemplo 5: Preparación de tert-butil (S)-(3-(4-fluorofenil)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato (DPLG - 2122)



20 Se preparó DPLG - 2122 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de Boc-4-F-Phe-OH (2.00 g, 7.06 mmol) y 1-naftilmetilamina (1.17 ml, 7.77 mmol). Una vez completada la reacción (1 hora), se añadieron 100 ml de agua a la mezcla de reacción. Se formó un precipitado. La mezcla se agitó durante 15 minutos y se filtró. El precipitado se lavó con agua y se secó para dar 2.96 g (99 %) de producto.

25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 8.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 6.3, 3.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 6.2, 3.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.07 - 7.00 (m, 3H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 13.6, 10.0 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H).

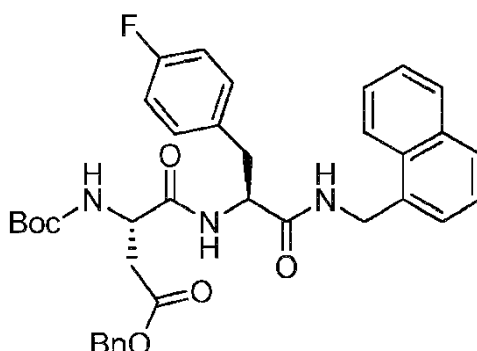
Ejemplo 6 - Preparación de (S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida 2,2,2-trifluoroacetato (DPLG - 2123)



30 Se preparó DPLG - 2123 siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de DPLG - 21046 (2.96 g, 7.00 mmol). El crudo se trituró con éter dietílico y se filtró para dar el producto como un sólido blanco (2.54 g, 83 %).

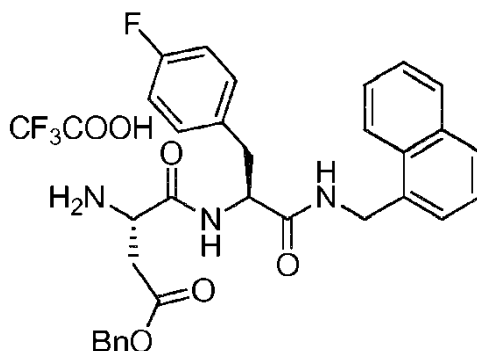
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 8.91 - 8.88 (m, 1H), 8.30 (bs, 3H), 7.98 - 7.94 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 2H), 7.09 - 7.06 (m, 2H), 4.81 (dd, J = 15.1, 5.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 15.1, 5.1 Hz, 1H), 4.04 - 4.01 (m, 1H), 3.06 - 2.98 (m, 2H).

35 Ejemplo 7: Preparación de (S)-bencil 3-(((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(((S)-3-(4-fluorofenil)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (DPLG - 2134)



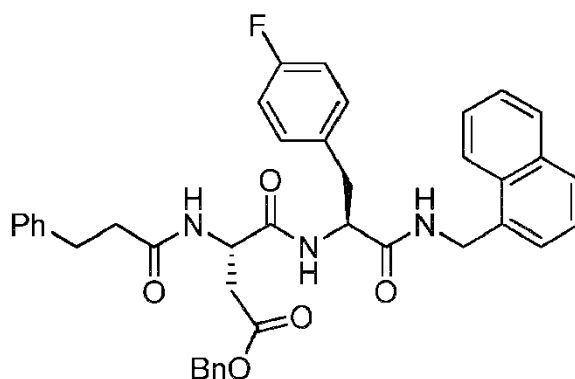
Se preparó DPLG - 2134 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de Boc - Asp(OBn)OH (356 mg, 1.1 mmol) y (S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida 2,2,2-trifluoroacetato (436 mg, 1.0 mmol). Después de completar la reacción (3 horas), la mezcla se precipitó mediante la adición de 100 ml de agua. La mezcla se agitó durante 15 minutos y se filtró. El precipitado se secó para dar 627 mg (cant.) de producto. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.51 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.01 - 7.99 (m, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 6H), 7.20 - 7.17 (m, 3H), 7.02 - 6.98 (m, 2H), 5.12 - 5.04 (m, 2H), 4.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.56 - 4.51 (m, 1H), 4.34 (td, *J* = 8.7, 5.1 Hz, 1H), 2.99 - 2.95 (m, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.69 (dd, *J* = 16.2, 5.0 Hz, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

- 10 Ejemplo 8: Preparación de (S)-encil 3-amino-4-(((S)-3-(4-fluorofenil)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4- oxobutanoato 2,2,2-trifluoroacetato (DPLG - 2135)



Se sintetizó DPLG - 2135 siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de (S)-encil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(((S)-3-(4-fluorofenil)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4- oxobutanoato (627 mg, 1 mmol). Una vez completada la reacción, se evaporaron el diclorometano y el exceso de ácido trifluoroacético. El crudo se lavó con éter dietílico para dar el producto (628 mg, 98 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.62 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.18 (bs, 3H), 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.96 - 7.93 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 6H), 7.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 5.18 (dd, *J* = 12.5 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.69 (m, 2H), 4.61 (td, *J* = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 4.10 - 4.18 (m, 1H), 3.04 - 2.97 (m, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 2H).

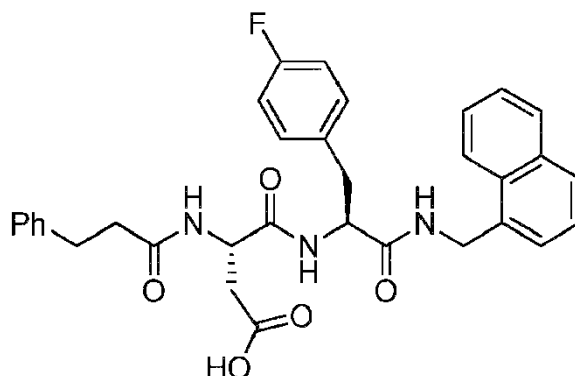
- Ejemplo 9: Preparación de (S)-encil 4-(((S)-3-(4-fluorofenil)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxo-3-(3-fenilpropanamido)butanoato (DPLG - 2138)





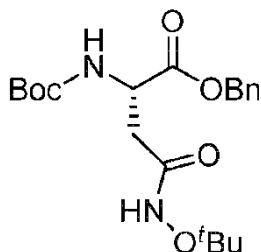
Se preparó DPLG - 2138 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido 3-fenilpropanoico (162 mg, 1.08 mmol) y (S)-bencil 3-amino-4-(((S)-3-(4-fluorofenil)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (628 mg, 0.98 mmol). Después de completar la reacción (3 horas), la mezcla se precipitó mediante la adición de 100 ml de agua. La mezcla se agitó durante 15 minutos y se filtró. El precipitado se secó para dar 600 mg (93 %) de producto. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.45 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.03 - 8.01 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 6H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 5H), 7.02 - 6.98 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.72 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.67 (td, *J* = 8.2, 5.8 Hz, 1H), 4.51 (td, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 13.8, 8.8 Hz, 1H), 2.77 - 2.72 (m, 3H), 2.54 - 2.49 (m, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 2H).

10 Ejemplo 10: Preparación de ácido (S)-4-(((S)-3-(4-fluorofenil)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxo-3-(3-fenilpropanamido)butanoico (DPLG - 2141)



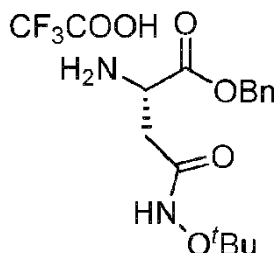
15 Se sintetizó DPLG - 2141 siguiendo el procedimiento general para la desbencilación de O de DPLG - 2138 (600 mg, 0.91 mmol). El producto (518 mg, cant.) se aisló como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 12.42 (s, 1H), 8.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 2H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 5H), 7.01 - 6.97 (m, 2H), 4.72 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.58 - 4.53 (m, 1H), 4.48 (td, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 13.8, 5.3 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 13.8, 8.9 Hz, 1H), 2.78 - 2.74 (m, 2H), 2.60 (dd, *J* = 16.5, 6.2 Hz, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 3H).

Ejemplo 11: Preparación de DPLG - 21054



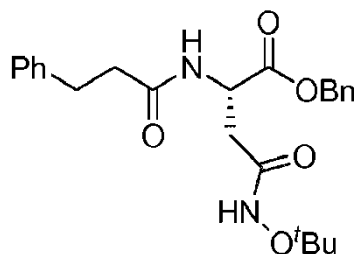
20 Se sintetizó DPLG - 21054 siguiendo el protocolo general para el acoplamiento mediado por HATU de Boc - Asp - OBn (2.00 g, 6.19 mmol) con clorhidrato de O - tert-butil hidroxilamina (855.2 mg, 6.81 mmol). Después de completar la reacción, se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se evaporó para dar el producto  
25 como una pasta incolora (2.40 g, 98 %). El crudo se usó en la siguiente etapa sin más purificación. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 10.33 (s, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 5H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 2.55 (dd, *J* = 14.8, 5.9 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 14.8, 8.0 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.13 (s, 9H).

Ejemplo 12: Preparación de DPLG - 21055



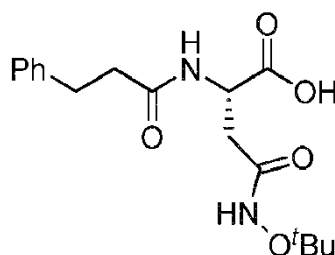
Se sintetizó DPLG - 21055 siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de DPLG - 21054 (2.40 g, 6.08 mmol). El crudo se secó bajo vacío para dar una pasta incolora (2.48 g, cant.). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 10.64 (s, 1H), 8.36 (bs, 3H), 7.44 - 7.34 (m, 5H), 5.23 - 5.19 (m, 2H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 2.71 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 1.13 (s, 9H).

5 Ejemplo 13: Preparación de DPLG - 21056



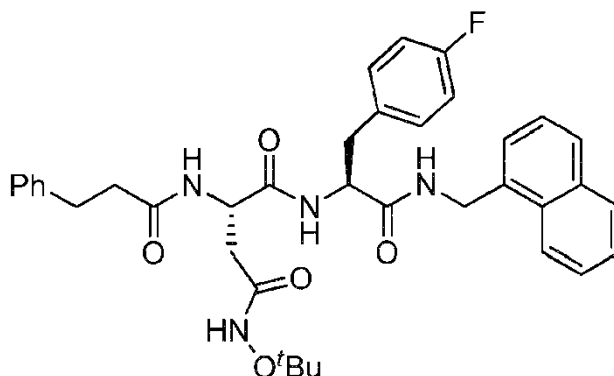
10 DPLG - 21056 se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido 3-fenilpropanoico (991.1 mg, 6.60 mmol) con DPLG - 21055 (2.45 g, 6.00 mmol). Después de completar la reacción, se añadió agua. Se formó un precipitado blanco. El precipitado blanco se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el producto (2.02 g, 79 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. Complejo RMN debido a la presencia de rotámeros 90:10. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 10.36 (s, 1H), 10.15 (s, 0.1H), 8.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.9H), 8.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.1H), 7.38 - 7.31 (m, 5H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 4.74 - 4.71 (m, 0.1H), 4.67 - 4.62 (m, 0.9H), 2.77 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.57 (dd, *J* = 15.0, 6.2 Hz, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 3H), 1.12 (s, 9H).

15 Ejemplo 14: Preparación de DPLG - 21059



20 Se sintetizó DPLG - 21059 siguiendo el procedimiento general para desbencilación de O de DPLG - 21056 (1.98 g, 4.64 mmol). El producto (1.55 g, 99 %) se aisló como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 12.61 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 4.64 - 4.46 (m, 1H), 2.81 - 2.76 (m, 2H), 2.54 - 2.46 (m, 1H), 2.43 - 2.37 (m, 2H), 2.35 (dd, *J* = 14.8, 7.5 Hz, 1H), 1.13 (s, 9H).

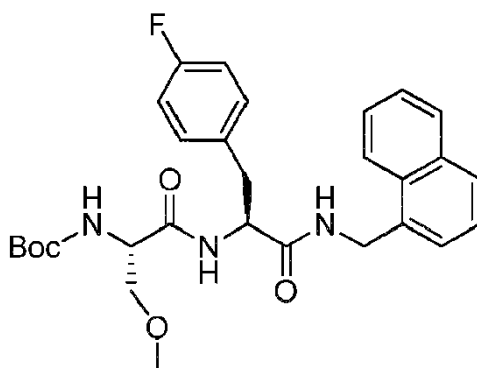
Ejemplo 15: Preparación de (S)-N4-(tert-butoxi)-N1-((S)-3-(4-fluorofenil)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(3-fenilpropanamido)succinamida (DPLG3)



25 Se preparó DPLG3 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-Asp(CONHOTBu)-OH (1.35 g, 4.00 mmol) y sal TFA H - 4F-Phe-CH<sub>2</sub>-naft (1.92 g, 4.40 mmol). Una vez completada la reacción, se añadieron 100 ml de agua. Se formó un precipitado blanco. El precipitado se filtró y se lavó con etanol. El precipitado se trituró con metanol y se filtró. El precipitado se secó para dar 1.73 g (67 %) de producto puro como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 10.33 (s, 1H), 8.53 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 3H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 8.1, 7.1 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 5H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 4.76 (dd, *J* = 15.3, 5.9 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 15.3, 5.7 Hz, 1H),

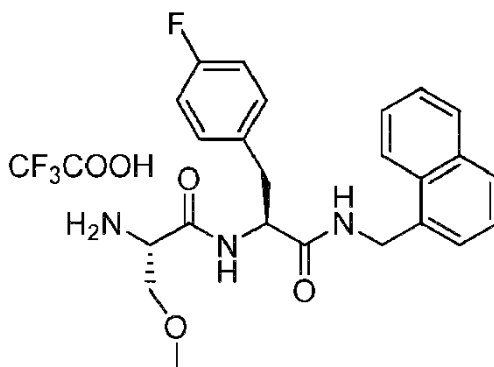
4.63 - 4.54 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 3.04 (dd,  $J = 13.8, 5.0$  Hz, 1H), 2.82 (dd,  $J = 13.8, 9.2$  Hz, 1H), 2.78 - 2.72 (m, 2H), 2.46 (dd,  $J = 14.9, 6.4$  Hz, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 2.27 (dd,  $J = 14.9, 7.8$  Hz, 1H), 1.11 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  171.38, 170.70, 170.45, 167.61, 160.93 (d,  $J = 242.0$  Hz), 141.26, 134.21, 133.83 (d,  $J = 3.3$  Hz), 133.24, 130.98 (d,  $J = 8.2$  Hz), 130.83, 128.48, 128.32, 128.11, 127.50, 126.22, 125.88, 125.77, 125.42, 125.37, 123.45, 114.71 (d,  $J = 21.1$  Hz), 80.58, 54.29, 49.63, 40.23, 36.80, 36.45, 34.65, 30.97, 26.26.  $^{19}\text{F}$  RMN (471 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  - 119.28 (tt,  $J = 9.3, 5.3$  Hz).

Ejemplo 16: Preparación de tert-butil ((S)-1-(((S)-3-(4-fluorofenil)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)carbamato (Boc - Ser(OMe)-4F-Phe-naft, DPLG - 2049)



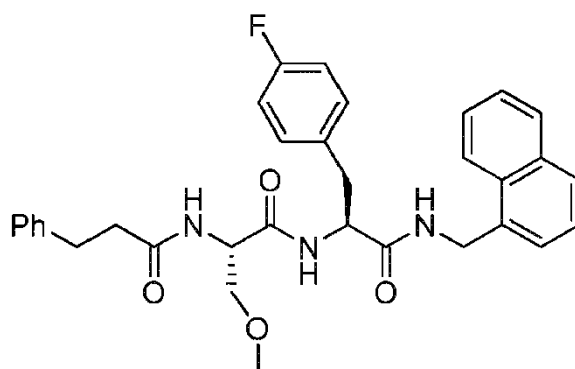
10 Se disolvió Boc -  $\beta$ -metoxialanina dicitclohexilamina (80 mg, 0.2 mmol) en DMF (4 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió hexafluorofosfato de dipirrolidino (N-succinimidiloxi)carbenio (90.5 mg, 0.22 mmol) en una porción. Se añadieron 30  $\mu$ l de trietilamina y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción una solución de amina (TFA.H - 4F-fenaft) (87.3 mg, 0.2 mmol) en 1 ml de DMF y 30  $\mu$ l de  $\text{Et}_3\text{N}$ . La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con HCl 1 N, agua,  $\text{NaHCO}_3$  ac., agua y salmuera. La capa orgánica se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar producto con trazas de subproducto de urea (dipirrolidino-1 - ilmetanona). El crudo se usó en la siguiente etapa sin más purificación.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8.46 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 2H), 7.43 (dd,  $J = 8.2, 7.0$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 2H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.14 - 4.10 (m, 1H), 3.35 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.00 (dd,  $J = 13.8, 5.4$  Hz, 1H), 2.84 (d,  $J = 13.8, 8.8$  Hz, 1H), 1.45 - 1.30 (m, 9H).

Ejemplo 17: Preparación de (S)-2-amino-N-(((S)-3-(4-fluorofenil)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)-3-metoxipropanamida(H - Ser(OMe)-4F-Phe-naft, DPLG - 2050)



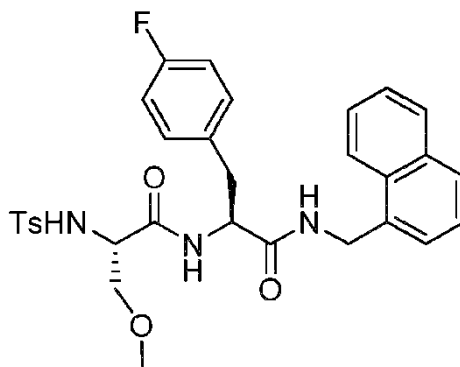
25 Se sintetizó DPLG - 2050 siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de Boc - Ser(OMe)-4F-Phe-naft (de la etapa anterior). Una vez completada la reacción (3 horas), se evaporaron el exceso de ácido trifluoroacético y diclorometano. El producto crudo se lavó con éter dietílico y se secó para dar 70.0 mg de producto (65 % para 2 etapas).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8.80 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.65 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 8.14 (bs, 3H), 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.87 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.43 (dd,  $J = 8.2, 7.0$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 7.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 4.74 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 4.62 (td,  $J = 8.5, 5.7$  Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.66 (dd,  $J = 10.7, 3.6$  Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J = 10.7, 7.0$  Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.00 (dd,  $J = 13.7, 5.7$  Hz, 1H), 2.85 (dd,  $J = 13.7, 8.8$  Hz, 1H).

Ejemplo 18: Preparación de (S)-3-(4-fluorofenil)-2-(((S)-3-metoxi-2-(3-fenilpropanamido)propanamido)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (3-fenilpropanoil - Ser(OMe)-4F-Phe-naft, DPLG - 2054)



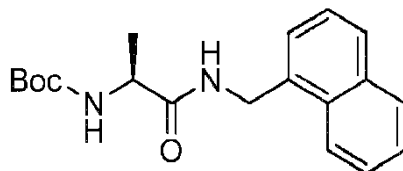
Se preparó DPLG - 2054 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento EDCI de TFA.H - Ser(OMe)-4F-Phe-naft (16 mg, 0.03 mmol) y ácido 3-fenilpropanoico (5.4 mg, 0.036 mmol). El producto se purificó por HPLC para dar 5.8 mg (29 %) de producto.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, Cloroformo -  $d$ )  $\delta$  7.92 - 7.91 (m, 1H), 7.87 - 7.86 (m, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.40 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.12 - 7.10 (m, 2H), 7.06 - 7.03 (m, 2H), 6.86 - 6.82 (m, 2H), 6.44 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 6.41 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.08 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 4.90 (dd,  $J$  = 14.6, 5.7 Hz, 1H), 4.78 (dd,  $J$  = 14.6, 5.2 Hz, 1H), 4.68 (dt,  $J$  = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 4.34 (td,  $J$  = 6.7, 4.4 Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J$  = 9.4, 4.4 Hz, 1H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 3.05 (dd,  $J$  = 14.0, 6.6 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.43 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H).

10 Ejemplo 19: Preparación de (S)-3-(4-fluorofenil)-2-((S)-3-metoxi-2-(4-metilfenilsulfonamido)propanamido)-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (Ts - Ser(OMe)-4F-Phe-naft, DPLG - 2052)



Se disolvió TFA.H - Ser(OMe)-4F-Phe-naft (13.4 mg, 0.025 mmol) en diclorometano y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadieron a la mezcla de reacción trietilamina (28  $\mu$ l) seguido de TsCl (6 mg + 20 mg). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El diclorometano se evaporó y el crudo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con agua, HCl 1N seguido de salmuera. El producto se purificó por HPLC para dar 7.8 mg (54 %) de producto.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8.39 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 8.27 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 3H), 7.84 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.53 (m, 2H), 7.40 (dd,  $J$  = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 3H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 7.04 - 7.00 (m, 2H), 4.70 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 4.38 (td,  $J$  = 8.0, 6.1 Hz, 1H), 3.96 - 3.93 (m, 1H), 3.26 - 3.24 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.88 (dd,  $J$  = 13.7, 6.0 Hz, 1H), 2.67 (dd,  $J$  = 13.7, 8.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).

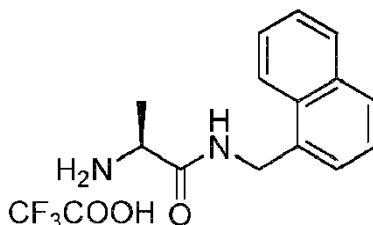
Ejemplo 20: Preparación de tert-butil (S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato (Boc - Ala-naft)



Boc - Ala - OSu (286 mg, 1.0 mmol) y 1-naftilmetilamina (160  $\mu$ l, 1.1 mmol) se disolvieron en diclorometano (10 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió trietilamina (100  $\mu$ l). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, el diclorometano se evaporó y el crudo se suspendió en agua. La capa de agua se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua NaHCO<sub>3</sub> ac., agua, HCl 1N y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para dar el producto (320 mg, 97 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, Cloroformo -  $d$ )  $\delta$  7.96 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J$  = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J$  = 6.9, 2.5 Hz,

1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.96 - 4.88 (m, 3H), 4.18 - 4.15 (m, 1H), 1.37 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.34 (s, 9H).

Ejemplo 21: Preparación de (S)-2-amino-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida 2,2,2-trifluoroacetato (H - Ala-naft, DPLG - 2026)



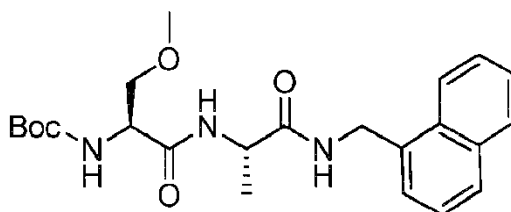
5

10

Se sintetizó DPLG - 2026 siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de Boc - Ala-naft (158 mg, 0.48 mmol). Después de completar la reacción (3 horas), se evaporaron el diclorometano y el exceso de TFA. El producto crudo se secó bajo vacío para dar el producto (164 mg, cant.).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8.91 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 8.15 (bs, 3H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.99 - 7.97 (m, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.51 - 7.48 (m, 2H), 4.85 (dd,  $J = 15.2, 5.7$  Hz, 1H), 4.78 (dd,  $J = 15.2, 5.5$  Hz, 1H), 3.91 - 3.86 (m, 1H), 1.37 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

Ejemplo 22: Preparación de tert-butil ((S)-3-metoxi-1-(((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato

(Boc - Ser(OMe)-Ala-naft, DPLG - 2032)



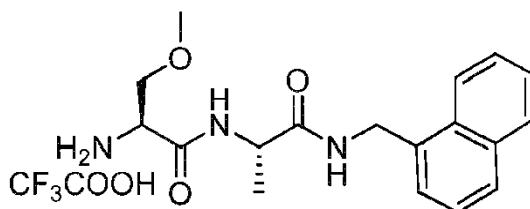
15

20

Se disolvió la sal TFA de H - Ala-naft (0.24 mmol) en 3 ml de dimetilformamida y se basificó con N-metilmorfolina. Se añadió Boc - Ser(OMe)-OH (96 mg, 0.24 mmol) a la solución. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió de dipirrolidino(N-succinimidilo)carbenio hexafluorofosfato (103 mg, 0.25 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente acetato de etilo y hexano) para dar 95 mg (92 %) de producto.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8.29 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 8.03 - 8.01 (m, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 7.42 (dd,  $J = 7.0, 1.4$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.75 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 4.36 - 4.31 (m, 1H), 4.19 - 4.15 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.25 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

25

Ejemplo 23: Preparación de (S)-2-amino-3-metoxi-N-(((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il) propanamida 2,2,2-trifluoroacetato (H - Ser(OMe)-Ala-naft, DPLG - 2038)

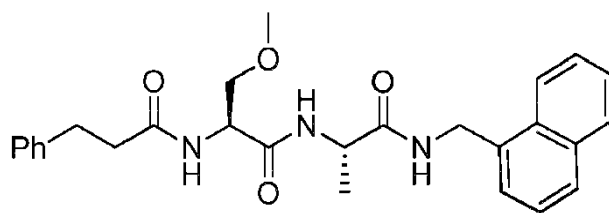


30

Se sintetizó DPLG - 2038 siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de Boc - Ser(OMe)-Ala-naft (95 mg, 0.22 mmol). Una vez completada la reacción, el diclorometano y el exceso de ácido trifluoroacético se evaporaron y el crudo se trituró con éter dietílico. La mezcla se filtró para dar la sal de TFA de amina correspondiente (60 mg, 61 %) como un polvo blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8.73 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.51 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 8.18 (bs, 3H), 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.97 - 7.95 (m, 1H), 7.87 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 4.80 - 4.72 (m, 2H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.65 (dd,  $J = 10.7, 3.8$  Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J = 10.7, 7.2$  Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.28 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

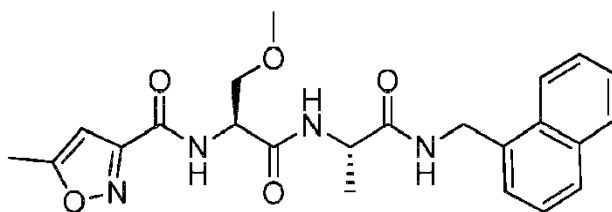
35

Ejemplo 24: Preparación de (S)-3-metoxi-N-(((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(3-fenilpropanamido)propanamida (3-fenilpropanamida - Ser(OMe)-Ala-naft, DPLG - 2048)



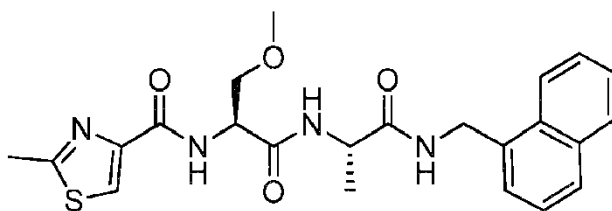
5 Se preparó DPLG - 2048 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento EDC de ácido 3-fenilpropionico (16.5 mg, 0.11 mmol) con TFA.H - Ser(OMe)-Ala-naft (44.3 mg, 0.1 mmol). El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 44.1 mg (87 %) de producto. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.24 - 8.18 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 3H), 4.75 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.50 (dt, *J* = 7.9, 6.0 Hz, 1H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 3.45 - 3.41 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.79 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.47 - 2.44 (m, 2H), 1.26 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 25: Preparación de N-((S)-3-metoxi-1-(((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-5-metilisoxazol - 3 - carboxamida (5-metilisoxazol - 3 - carbamida - Ser(OMe)-Ala-naft, DPLG - 2040)



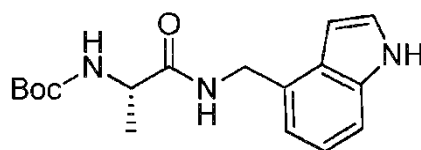
10 Se preparó DPLG - 2040 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por EDC de ácido 5-metil - iso - oxazol - 3 - carboxílico (9.2 mg, 0.072 mmol) con TFA.H - Ser(OMe)-Ala-naft (28.0 mg, 0.06 mmol). El producto se purificó por HPLC para dar 16.3 mg (62 %) de producto. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.32 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.76 - 4.68 (m, 3H), 4.39 - 4.34 (m, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 172.19, 171.82, 168.93, 159.05, 158.95, 134.77, 133.72, 131.25, 128.96, 128.04, 126.66, 126.28, 125.85, 125.58, 123.84, 101.82, 72.05, 58.64, 53.19, 48.97, 39.57, 18.71, 12.31.

15 Ejemplo 26: Preparación de N-((S)-3-metoxi-1-(((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-metiliazol-4-carboxamida (2-metiliazol-4-carboxamida - Ser(OMe)-Ala-naft, DPLG - 2039)



25 Se preparó DPLG - 2039 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento EDCI de ácido 2-metiliazol-4-carboxílico (10.3 mg, 0.072 mmol) y TFA.H - Ser(OMe)-Ala-naft (28.0 mg, 0.06 mmol). El producto se purificó por HPLC para dar 14.3 mg (52 %) mg de producto. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.32 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 4.76 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.71 (dt, *J* = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.0, 6.1 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 10.0, 4.9 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 172.14, 169.22, 166.95, 160.38, 149.16, 134.76, 133.73, 131.26, 128.96, 128.06, 126.67, 126.29, 125.86, 125.62, 124.73, 123.85, 72.68, 58.74, 52.69, 48.94, 40.67, 19.22, 18.77.

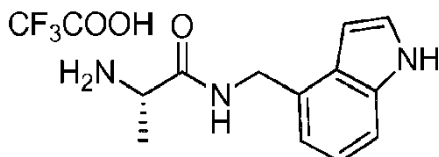
30 Ejemplo 27: Preparación de tert-butil (S)-1-(((1H - indol-4-il)metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato (Boc - Ala - Indol, DPLG - 2022)



Se disolvió Boc - Ala - OSu (515 mg, 1,8 mmol) en 10 ml de diclorometano seco. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de 4-(aminometil)indol (263 mg, 1,8 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a

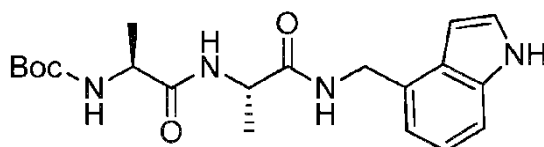
temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Una vez completada la reacción, se evaporó el diclorometano. El sólido crudo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para dar el producto (560 mg, 98 %), que era puro por RMN. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 11.11 (s, 1H), 8.17 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.01 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 2H), 6.48 - 6.47 (m, 1H), 4.58 (dd, J = 15.2, 6.0 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 15.2, 5.5 Hz, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.20 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 28: Preparación de (S)-N-((1H - indol-4-il)metil)-2 - aminopropanamida (H - Ala - indol, DPLG - 2025)



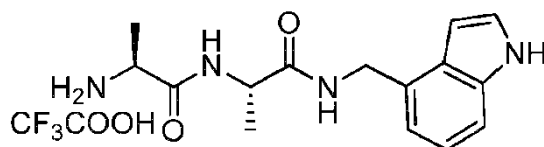
Se sintetizó DPLG - 2025 siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de Boc - Ala - Indol (276 mg, 0.87 mmol). Una vez completada la reacción (2 horas), se evaporaron el diclorometano y el exceso de TFA. El producto crudo se disolvió en agua y se lavó con diclorometano. La capa de agua se congeló y se liofilizó para dar un producto sólido (213 mg, 74 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 11.19 (s, 1H), 8.76 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.05 (bs, 3H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.90 (m, 1H), 6.50 - 6.48 (m, 1H), 4.63 (dd, J = 14.9, 5.8 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 14.9, 5.4 Hz, 1H), 3.84 - 3.80 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

Ejemplo 29: Preparación de tert-butil ((S)-1-(((S)-1-(((1H - indol-4-il)metil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato (Boc - Ala - Ala - Indol, DPLG - 2028)



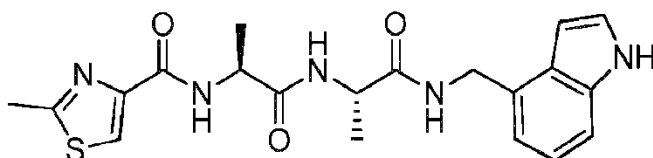
Se disolvió (S)-N-((1H - indol-4-il)metil)-2 - aminopropanamida (33.1 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) y trietilamina (28 µl, 0.2 mmol) fue añadido. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió Boc - Ala - OSu en una porción. Apareció un precipitado blanco. Después de 30 minutos, el disolvente se evaporó y el crudo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con agua, solución de NaHCO<sub>3</sub> seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para dar el producto (38.0 mg, 98 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 11.12 (s, 1H), 8.34 - 8.31 (m, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.03 - 7.00 (m, 2H), 6.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.47 - 6.45 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 15.1, 5.8 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 15.1, 5.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.23 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Ejemplo 30: Preparación de (S)-N-((1H - indol-4-il)metil)-2-((S)-2 - aminopropanamido)propanamida 2,2,2-trifluoroacetato (H - Ala - Ala - Indol, DPLG - 2033)



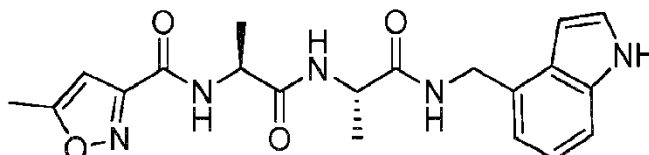
DPLG - 2033 se sintetizó siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de tert-butil ((S)-1-(((S)-1-(((1H - indol-4-il)metil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato (240 mg, 0.618 mmol). Una vez completada la reacción (4 horas), se evaporaron el exceso de ácido trifluoroacético y diclorometano y el crudo se lavó dos veces con éter dietílico para dar el producto (193 mg, 78 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 11.14 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.06 (bs, 3H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 6.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 15.1, 5.7 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 15.1, 5.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.38 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 1.33 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 31: Preparación de N-((S)-1-(((S)-1-(((1H - indol-4-il)metil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-metiltiazol-4-carboxamida(2-metiltiazol-4-carboxamida - Ala - Ala - Indol, DPLG - 2042)



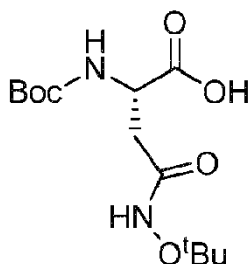
Se preparó DPLG - 2042 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por EDC de ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico (21 mg, 0.144 mmol) y (S)-N-((1H-indol-4-il)metil)-2-((S)-2-aminopropanamido)propanamida 2,2,2-trifluoroacetato (50.0 mg, 0.12 mmol). El crudo se purificó por HPLC para dar 16.0 mg (32 %) de producto. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 11.12 (s, 1H), 8.35 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.48 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 3H), 4.41 - 4.35 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 172.14, 171.88, 166.82, 160.09, 149.42, 136.22, 130.45, 126.57, 125.37, 124.46, 121.16, 117.64, 110.86, 79.64, 48.73, 48.59, 41.07, 19.36, 19.21, 19.00.

Ejemplo 32: Preparación de N-((S)-1-(((S)-1-((1H-indol-4-il)metil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida (5-metilisoxazol-3-carboxamida-Ala-Ala-Indol, DPLG-2041)



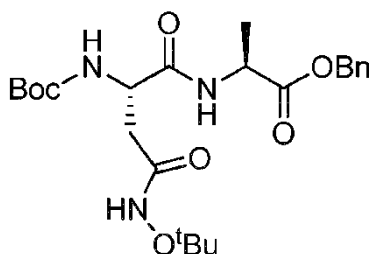
Se preparó DPLG - 2041 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por EDC de ácido 5-metil-iso-oxazol-3-carboxílico (18.3 mg, 0.144 mmol) y (S)-N-((1H-indol-4-il)metil)-2-((S)-2-aminopropanamido)propanamida 2,2,2-trifluoroacetato (50.0 mg, 0.12 mmol). El producto se purificó por HPLC para dar 6.1 mg (13 %) de producto. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 11.12 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.32 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.48 - 6.47 (m, 1H), 4.58 - 4.45 (m, 3H), 4.38 - 4.33 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 172.21, 171.67, 171.62, 159.08, 158.75, 136.22, 130.44, 126.56, 125.37, 121.16, 117.63, 110.85, 101.80, 99.82, 49.01, 48.74, 41.06, 18.98, 18.44, 12.30.

Ejemplo 33: Preparación de N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>2</sup>-(tert-butoxicarbonil)-L-asparagina (DPLG-2076)



Se sintetizó DPLG - 2076 siguiendo el procedimiento general para la desbencilación de O de bencilo N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>2</sup>-(tert-butoxicarbonil)-L-asparaginato (592 mg, 1.5 mmol). Una vez completada la reacción (5 horas), la mezcla se filtró a través de celita y el filtrado se evaporó para dar el producto (450 mg, 98 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroformo - *d*) δ 9.28 & 8.98 (s, rotámeros, 1H), 6.92 & 5.76 (bs, rotámeros, 1H), 4.59 - 4.47 (m, 1H), 3.22 - 2.69 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.27 & 1.24 (s, rotámeros, 9H).

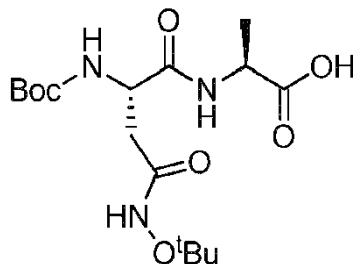
Ejemplo 34: Preparación de bencilo N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>2</sup>-(tert-butoxicarbonil)-L-asparaginil-L-alaninato (DPLG-2081)



Se preparó DPLG - 2081 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>2</sup>-(tert-butoxicarbonil)-L-asparagina (304 mg, 1 mmol) y clorhidrato de O-bencilalanina (237 mg, 1.1 mmol). Después de completar la reacción (4 horas), se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se evaporó y el producto crudo se purificó por recristalización con etanol-agua para dar producto puro (276 mg, 59 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroformo - *d*) δ 8.20 (s, 1H), 7.51 - 7.34 (m, 6H), 6.13 & 5.89 (bs, rotámeros, 1H), 5.20 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.60 - 4.45 (m, 2H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (s, 9H).

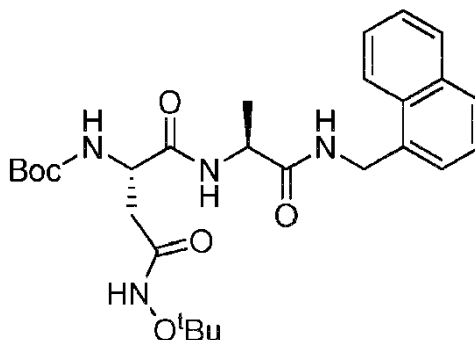


Ejemplo 35: Preparación de N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>2</sup>-(tert-butoxicarbonil)-L - asparaginil - L - alanina (DPLG - 2092)



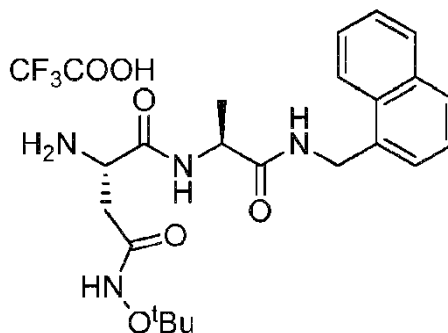
Se sintetizó DPLG - 2092 siguiendo el procedimiento general para la desbencilación de O de bencilo N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>2</sup>-(tert-butoxicarbonil)-L - asparaginil - L - alaninato (150 mg, 0.32 mmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de celita y se evaporó para dar el producto (120 mg, cant.). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 12.96 (bs, 1H), 10.37 (s, 1H), 7.94 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 2.39 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 14.4, 9.9 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.23 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (s, 9H).

Ejemplo 36: Preparación de tert-butilo ((4S,7S)-4,12,12-trimetil - 1-(naftalen-1-il)-3,6,9-trioxo - 11 - oxa - 2,5,10-triazatridecaN-7 - il)carbamato (DPLG - 2095)



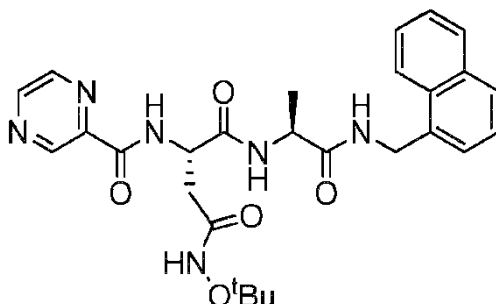
Se preparó DPLG - 2095 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>2</sup>-(tert-butoxicarbonil)-L - asparaginil - L - alanina (120 mg, 0.32 mmol) y 1-naftilmetilamina (56 µl, 0.38 mmol). Después de completar la reacción (6 horas), la mezcla se precipitó con agua. El precipitado se filtró y se secó para dar el producto (153 mg, 93 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 10.26 (s, 1H), 8.47 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 1H), 8.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 2.46 (dd, J = 14.6, 5.5 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 14.6, 8.5 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.24 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.13 (s, 9H).

Ejemplo 37: Preparación de (S)-2-amino-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida (DPLG - 2097)



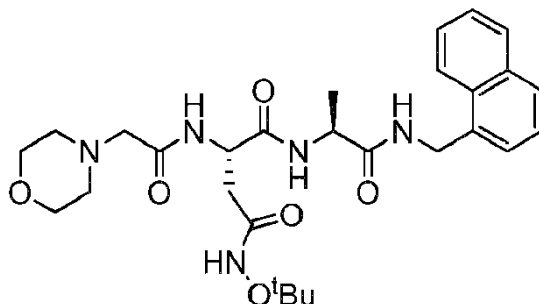
Se sintetizó DPLG - 2097 siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de tert-butilo((4S,7S)-4,12,12-trimetil - 1-(naftalen-1-il)-3,6,9-trioxo - 11 - oxa - 2,5,10-triazatridecaN-7 - il)carbamato (118 mg, 0.23 mmol). Una vez completada la reacción, se evaporaron el exceso de ácido trifluoroacético y diclorometano. El crudo se trituró con éter dietílico para dar el producto (120 mg, 98 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 10.68 (s, 1H), 8.71 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 3H), 8.07 - 8.05 (m, 1H), 7.97 - 7.95 (m, 1H), 7.87 - 7.85 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 4.79 - 4.71 (m, 2H), 4.39 - 4.34 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 16.4, 4.9 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 16.4, 8.1 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.15 (s, 9H).

Ejemplo 38: Preparación de (S)-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(pirazina-2-carboxamido)succinamida (DPLG - 2098)



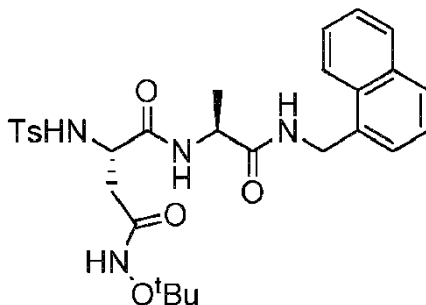
Se preparó DPLG - 2098 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido pirazina-2-carboxílico (2.5 mg, 0.02 mmol) y (S)-2-amino-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida (10.6 mg, 0.02 mmol). El crudo se purificó por HPLC para dar 10.3 mg (99 %) de producto. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 10.45 (s, 1H), 9.19 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.78 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.07 - 8.05 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 4.85 - 4.81 (m, 1H), 4.75 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 2.68 (dd, *J* = 14.7, 7.2 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 14.7, 5.2 Hz, 1H), 1.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 172.34, 170.17, 167.99, 162.82, 148.35, 144.51, 143.88, 134.86, 133.69, 131.25, 128.94, 127.92, 126.62, 126.21, 125.85, 125.63, 123.84, 81.09, 50.50, 49.19, 40.63, 35.39, 26.62, 18.44.

Ejemplo 39: Preparación de (S)-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-2-(2-morfolinoacetamido)-N<sup>1</sup>-((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida (DPLG - 2099)



Se preparó DPLG - 2099 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido morfolina-4-acético (3.0 mg, 0.02 mmol) y (S)-2-amino-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida (10.6 mg, 0.02 mmol). El crudo se purificó por HPLC para dar 10.6 mg (98 %) de producto. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 10.38 (s, 1H), 8.50 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 1H), 7.98 - 8.02 (m, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 4.73 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.62 - 4.57 (m, 1H), 4.31 - 4.27 (m, 1H), 3.61 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.94 (s, 2H), 2.50 - 2.43 (m, 6H), 1.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.11 (s, 9H).

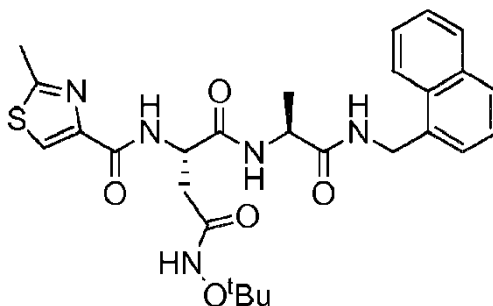
Ejemplo 40: Preparación de (S)-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-2-((4-metilfenil)sulfonamido)-N<sup>1</sup>-((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida (DPLG - 2091)



Se disolvió ((S)-2-amino-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida (10.6 mg, 0.02 mmol) en diclorometano y dimetilformamida (1 ml + 1 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió 4-(dimetilamino)piridina (1.2 mg, 0.01 mmol), base de Hunig (11 ml, 0.06 mmol) y cloruro de 4-toluenosulfonil (0.02 mmol) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de completar la reacción (5 horas), la mezcla

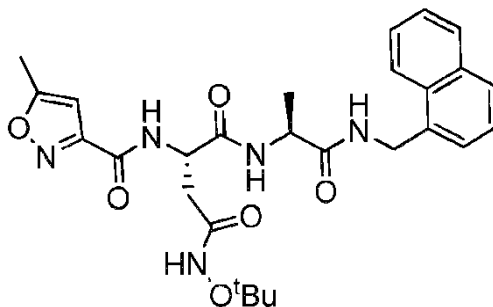
se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se evaporó y se purificó por HPLC para dar el producto (5.1 mg, 45 %).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  10.40 (s, 1H), 8.33 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.83 (d,  $J = 7.6$ , 1H), 7.65 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.32 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 4.74 (dd,  $J = 15.3, 6.1$  Hz, 1H), 4.64 (dd,  $J = 15.3, 5.7$  Hz, 1H), 4.10 - 4.07 (m, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 2.42 (dd,  $J = 14.8, 7.7$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (dd,  $J = 14.8, 6.5$  Hz, 1H), 1.09 - 1.06 (m, 12H).  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  172.14, 169.91, 167.48, 134.89, 133.67, 131.25, 129.69, 128.91, 127.86, 127.13, 126.60, 126.34, 126.22, 126.18, 125.80, 125.64, 123.85, 81.10, 53.41, 49.06, 40.58, 36.34, 26.68, 21.41, 18.08.

5  
10 Ejemplo 41: Preparación de (S)-N4-(tert-butoxi)-2-(2-metilthiazol-4-carboxamido)-N1-((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida (DPLG - 2102)



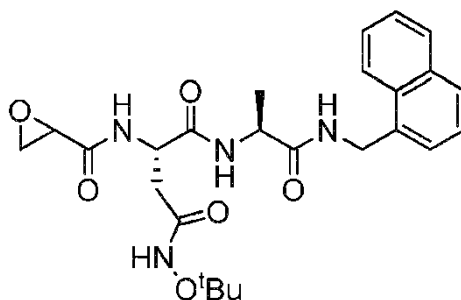
15 Se preparó DPLG - 2102 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU del ácido 2-metilthiazol - 3 - carboxílico (2.9 mg, 0.02 mmol) y (S)-2-amino-N4-(tert-butoxi)-N1-((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida (10.6 mg, 0.02 mmol). El crudo se purificó por HPLC para dar 8.4 mg (77 %) de producto.  
20  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  10.44 (s, 1H), 8.52 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 8.32 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 8.29 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.84 (dd,  $J = 7.0, 2.5$  Hz, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 4.78 - 4.74 (m, 3H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (dd,  $J = 14.6, 7.3$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 14.6, 5.3$  Hz, 1H), 1.26 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.07 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  172.36, 170.42, 167.98, 166.75, 160.36, 149.21, 134.86, 133.69, 131.26, 128.94, 127.91, 126.63, 126.22, 125.87, 125.64, 124.70, 123.85, 81.11, 50.30, 49.14, 40.63, 35.60, 26.64, 19.20, 18.50.

Ejemplo 42: Preparación de (S)-N4-(tert-butoxi)-2-(5-metilisoxazol - 3 - carboxamido)-N1-((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida (DPLG - 2105)



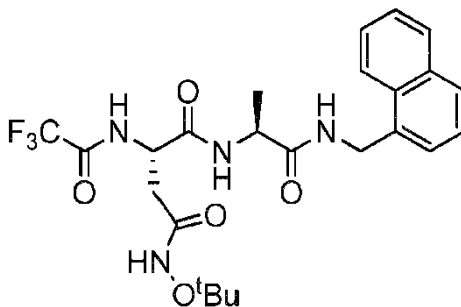
25 Se preparó DPLG - 2105 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido 5-metilisoxazol - 3 - carboxílico (2.5 mg, 0.02 mmol) y (S)-2-amino-N4-(tert-butoxi)-N1-((S)-1-((naftalen-1-ilmetil) amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida (10.6 mg, 0.02 mmol). El crudo se purificó por HPLC para dar 10.2 mg (97 %) de producto.  
30  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  10.37 (s, 1H), 8.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.48 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.85 (dd,  $J = 7.4, 1.9$  Hz, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.79 - 4.76 (m, 1H), 4.74 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 2.60 (dd,  $J = 14.7, 5.5$  Hz, 1H), 2.55 (dd,  $J = 14.7, 8.0$  Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.25 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.09 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  171.88, 171.36, 169.73, 167.46, 158.45, 158.36, 134.38, 133.22, 130.78, 128.47, 127.47, 126.17, 125.76, 125.40, 125.16, 123.37, 101.31, 80.59, 50.03, 48.65, 40.15, 34.65, 26.20, 18.10, 11.83.

Ejemplo 43: Preparación de (S)-N4-(tert-butoxi)-N1-((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(oxirano-2-carboxamido)succinamida (DPLG - 2103)



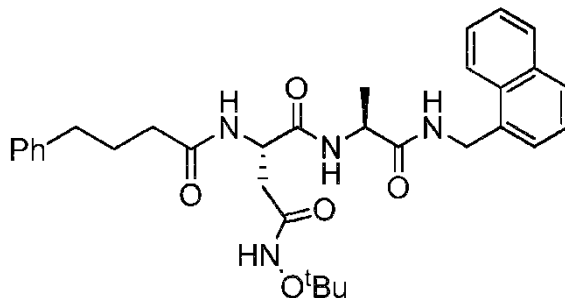
Se preparó DPLG - 2103 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de oxirano-2-benzoato de potasio (2.5 mg, 0.02 mmol) y (S)-2-amino-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida (10.6 mg, 0.02 mmol). El crudo se purificó por HPLC para dar 8.0 mg (82 %) de producto. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 10.38 (s, 1H), 8.48 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.84 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 4.74 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.62 (td, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 3.46 (dd, J = 4.3, 2.5 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 6.4, 4.3 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 6.4, 2.5 Hz, 1H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 14.7, 8.0 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 171.90, 169.94, 167.57, 167.40, 134.40, 133.23, 130.79, 128.47, 127.45, 126.17, 125.76, 125.39, 125.19, 123.38, 80.60, 49.54, 48.60, 48.23, 45.59, 40.15, 34.83, 26.23, 18.05.

Ejemplo 44: Preparación de (S)-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)succinamida (DPLG - 2106)



Se disolvió (S)-2-amino-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida (10.6 mg, 0.02 mmol) en 1 ml de tetrahidrofurano y la solución se enfrió a 0 °C. La mezcla se basificó con N-metilmorfolina (4.4 ml, 0.04 mmol). Se añadió anhídrido trifluoroacético (2.8 ml, 0.02 mmol), y la mezcla se agitó durante una hora a 0 °C. El crudo se purificó por HPLC para dar producto puro (8.3 mg, 81 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 10.38 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.48 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 4.74 - 4.70 (m, 3H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 2.63 (dd, J = 15.2, 5.0 Hz, 1H), 2.54 - 2.49 (m, 1H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 172.37, 169.53, 167.42, 134.87, 133.70, 131.25, 128.94, 127.93, 126.63, 126.24, 125.86, 125.58, 123.84, 81.08, 50.66, 49.19, 40.62, 34.60, 26.65, 18.50. <sup>19</sup>F RMN (471 MHz, DMSO, C<sub>6</sub>F<sub>6</sub> referencia externa) δ - 71.81.

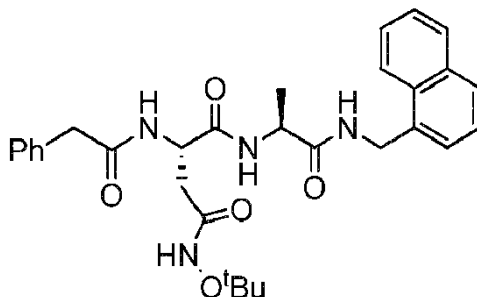
Ejemplo 45: Preparación de (S)-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(4-fenilbutanamido)succinamida (DPLG - 2127)



Se preparó DPLG - 2127 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido 4-fenilbutanoico (5.4 mg, 0.033 mmol) y (S)-2-amino-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida (17.3 mg, 0.033 mmol). El crudo se purificó por HPLC para dar 15.7 mg (85 %) de producto. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 10.34 (s, 1H), 8.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 3H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.45 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 3H), 4.75 (dd, J = 15.3, 5.9 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 4.60 - 4.56 (m, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 2.56 - 2.50 (m, 3H), 2.34 (dd, J = 14.8,

7.8 Hz, 1H), 2.13 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.80 - 1.74 (m, 2H), 1.24 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.10 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  172.43, 172.37, 171.03, 168.12, 142.26, 134.87, 133.69, 131.26, 128.93, 128.77, 128.70, 127.90, 126.62, 126.21, 126.17, 125.84, 125.67, 123.85, 99.99, 80.99, 50.17, 49.05, 35.24, 35.10, 35.04, 27.48, 26.70, 18.55.

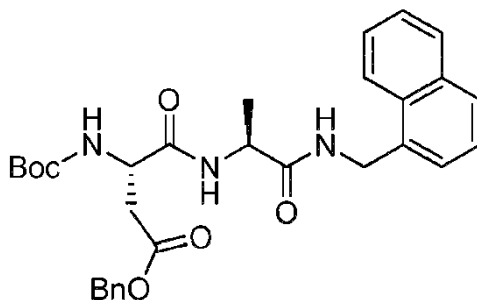
5 Ejemplo 46: Preparación de (S)-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(2-fenilacetamido)succinamida (DPLG - 2142)



10 Se preparó DPLG - 2142 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido fenilacético (4.9 mg, 0.036 mmol) y (S)-2-amino-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida (17.3 mg, 0.033 mmol). El crudo se purificó por HPLC para dar 12.1 mg (68 %) de producto.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  10.38 (s, 1H), 8.47 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 8.36 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 8.09 - 8.07 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.45 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 5H), 4.76 (dd,  $J = 15.3, 6.0$  Hz, 1H), 4.69 (dd,  $J = 15.3, 5.8$  Hz, 1H), 4.60 - 4.56 (m, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.37 (dd,  $J = 14.9, 7.3$  Hz, 1H), 1.22 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.10 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz, DMSO)  $\delta$  172.37, 170.90, 170.54, 168.07, 136.60, 134.91, 133.69, 131.28, 129.51, 128.93, 128.60, 127.90, 126.77, 126.63, 126.20, 125.84, 125.72, 123.87, 81.03, 50.18, 49.12, 42.40, 40.58, 35.30, 26.71, 18.41.

15

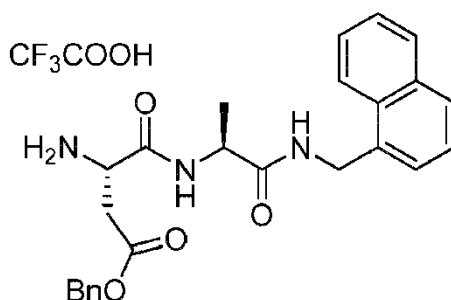
Ejemplo 47: Preparación de bencil (S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (DPLG - 2074)



20 Se preparó DPLG - 2074 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU del ácido N-(tert-butoxicarbonil)-L - aspártico éster 4 - bencilico (217 mg, 0.67 mmol) y (S)-2-amino-N-(naftaleno - 1 - ilmetil)propanamida (230 mg, 0.67 mmol). El producto se aisló por extracción con acetato de etilo y se purificó por recristalización con etanol - agua (rendimiento = 302 mg, 85 %).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, Cloroformo -  $d$ )  $\delta$  7.95 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J = 7.0, 2.4$  Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 7.26 - 7.24 (m, 2H), 6.76 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 5.45 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.96 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.45 - 4.35 (m, 2H), 2.86 (dd,  $J = 17.1, 4.6$  Hz, 1H), 2.67 (dd,  $J = 17.1, 6.7$  Hz, 1H), 1.39 - 1.38 (m, 12H).

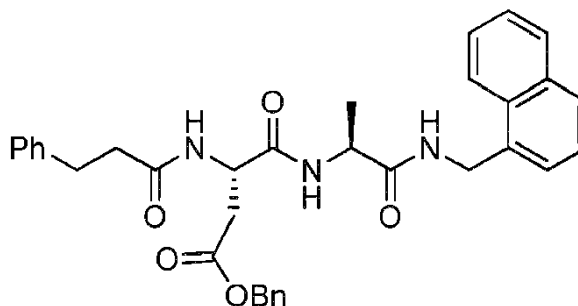
25

Ejemplo 48: Preparación de bencil (S)-3-amino-4-(((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato 2,2,2-trifluoroacetato (DPLG - 2114)



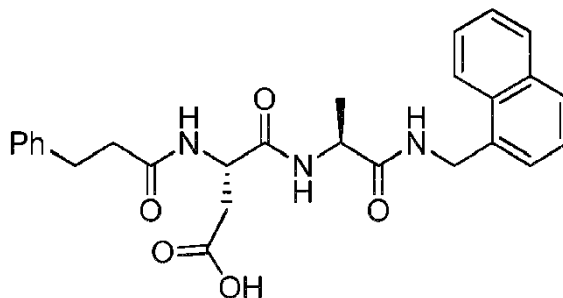
Se sintetizó DPLG - 2114 siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de bencil (S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (50 mg, 0.094 mmol). Una vez completada la reacción (3 horas), se evaporó el exceso de ácido trifluoroacético y diclorometano y el crudo se secó bajo vacío. El producto crudo (51 mg, cant.) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 8.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 5H), 5.16 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.79 - 4.70 (m, 2H), 4.41 - 4.35 (m, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 1H), 3.00 (dd, J = 17.5, 4.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 17.5, 8.7 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

5  
10 Ejemplo 49: Preparación de bencilo (S)-4-(((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxo-3-(3-fenilpropanamido)butanoato (DPLG - 2115)



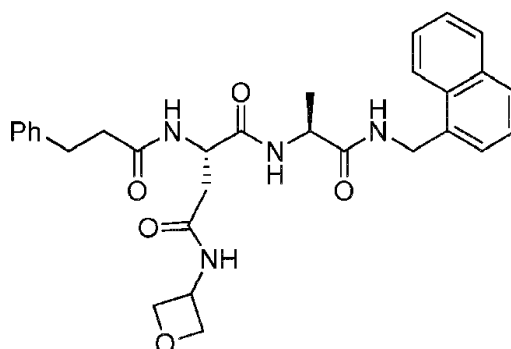
15 Se preparó DPLG - 2115 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido 3-fenilpropanoico (15.5 mg, 0.103 mmol) y bencilo (S)-3-amino-4-(((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato 2,2,2-trifluoroacetato (51 mg, 0.094 mmol). Después de completar la reacción (4 horas), la mezcla se precipitó mediante la adición de 50 ml de agua. El precipitado blanco se filtró y se secó para dar el producto (50 mg, 94 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 8.34 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.84 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 5H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 3H), 5.04 (s, 2H), 4.74 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.69 (td, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 2.82 - 2.77 (m, 3H), 2.57 (dd, J = 16.2, 8.3 Hz, 1H), 2.40 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.23 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

20 Ejemplo 50: Preparación de ácido (S)-4-(((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxo-3-(3-fenilpropanamido)butanoico (DPLG - 2124)



25 Se disolvió bencilo (S)-4-(((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxo-3-(3-fenilpropanamido)butanoato (50 mg, 0.088 mmol) en 5 ml de etanol y 1 ml de dimetilformamida. Se añadieron cuidadosamente 20 mg de paladio sobre carbono (10 %) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno. La reacción no se completó después de 24 horas. La mezcla se filtró a través de celita, se evaporó y se purificó por HPLC para dar el producto (22.5 mg, 54 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 12.34 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 2H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 3H), 4.74 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.61 - 4.56 (m, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 2.80 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.67 (dd, J = 16.6, 6.1 Hz, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 3H), 1.23 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

30 Ejemplo 51: Preparación de (S)-N1-((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N4-(oxetaN-3 - il)-2-(3-fenilpropanamido)succinamida (DPLG - 2130)

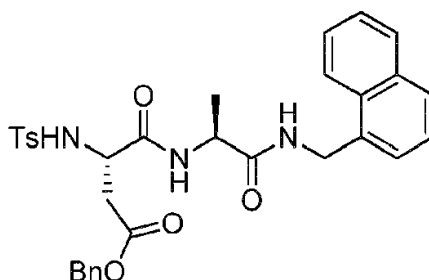


Se preparó DPLG - 2130 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido (S)-4-(((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxo-3-(3-fenilpropanamido)butanoico (12.4 mg, 0.026 mmol) y 3 - aminoxetano (2.2  $\mu$ l, 0.031 mmol). La mezcla se purificó por HPLC para dar el producto (12.0 mg, 87 %).

5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8.71 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 8.44 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 8.21 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 8.15 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.07 - 8.05 (m, 1H), 7.95 - 7.94 (m, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 3H), 4.76 (dd,  $J$  = 15.4, 5.9 Hz, 1H), 4.70 (dd,  $J$  = 15.4, 5.8 Hz, 1H), 4.64 - 4.51 (m, 4H), 4.34 - 4.22 (m, 3H), 2.78 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 2.58 (dd,  $J$  = 15.2, 7.5 Hz, 1H), 2.44 - 2.40 (m, 3H), 1.25 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz, DMSO)  $\delta$  172.43, 171.96, 171.01, 169.79, 141.67, 134.83, 133.68, 131.25, 128.94, 128.72, 128.61, 127.90, 126.63, 126.32, 126.23, 125.81, 125.56, 123.81, 77.44, 77.28, 50.01, 49.15, 44.28, 40.63, 37.82, 37.12, 31.42, 18.31.

10

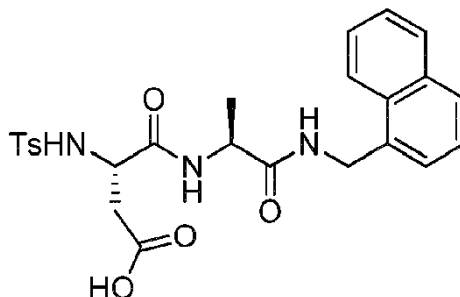
Ejemplo 52: Preparación de bencil (S)-3-((4-metilfenil)sulfonamido)-4-(((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4- oxobutanoato (DPLG - 2079)



15 Se disolvió bencil (S)-3-amino-4-(((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4- oxobutanoato 2,2,2-trifluoroacetato (55 mg, 0.01 mmol) en 5 ml de diclorometano y se añadió trietilamina (42  $\mu$ l, 0.3 mmol). La solución se enfrió a 0  $^{\circ}\text{C}$  y se añadió cloruro de 4 - toluenosulfonilo (23 mg, 0.12 mmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó en diclorometano y se lavó con HCl IN seguido de salmuera. La capa orgánica se evaporó para dar el producto (22 mg, 37 %).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8.25 - 8.17 (m, 3H), 8.02 - 8.00 (m, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.45 - 7.29 (m, 9H), 4.98 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 1H), 4.91 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 1H), 4.70 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 2.68 - 2.64 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.10 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

20

Ejemplo 53: Preparación de ácido (S)-3-((4-metilfenil)sulfonamido)-4-(((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4- oxobutanoico (DPLG - 2088)

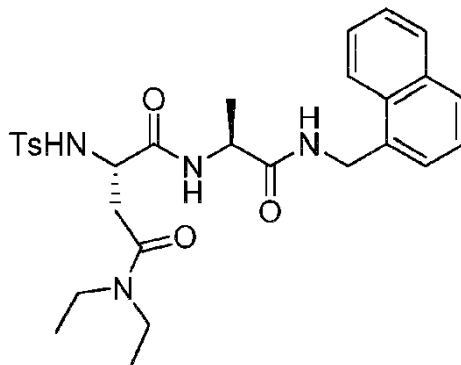


25 Se sintetizó DPLG - 2088 siguiendo el procedimiento general para la desbencilación O de bencil (S)-3-((4-metilfenil)sulfonamido)-4-(((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4- oxobutanoato (21 g, 0.0357 mmol). El crudo aislado se purificó por HPLC para dar el producto (12.1 mg, 68 %).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  12.41 (bs, 1H), 8.32 (bs, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.44 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.33 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H),

30

4.70 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 4.08 - 4.06 (m, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 1H), 2.54 - 2.50 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (dd,  $J = 16.3$ , 7.3 Hz, 1H), 1.11 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

Ejemplo 54: Preparación de (S)-N4,N4 - dietil - 2-((4-metilfenil)sulfonamido)-N1-((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida (DPLG - 2090)

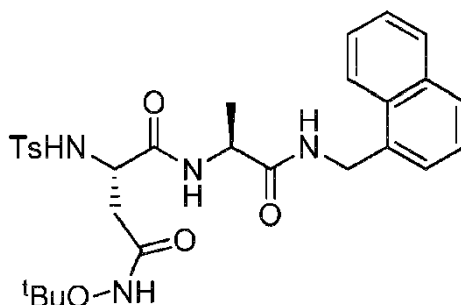


5

DPLG - 2090 se preparó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido (S)-3-((4-metilfenil)sulfonamido)-4-(((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoico (5.0 mg, 0.01 mmol) e hidrocloreto de dietilamina (1.6 mg, 0.015 mmol). La mezcla se purificó por HPLC para dar el producto (4.0 mg, 73 %).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8.36 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 8.26 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 2H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 2H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 4H), 4.77 (dd,  $J = 15.5$ , 6.2 Hz, 1H), 4.60 (dd,  $J = 15.5$ , 5.7 Hz, 1H), 4.09 - 4.06 (m, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 1H), 3.15 - 2.98 (m, 3H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.70 (dd,  $J = 16.2$ , 9.4 Hz, 1H), 2.43 (dd,  $J = 16.2$ , 4.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.11 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.95 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.77 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz, DMSO)  $\delta$  172.30, 170.23, 168.80, 142.95, 139.00, 134.85, 133.64, 131.21, 129.75, 128.91, 127.78, 127.05, 126.57, 126.16, 125.75, 125.30, 123.74, 53.43, 49.20, 41.75, 36.18, 21.39, 17.74, 14.19, 13.15.

15

Ejemplo 55: Preparación de (S)-N4-(tert-butoxi)-2-((4-metilfenil)sulfonamido)-N1-((S)-1-((naftalen-1-ilmetil) amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida (DPLG - 2091)



20

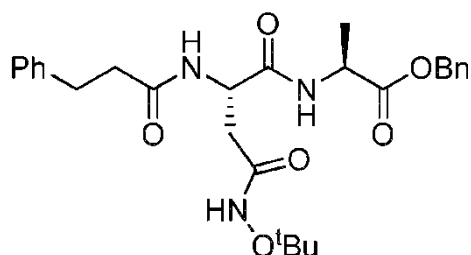
Se preparó DPLG - 2091 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido (S)-3-((4-metilfenil)sulfonamido)-4-(((S)-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoico (5.0 mg, 0.01 mmol) y clorhidrato de O - tert-butil hidroxilamina (2 mg, 0.015 mmol). La mezcla se purificó por HPLC para dar el producto (3.3 mg, 56 %).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  10.40 (s, 1H), 8.33 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 1H), 8.01 (bs, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.83 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.73 (dd,  $J = 15.4$ , 6.0 Hz, 1H), 4.64 (dd,  $J = 15.4$ , 5.7 Hz, 1H), 4.10 - 4.07 (m, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 2.42 (dd,  $J = 14.9$ , 7.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (dd,  $J = 14.9$ , 6.6 Hz, 1H), 1.08 - 1.06 (m, 12H).  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz, DMSO)  $\delta$  172.14, 169.91, 167.48, 134.89, 133.67, 131.25, 129.69, 128.91, 127.86, 127.13, 126.60, 126.34, 126.22, 126.18, 125.80, 125.64, 123.85, 81.10, 53.41, 49.06, 40.58, 36.34, 26.68, 21.41, 18.08. HRMS calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 591.2253. encontrado: 591.2271.

25

Ejemplo 56: Preparación de (S)-bencil-2-((S)-4-(tert-butoxi)amino)-4-oxo-2-(3-fenilpropanamido)butanamido)propanoato (PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> CO - Asp(CONHOtBu)-Ala - OBN, DPLG - 2063)

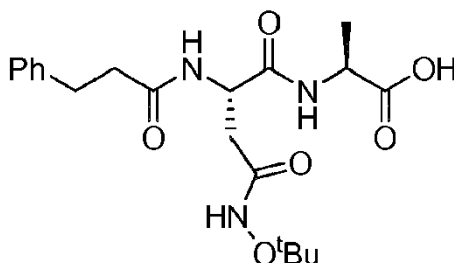
30





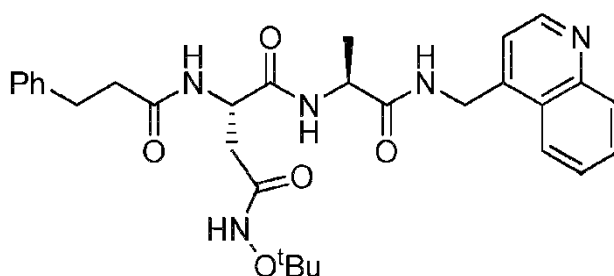
5 Se preparó DPLG - 2063 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU del ácido (S)-4-(tert-butoxi-amino)-4-oxo-2-(3-fenilpropanamido)butanoico (33.6 mg, 0.1 mmol) y H - Ala - OBn.HCl (21.5 mg, 0.1 mmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se precipitó mediante la adición de agua fría. El precipitado se filtró y se secó para dar el producto (27 mg, 54 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 10.20 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 5H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 4.66 (td, *J* = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 2.80 - 2.76 (m, 2H), 2.41 - 2.37 (m, 3H), 2.26 (dd, *J* = 14.8, 9.5 Hz, 1H), 1.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (s, 9H).

10 Ejemplo 57: Preparación de ácido (S)-2-((S)-4-(tert-butoxi-amino)-4-oxo-2-(3-fenilpropanamido)butanamido)propanoico (PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO - Asp(CONHO<sup>t</sup>Bu)-Ala - OH, DPLG - 2067)



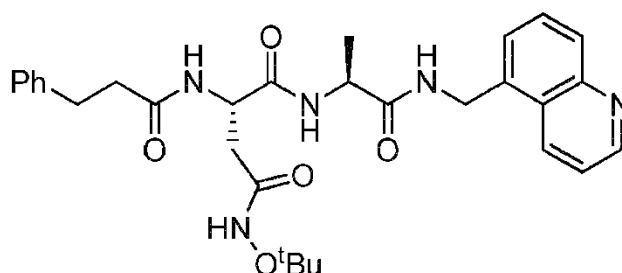
15 Se sintetizó DPLG - 2067 siguiendo el procedimiento general para la desbencilación de O de (S)-bencil 2-((S)-4-(tert-butoxi-amino)-4-oxo-2-(3-fenilpropanamido)butanamido)propanoato (25.0 mg, 0.05 mmol). Después de completar la reacción (5 horas), la mezcla se filtró a través de celita. El filtrado se evaporó y se secó bajo vacío para dar el producto (20 mg, cant.). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 12.35 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.20 - 7.17 (m, 2H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.32 - 4.28 (m, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.23 - 2.21 (m, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.12 (s, 9H).

Ejemplo 58: Preparación de (S)-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-1-oxo - 1-((quinolin-4 - ilmetil)amino)propan-2-il)-2-(3-fenilpropanamido)succinamida (DPLG - 2068)



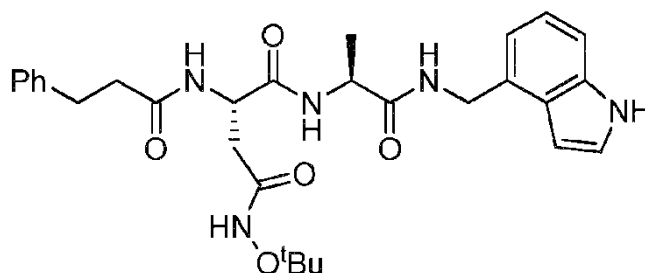
20 Se preparó DPLG - 2068 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>2</sup>-(3-fenilpropanoil)-L - asparaginil - L - alanina (5.0 mg, 0.0123 mmol) y diclorhidrato de quinolin-4 - ilmetilamina (2.8 mg, 0.0123 mmol). El crudo se purificó por HPLC para dar 2.0 mg (30 %) de producto. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 10.39 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 2H), 8.05 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 3H), 4.80 - 4.78 (m, 2H), 4.64 - 4.59 (m, 1H), 4.30 - 4.27 (m, 1H), 2.80 - 2.77 (m, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.44 - 2.40 (m, 2H), 2.35 (dd, *J* = 14.9, 7.1 Hz, 1H), 1.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 172.37, 171.41, 170.72, 167.72, 150.12, 147.30, 144.63, 141.24, 129.42, 129.30, 128.27, 128.13, 126.65, 125.94, 125.85, 123.50, 118.92, 80.55, 64.91, 49.62, 48.81, 36.73, 34.82, 30.95, 26.19, 17.72. HRMS calc. para C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 548.2873. encontrado: 548.2857.

30 Ejemplo 59: Preparación de (S)-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-1-oxo - 1-((quinolin-5 - ilmetil)amino)propan-2-il)-2-(3-fenilpropanamido)succinamida (DPLG - 2073)



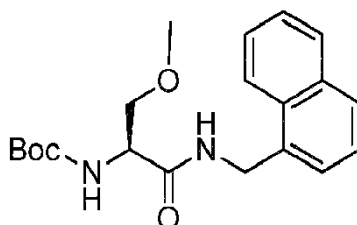
Se preparó DPLG - 2073 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>2</sup>-(3-fenilpropanoil)-L - asparaginil - L - alanina (5.0 mg, 0.0123 mmol) y quinolin-5 - ilmetilamina (2.0 mg, 0.0123 mmol). El crudo se purificó por HPLC para dar 4.7 mg (70 %) de producto. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 10.39 (s, 1H), 8.92 - 8.91 (m, 1H), 8.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 2H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 2H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 3H), 4.79 (dd, J = 15.4, 6.1 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 15.4, 5.7 Hz, 1H), 4.61 - 4.56 (m, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 2.80 - 2.76 (m, 2H), 2.53 - 2.48 (m, 1H), 2.43 - 2.39 (m, 2H), 2.33 (dd, J = 14.8, 7.2 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 172.42, 171.86, 170.99, 168.15, 150.64, 148.44, 141.70, 135.99, 132.49, 129.36, 128.90, 128.74, 128.60, 126.39, 126.31, 126.22, 121.75, 81.04, 70.24, 50.08, 49.12, 37.19, 35.28, 31.41, 26.70, 18.32. HRMS calc. para C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 548.2873. encontrado: 548.2879.

Ejemplo 60: Preparación de (S)-N<sup>1</sup>((S)-1-(((1H - indol-4-il)metil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-2-(3-fenilpropanam - ido)succinamida (DPLG - 2083)



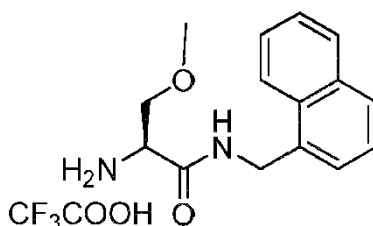
Se preparó DPLG - 2083 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>2</sup>-(3-fenilpropanoil)-L - asparaginil - L - alanina (5.0 mg, 0.0123 mmol) y 4-(aminometil)indol (1.8 mg, 0.0123 mmol). El crudo se purificó por HPLC para dar 5.8 mg (88 %) de producto. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 11.10 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.36 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 4H), 7.20 - 7.16 (m, 3H), 7.01 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.52 - 6.51 (m, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 3H), 4.28 - 4.24 (m, 1H), 2.81 - 2.77 (m, 2H), 2.53 - 2.49 (m, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 2H), 2.33 (dd, J = 14.8, 7.6 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 172.15, 171.85, 170.85, 168.06, 141.73, 136.20, 130.54, 128.75, 128.63, 128.60, 126.61, 126.31, 125.31, 121.14, 117.76, 110.77, 81.01, 50.13, 49.00, 41.04, 37.24, 35.31, 31.43, 26.72, 18.68. HRMS calc. para C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 558.2692. encontrado: 558.2698.

Ejemplo 61: Preparación de tert-butil (S)-(3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato (Boc - Ser(OMe)-naft, DPLG - 2078)



Se preparó DPLG - 2078 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU. La reacción se realizó utilizando Boc - β-metoxialanina diciclohexilamina (1.202 g, 3.0 mmol) y 1-naftilmetilamina (484 ml, 3.3 mmol). Una vez completada la reacción, se añadieron 150 ml de agua a la mezcla de reacción y se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 X 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato - hexano de etilo al 20 % - 40 % para dar 1.05 g (98 %) de producto puro. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroformo - d) δ 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.85 (m, 1H), 7.79 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 6.73 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.91 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 9.0, 4.1 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 9.0, 6.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

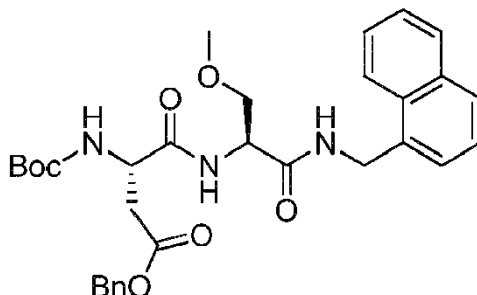
Ejemplo 62: Preparación de (S)-2-amino-3-metoxi-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida 2,2,2-trifluoroacetato (H - Ser(OMe)-naft, DPLG - 2082)



5 DPLG - 2082 se sintetizó siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de DPLG - 2120 (72 mg, 0.02 mmol). Después de completar la reacción (4 horas), el diclorometano y el exceso de TFA se evaporaron y se secaron bajo alto vacío. La pasta fue soluble en éter dietílico. La solución de éter dietílico se extrajo con agua. La capa de agua se congeló y se liofilizó para dar el producto (67 mg, 90 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.94 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.20 (bs, 3H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.89 - 7.87 (m, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.51 - 7.48 (m, 2H), 4.85 (dd, *J* = 15.2, 5.7 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 15.2, 5.4 Hz, 1H), 4.05 - 4.03 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.28 (s, 3H).

10

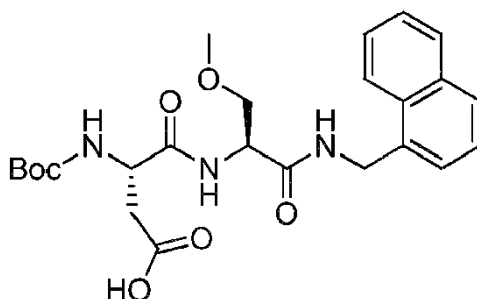
Ejemplo 63: Preparación de bencil (S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil) amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4- oxobutanoato (DPLG - 2126)



15 Se preparó DPLG - 2126 siguiendo el procedimiento general de acoplamiento mediado por HATU del ácido N-(tert-butoxicarbonil)-L - aspártico éster 4 - bencilico (378 mg, 1.17 mmol) y (S)-2-amino-3-metoxi-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida (435.6 mg, 1.17 mmol). Después de completar la reacción (2 horas), la mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se evaporó y el crudo se recristalizó en una mezcla de etanol y agua para dar 576 mg (88 %) de producto puro. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.50 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 2H), 7.84 (dd, *J* = 7.0, 2.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 6H), 5.09 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.49 - 4.45 (m, 1H), 4.43 - 4.39 (m, 1H), 3.58 (dd, *J* = 9.7, 5.5 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 9.7, 5.1 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.81 (dd, *J* = 16.4, 5.1 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 16.4, 9.0 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H).

20

Ejemplo 64: Preparación de ácido (S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4- oxobutanoico (DPLG - 2131)

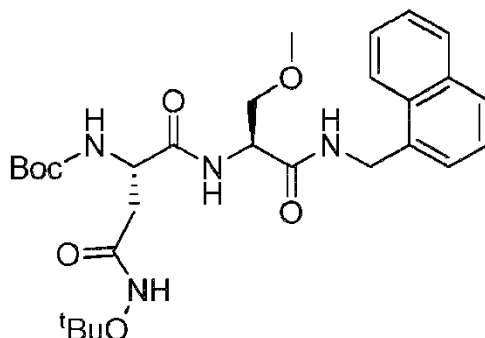


25

30 Se sintetizó DPLG - 2131 siguiendo el procedimiento general para la desbencilación de O de bencil (S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4- oxobutanoato (113 mg, 0.2 mmol). Después de completar la reacción (4 horas), la mezcla se filtró a través de celita. El filtrado se evaporó y se secó bajo vacío para dar el producto (94 mg, 99 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.54 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.48 - 4.44 (m, 1H), 4.32 - 4.28 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 9.7, 5.5 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 9.7, 5.1 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.64 (dd, *J* = 16.4, 5.5 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 16.4, 8.3 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H).

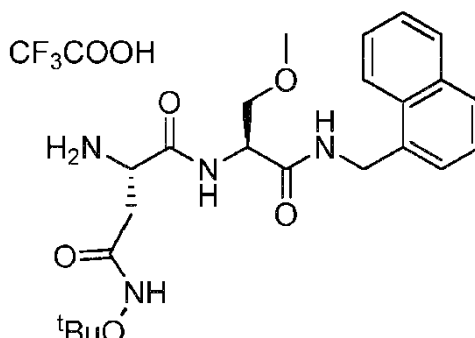
30

Ejemplo 65: Preparación de tert-butil ((4S,7S)-4-(metoximetil)-12,12 - dimetil - 1-(naftalen-1-il)-3,6,9-trioxo - 11 - oxa - 2,5,10-triazatridecaN-7 - il)carbamato (DPLG - 2133)



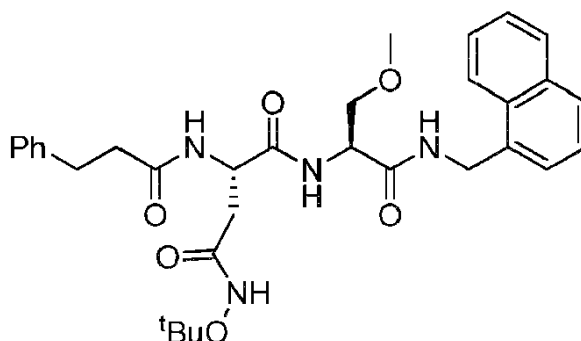
5 Se preparó DPLG - 2133 siguiendo el procedimiento general de acoplamiento mediado por HATU de ácido (S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoico (710 mg, 1.5 mmol) y clorhidrato de O - tert-butil hidroxilamina (226 mg, 1.8 mmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se precipitó mediante la adición de 100 ml de agua. El precipitado se filtró y se secó para dar 692 mg (85 %) de producto puro. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 10.27 (s, 1H), 8.57 - 8.55 (m, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 2H), 7.85 - 7.83 (m, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.48 - 4.44 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 9.8, 5.6 Hz, 1H), 3.51 - 3.48 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.47 (dd, J = 14.8, 5.5 Hz, 1H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.13 (s, 9H).

Ejemplo 66: Preparación de (S)-2-amino-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida (DPLG - 2137)



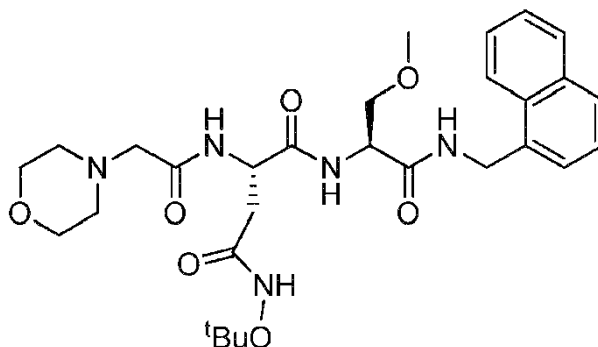
15 Se sintetizó DPLG - 2137 siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de tert-butil ((4S,7S)-4-(metoximetil)-12,12 - dimetil - 1-(naftalen-1-il)-3,6,9-trioxo - 11 - oxa - 2,5,10-triazatridecaN-7 - il)carbamato (692 mg, 1.27 mmol). El crudo aislado se trituró con éter dietílico para dar un producto puro (691 mg, 97 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 10.70 (s, 1H), 8.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.67 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.20 (bs, 3H), 8.07 - 8.05 (m, 1H), 7.96 - 7.95 (m, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.47 - 7.45 (m, 2H), 4.80 - 4.72 (m, 2H), 4.56 - 4.53 (m, 1H), 4.22 - 4.19 (m, 1H), 3.63 (dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 9.9, 4.5 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.72 (dd, J = 16.3, 5.1 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 16.3, 7.6 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H).

Ejemplo 67: Preparación de (S)-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(3-fenilpropanamido)succinamida (DPLG - 2086)



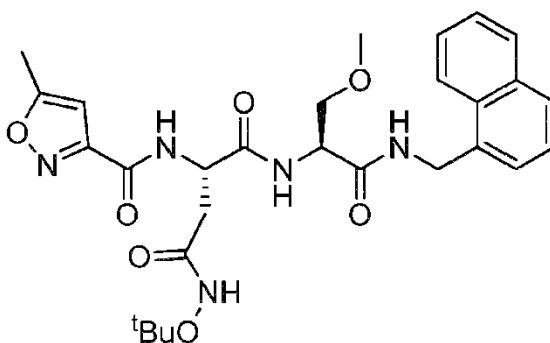
Se preparó DPLG - 2086 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU del ácido (S)-4-(tert-butoxi-amino)-4-oxo-2-(3-fenilpropanamido)butanoico (11.0 mg, 0.033 mmol) y [(S)-2-amino-3-metoxi-N-(naftalen-1-ilmetil)propanamida] (H - Ser(OMe)-naft) (11.0 mg, 0.03 mmol). El producto se purificó por HPLC (rendimiento 15.3 mg, 88 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 10.39 (s, 1H), 8.58 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.09 - 8.07 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 3H), 4.78 (dd, *J* = 15.4, 5.9 Hz, 1H), 4.71 (*J* = 15.4, 5.7 Hz, 1H), 4.68 - 4.64 (m, 1H), 4.45 - 4.42 (m, 1H), 3.60 (dd, *J* = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 9.7, 4.7 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.80 - 2.77 (m, 2H), 2.53 - 2.49 (m, 1H), 2.43 - 2.39 (m, 2H), 2.34 (dd, *J* = 14.8, 7.6 Hz, 1H), 1.11 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 171.94, 171.38, 169.66, 168.05, 141.70, 134.69, 133.65, 131.22, 128.89, 128.76, 128.58, 127.85, 126.59, 126.32, 126.18, 125.83, 125.54, 123.87, 81.02, 72.27, 58.74, 53.69, 50.11, 40.72, 37.24, 35.30, 31.45, 26.71. HRMS calc. para C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 577.3026. encontrado: 577.3005.

Ejemplo 68: Preparación de (S)-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(2-morfolinoacetamido)succinamida (DPLG - 2143)



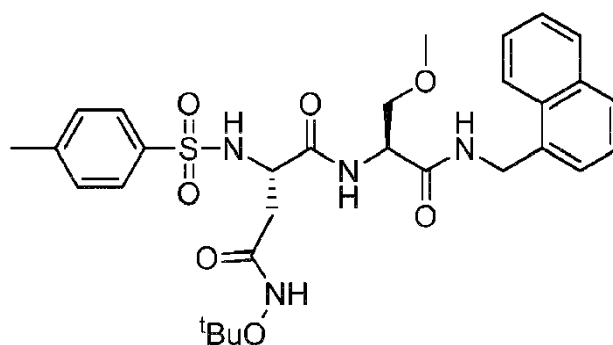
Se preparó DPLG - 2143 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido morfolin 4 - il - acético (3.2 mg, 0.022 mmol) y (S)-2-amino-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil) amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida (11.2 mg, 0.02 mmol). El producto se purificó por HPLC (rendimiento 9.5 mg, 83 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 10.37 (s, 1H), 8.60 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.07 - 8.05 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.83 (t, *J* = 4.8, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.45 - 7.44 (m, 2H), 4.74 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.67 - 4.63 (m, 1H), 4.47 - 4.43 (m, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 5H), 3.51 (dd, *J* = 9.8, 4.7 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 2.54 - 2.36 (m, 6H), 1.11 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 170.54, 169.22, 168.97, 167.59, 134.20, 133.20, 130.75, 128.45, 127.41, 126.14, 125.74, 125.38, 125.07, 123.40, 99.52, 80.60, 71.80, 66.13, 61.34, 58.27, 53.18, 49.23, 40.29, 34.89, 26.24.

Ejemplo 69: Preparación de (S)-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(5-metilisoxazol - 3 - carboxamido)succinamida (DPLG - 2144)



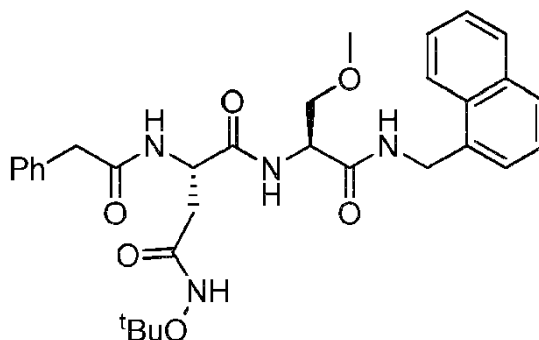
Se preparó DPLG - 2144 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido 5-metilisoxazol - 3 - carboxílico (2.8 mg, 0.022 mmol) y (S)-2-amino-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida (11.2 mg, 0.02 mmol). El producto se purificó por HPLC (rendimiento 10.2 mg, 92 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 10.38 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.60 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 2H), 7.46 - 7.43 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.84 - 4.80 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.50 - 4.47 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.09 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 171.40, 170.13, 169.17, 167.41, 158.43, 158.35, 134.17, 133.20, 130.74, 128.44, 127.41, 126.13, 125.74, 125.38, 125.03, 123.38, 101.31, 80.60, 71.83, 58.27, 53.11, 50.03, 40.28, 34.66, 26.21, 11.83.

Ejemplo 70: Preparación de (S)-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-((4-metilfenil)sulfonamido)succinamida (DPLG - 2150)



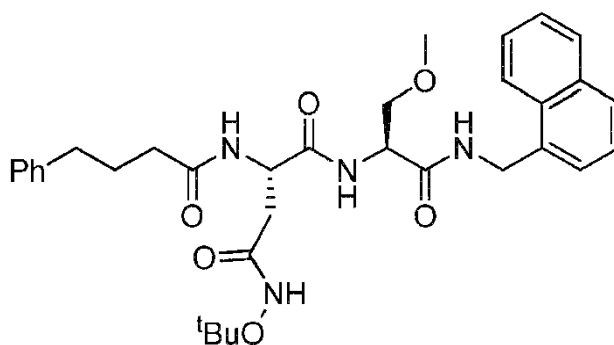
Se disolvió (S)-2-amino-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-3-metoxi-1-(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida (22.4 mg, 0.04 mmol) en 2 ml de diclorometano y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadieron 4 - (dimetilamino)piridina (1.2 mg, 0.01 mmol), base de Hunig (17 ml, 0.12 mmol) y cloruro de 4 - toluenosulfonilo y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (4 horas), la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se evaporó y se purificó por HPLC para dar el producto (15.1 mg, 63 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 10.36 (s, 1H), 8.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.07 - 8.05 (m, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.83 - 7.81 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.44 - 7.42 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.75 (dd, J = 15.5, 6.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 15.5, 5.8 Hz, 1H), 4.24 - 4.20 (m, 1H), 4.15 - 4.12 (m, 1H), 3.46 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.40 (dd, J = 14.8, 7.4 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (dd, J = 14.8, 6.7 Hz, 1H), 1.08 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 170.45, 169.48, 167.37, 142.90, 138.58, 134.66, 133.64, 131.20, 129.75, 128.87, 127.81, 127.13, 126.56, 126.16, 125.80, 125.51, 123.88, 81.09, 72.05, 58.78, 53.62, 53.30, 40.68, 36.45, 26.69, 21.44.

Ejemplo 71: Preparación de (S)-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-3-metoxi-1-(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(2-fenilacetamido)succinamida (DPLG - 2222)



Se preparó DPLG - 2222 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido fenilacético (4.5 mg, 0.033 mmol) y (S)-2-amino-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-3-metoxi-1-(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida (16.8 mg, 0.03 mmol). El producto se purificó por HPLC (rendimiento 9.8 mg, %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 10.39 (s, 1H), 8.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.53 (m, 2H), 7.46 - 7.44 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 5H), 4.77 (dd, J = 15.5, 6.0 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 15.5, 5.7 Hz, 1H), 4.67 - 4.63 (m, 1H), 4.45 - 4.41 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 3.50 - 3.47 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.38 (dd, J = 14.9, 7.5 Hz, 1H), 1.10 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 171.33, 170.56, 169.64, 167.99, 136.59, 134.70, 133.64, 131.21, 129.51, 128.89, 128.60, 127.83, 126.76, 126.59, 126.18, 125.83, 125.54, 123.88, 81.02, 72.22, 58.71, 53.71, 50.14, 42.37, 40.71, 35.31, 26.71.

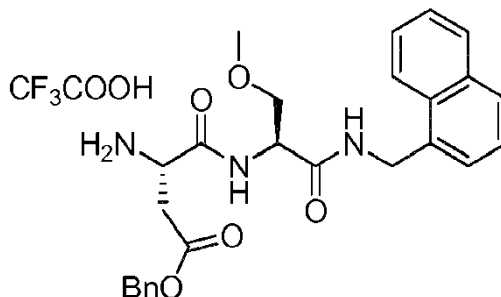
Ejemplo 72: Preparación de (S)-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-3-metoxi-1-(naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(4-fenilbutanamido)succinamida (DPLG - 2223)



Se preparó DPLG - 2223 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido 4-fenilbutírico (5.4 mg, 0.033 mmol) y (S)-2-amino-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida (16.8 mg, 0.03 mmol). El producto se purificó por HPLC (rendimiento 10.5 mg, 59 %).

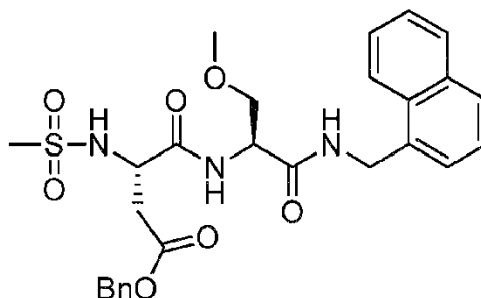
- 5 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 10.35 (s, 1H), 8.56 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 2H), 7.94 - 7.93 (m, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 3H), 4.78 - 4.69 (m, 2H), 4.66 - 4.61 (m, 1H), 4.45 - 4.42 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 9.8, 5.9 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.56 - 2.50 (m, 3H), 2.35 (dd, *J* = 14.8, 8.1 Hz, 1H), 2.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.76 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.10 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 172.05, 170.96, 169.18, 167.59, 141.79, 134.19, 133.18, 130.74, 128.42, 128.30, 128.22, 127.38, 126.12, 125.70, 125.36, 125.03, 123.38, 80.51, 71.84, 58.24, 53.11, 49.70, 40.25, 34.72, 34.63, 34.57, 27.04, 26.24.

Ejemplo 73: Preparación de bencil (S)-3-amino-4-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato 2,2,2-trifluoroacetato (DPLG - 2192)



- 15 Se sintetizó DPLG - 2192 siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de bencil (S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (225 mg, 0.4 mmol). Rendimiento = 230 mg, cant. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.57 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.27 (bs, 3H), 8.03 - 8.01 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.1, 2.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 5H), 5.14 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 2H), 4.56 (ddd, *J* = 7.8, 6.0, 4.8 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.60 (dd, *J* = 9.8, 6.0 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.01 (dd, *J* = 17.5, 4.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 17.5, 8.7 Hz, 1H).

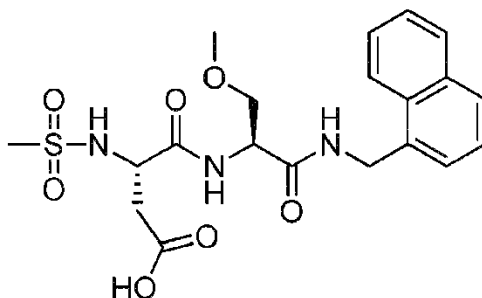
Ejemplo 74: Preparación de bencil (S)-4-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(metilsulfonamido)-4-oxobutanoato (DPLG - 2196)



- 25 Se suspendió bencil (S)-3-amino-4-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato 2,2,2-trifluoroacetato (29 mg, 0.05 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (1 mg) en diclorometano (1 ml). Se añadió trietilamina (21 µl, 0.15 mmol). La solución transparente resultante se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (6 µl, 0.075 mmol). Una vez completada la reacción (1 hora), el producto se aisló por extracción con acetato de etilo y se purificó por HPLC para dar el producto (16.5 mg, 61 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.45

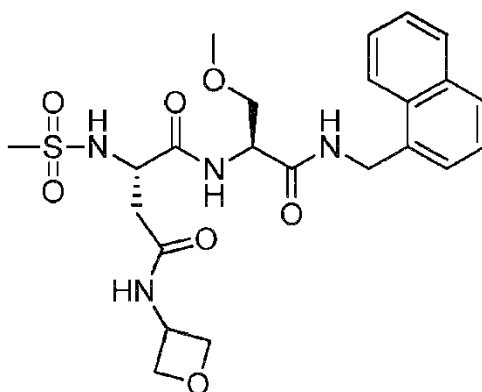
(t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 8.38 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.03 - 8.01 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.70 (bs, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.43 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 5H), 5.09 - 5.04 (m, 2H), 4.74 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 4.54 - 4.48 (m, 1H), 4.34 - 4.31 (m, 1H), 3.59 (dd,  $J = 9.8, 6.0$  Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J = 9.8, 5.0$  Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.83 (dd,  $J = 16.4, 5.3$  Hz, 1H), 2.63 (dd,  $J = 16.4, 8.7$  Hz, 1H).

- 5 Ejemplo 75: Preparación de ácido (S)-4-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(metilsulfonamido)-4-oxobutanoico (DPLG - 2203)



- 10 Se sintetizó DPLG - 2203 siguiendo el procedimiento general para la desbencilación de O de bencilo (S)-4-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(metilsulfonamido)-4-oxobutanoato (16.5 mg, 0.03 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se evaporó para dar el producto (11.0 mg, 80 %).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8.53 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 8.34 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.83 (dd,  $J = 7.2, 2.2$  Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 4.78 - 4.71 (m, 2H), 4.52 - 4.48 (m, 1H), 4.23 (dd,  $J = 7.9, 5.7$  Hz, 1H), 3.60 (dd,  $J = 9.8, 6.1$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 9.8, 4.9$  Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.68 (dd,  $J = 16.4, 5.7$  Hz, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 1H).

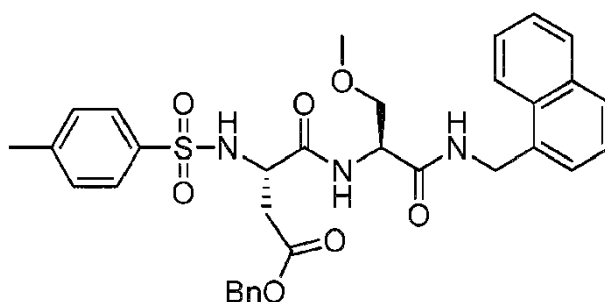
- 15 Ejemplo 76: Preparación de (S)-N<sup>1</sup>-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(metilsulfonamido)-N<sup>4</sup>-(oxetana-3-il)succinamida (DPLG - 2219)



- 20 Se preparó DPLG - 2219 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido (S)-4-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(metilsulfonamido)-4-oxobutanoico (6.8 g, 0.015 mmol) y 3-aminoxetano (1.2  $\mu\text{L}$ , 0.0165 mmol). El crudo se purificó por HPLC para dar el producto (5.2 mg, 68 %).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8.78 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 8.50 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 8.42 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.84 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 3H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 4.78 (dd,  $J = 15.5, 6.0$  Hz, 1H), 4.70 (dd,  $J = 15.5, 5.7$  Hz, 1H), 4.65 - 4.57 (m, 2H), 4.54 - 4.47 (m, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 2H), 4.25 - 4.22 (m, 1H), 3.63 (dd,  $J = 9.8, 6.3$  Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J = 9.8, 4.5$  Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.63 (dd,  $J = 15.4, 7.3$  Hz, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz, DMSO)  $\delta$  171.25, 169.48, 169.44, 134.62, 133.66, 131.22, 128.91, 127.90, 126.62, 126.22, 125.80, 125.47, 123.85, 77.43, 77.24, 72.19, 58.69, 53.56, 53.38, 44.31, 41.07, 40.76, 38.81.

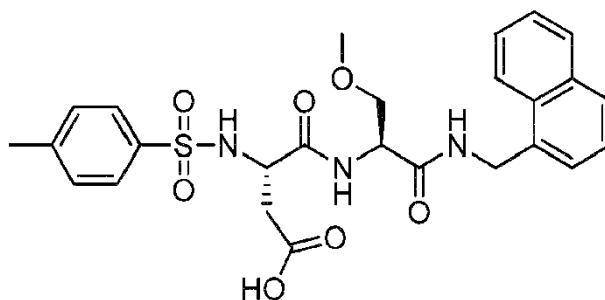
Ejemplo 77: Preparación de bencil (S)-4-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-((4-metilfenil)sulfonamido)-4-oxobutanoato (DPLG - 2199)





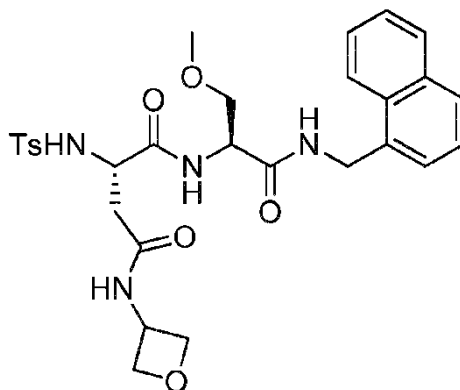
5 Se disolvió bencil (S)-3-amino-4-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato 2,2,2-trifluoroacetato (48 mg, 0.083 mmol) en diclorometano (1 ml) y se añadió trietilamina (35  $\mu$ l, 0.25 mmol). La solución resultante se enfrió a 0  $^{\circ}$ C y se añadió cloruro de 4-toluenosulfonilo (23.8 mg, 0.125 mmol). Después de  
 10 completar la reacción (2 horas), el crudo se aisló por extracción con acetato de etilo y se purificó por HPLC para dar el producto (11.0 mg, 22 %).  $^1$ H RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8.36 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 8.19 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.83 (dd,  $J$  = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 7H), 4.97 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 1H), 4.72 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 4.28 (dt,  $J$  = 8.5, 5.6 Hz, 1), 4.23 (td,  $J$  = 7.7, 5.3 Hz, 1H), 3.42 (dd,  $J$  = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.65 (dd,  $J$  = 16.0, 5.6 Hz, 1H), 2.41 (dd,  $J$  = 16.0, 8.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).

Ejemplo 78: Preparación de ácido (S)-4-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-((4-metilfenil)sulfonamido)-4-oxobutanoico (DPLG - 2227)



15 Se sintetizó DPLG - 2227 siguiendo el procedimiento general para la desbencilación de O de bencil (S)-4-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-((4-metilfenil)sulfonamido)-4-oxobutanoato (11.0 mg, 0.0178 mmol). Rendimiento = 7.5 mg, 80 %.  $^1$ H RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  12.37 (s, 1H), 8.39 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 8.13 - 8.10 (m, 1H), 8.03 - 8.01 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.33 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 4.72 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 4.23 - 4.16 (m, 2H), 3.44 (dd,  $J$  = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.54 - 2.49 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (dd,  $J$  = 16.3, 7.5 Hz, 1H).

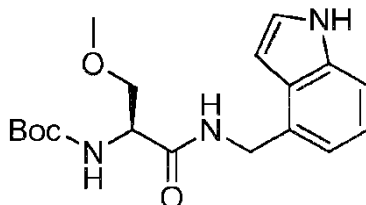
Ejemplo 79: Preparación de (S)-N<sup>1</sup>-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-((4-metilfenil)sulfonamido)-N<sup>4</sup>-(oxetan-3-il)succinamida (DPLG - 2229)



25 Se preparó DPLG - 2229 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido (S)-4-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-((4-metilfenil)sulfonamido)-4-oxobutanoico (7.5 mg, 0.014 mmol) y 3-aminoxetano (1.1 ml, 0.0154 mmol). El producto se purificó por HPLC (rendimiento = 6.4 mg, 78 %).  $^1$ H RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8.67 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 8.45 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 8.23 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.05

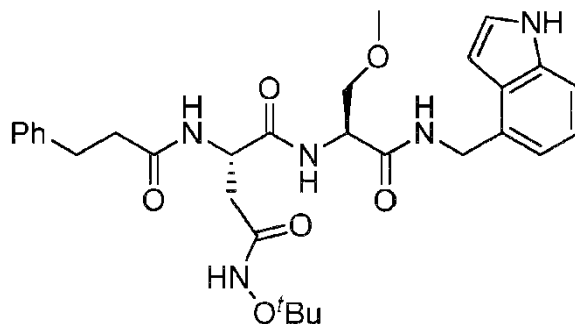
- 8.03 (m, 2H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.73 (dd,  $J = 15.6, 5.9$  Hz, 1H), 4.68 (dd,  $J = 15.6, 5.8$  Hz, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 3H), 4.30 - 4.12 (m, 4H), 3.52 (dd,  $J = 9.6, 5.2$  Hz, 1H), 3.32 - 3.29 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.51 - 2.46 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (dd,  $J = 15.0, 6.1$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz, DMSO)  $\delta$  170.12, 169.03, 168.59, 142.44, 138.28, 134.18, 133.18, 130.74, 129.30, 128.44, 127.38, 126.61, 126.13, 125.75, 125.32, 124.90, 123.41, 76.94, 76.74, 71.56, 58.34, 53.25, 52.75, 43.75, 40.27, 38.45, 21.00.

Ejemplo 80: Preparación de tert-butil (S)-1-(((1H-indol-4-il)metil)amino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)carbamato (Boc-Ser(OMe)-indol, DPLG - 2153)



10 Se preparó DPLG - 2153 siguiendo el procedimiento general de acoplamiento mediado por HATU de Boc- $\beta$ -metoxialanina dicitohexilamina (50 mg, 0.125 mmol) y 4-(aminometil)indol (20 ml, 0.138 mmol). El producto se aisló por extracción con acetato de etilo y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (rendimiento 40 mg, 93 %).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  8.57 (bs, 1H), 7.35 (dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.02 - 7.00 (m, 1H), 6.74 (bs, 1H), 6.58 - 6.56 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.76 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 1H), 3.49 (dd,  $J = 9.3, 6.3$  Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

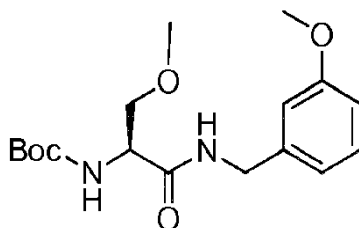
Ejemplo 81: Preparación de (S)-N<sup>1</sup>-((S)-1-(((1H-indol-4-il)metil)amino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-2-(3-fenilpropanamido)succinamida (DPLG - 2161)



20 Se añadió tert-butil (S)-1-(((1H-indol-4-il)metil)amino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)carbamato (40 mg, 0.115 mmol) a 2 ml de HCl 4 N en dioxano a 20 °C. En 30 minutos, la mezcla de reacción se volvió roja. LCMS mostró la finalización de la reacción. Se evaporaron dioxano y HCl. El producto crudo se acopló con ácido (S)-4-(tert-butoxi-amino)-4-oxo-2-(3-fenilpropanamido)butanoico (16.8 mg, 0.05 mmol) siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU. El producto se purificó por HPLC para dar producto puro (82 mg, 29 %).

25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.09 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.46 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.30 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 3H), 7.20 - 7.15 (m, 3H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 6.89 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.51 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.67 - 4.63 (m, 1H), 4.55 (dd,  $J = 15.2, 5.9$  Hz, 1H), 4.49 (dd,  $J = 15.2, 5.9$  Hz, 1H), 4.44 - 4.41 (m, 1H), 3.57 (dd,  $J = 9.8, 6.0$  Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J = 9.8, 4.7$  Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.81 - 2.75 (m, 2H), 2.53 - 2.47 (m, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 2.33 (dd,  $J = 14.9, 8.0$  Hz, 1H), 1.12 (s, 9H).

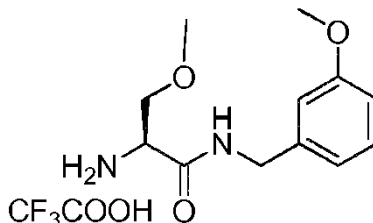
30 Ejemplo 82: Preparación de tert-butil (S)-3-metoxi-1-((3-metoxibencil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato (DPLG - 2154)



Se preparó DPLG - 2154 siguiendo el procedimiento general de acoplamiento mediado por HATU de Boc- $\beta$ -metoxialanina dicitohexilamina (100 mg, 0.25 mmol) y 3-metoxibencilamina (36 ml, 0.275 mmol). El producto se aisló

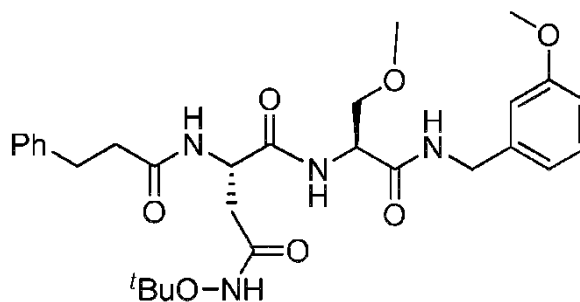
por extracción con acetato de etilo y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (rendimiento 74 mg, 87 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroformo - d) δ 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.86 - 6.84 (m, 1H), 6.82 - 6.80 (m, 2H), 6.75 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.42 (bs, 1H), 4.47 - 4.46 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.85 (dd, *J* = 9.2, 3.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (dd, *J* = 9.2, 6.2 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

5 Ejemplo 83: Preparación de (S)-2-amino-3-metoxi-N-(3-metoxibencil)propanamida 2,2,2 trifluoroacetato (DPLG - 2158)



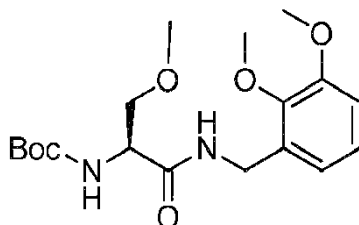
10 Se sintetizó DPLG - 2158 siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de tert-butil (S)-(3-metoxi-1-((3-metoxibencil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato (74 mg, 0.219 mmol). Después de 2 horas, el diclorometano y el exceso de TFA se evaporaron y el crudo se secó bajo vacío para dar el producto (70 mg, 91 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroformo - d) δ 9.13 (bs, 1H), 8.01 (bs, 2H), 7.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.73 - 6.72 (m, 1H), 4.41 - 4.35 (m, 2H), 4.29 (dd, *J* = 15.0, 5.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (dd, *J* = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H).

Ejemplo 84: Preparación de (S)-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-3-metoxi-1-((3-metoxibencil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(3-fenilpropanamido)succinamida (DPLG - 2160)



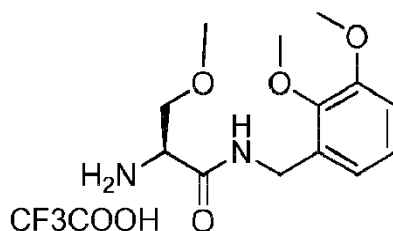
15 Se preparó DPLG - 2160 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU del ácido (S)-4-(tert-butoxi)amino-4-oxo-2-(3-fenilpropanamido)butanoico (15.8 mg, 0.047 mmol) y (S)-2-amino-3-metoxi-N-(3-metoxibencil)propanamida 2,2,2 trifluoroacetato (18.4 mg, 0.052 mmol). El producto se purificó por HPLC (rendimiento 16.2 mg, 62 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 10.39 (s, 1H), 8.51 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 4H), 6.82 - 6.81 (m, 2H), 6.77 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 4.67 - 4.63 (m, 1H), 4.40 - 4.37 (m, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.61 (dd, *J* = 9.8, 5.9 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 9.8, 4.6 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.80 - 2.76 (m, 2H), 2.53 - 2.48 (m, 1H), 2.43 - 2.39 (m, 2H), 2.34 (dd, *J* = 14.8, 7.6 Hz, 1H), 1.11 (s, 9H).

20 Ejemplo 85: Preparación de tert-butil (S)-1-((2,3 - dimetoxibencil)amino)-3-metoxi -1-oxopropan-2-il)carbamato (DPLG - 2184)



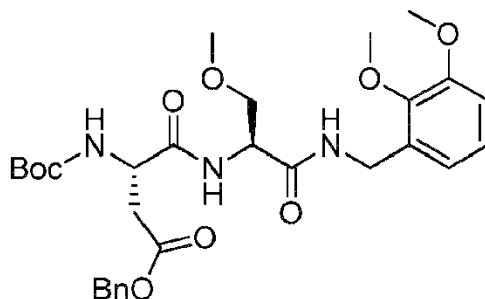
30 Se preparó DPLG - 2184 siguiendo el procedimiento general de acoplamiento mediado por HATU de Boc - β-metoxialanina diciclohexilamina (200 mg, 0.5 mmol) y 2,3 - dimetoxibencilamina (83 μ, 0.55 mmol). El producto se aisló por extracción con acetato de etilo y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (rendimiento = 184 mg, cant.). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 8.24 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.48 - 3.46 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

Ejemplo 86: Preparación de (S)-2-amino-N-(2,3 - dimetoxibencil)-3-metoxipropanamida 2,2,2-trifluoroacetato (DPLG - 2190)



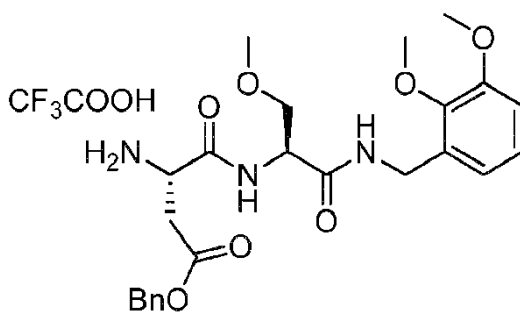
Se sintetizó DPLG - 2190 siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de tert-butil (S)-1-((2,3 - dimetoxibencil)amino)-3-metoxi -1-oxopropan-2-il)carbamato (180 mg, 0.49 mmol). El producto crudo se secó bajo vacío para dar una pasta viscosa, que al detenerse se volvió sólida. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.78 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.21 (bs, 3H), 7.05 - 7.02 (m, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 15.1, 5.7 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 15.1, 5.6 Hz, 1H), 4.04 - 4.01 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H).

Ejemplo 87: Preparación de bencil (S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(((S)-1-((2,3 - dimetoxibencil)amino)-3-metoxi -1-oxopropan-2-il)amino)-4- oxobutanoato (DPLG - 2191)



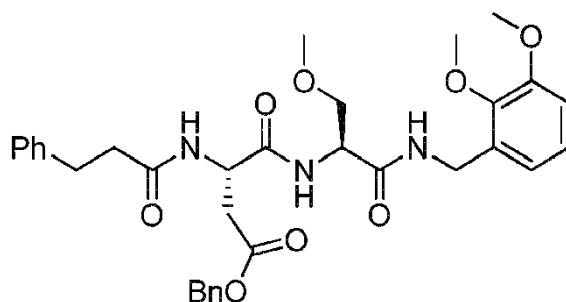
Se preparó DPLG - 2191 siguiendo el procedimiento general de acoplamiento mediado por HATU de ácido N-(tert-butoxicarbonil)-L - aspártico éster 4 - bencilico (159 mg, 0.49 mmol) y (S)-2-amino-N-(2,3 - dimetoxibencil)-3-metoxipropanamida 2,2,2-trifluoroacetato (0.49 mmol, de la etapa anterior). El producto se aisló por extracción con acetato de etilo y se recristalizó con etanol - agua (rendimiento = 245 mg, 87 % para 2 etapas). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.29 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 5H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 2H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.56 (dd, *J* = 9.7, 5.6 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 9.7, 5.1 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.82 - 2.78 (m, 1H), 2.61 (dd, *J* = 16.3, 8.9 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H).

Ejemplo 88: Preparación de bencil (S)-3-amino-4-(((S)-1-((2,3 - dimetoxibencil)amino)-3-metoxi -1-oxopropan-2-il) amino)-4- oxobutanoato 2,2,2-trifluoroacetato (DPLG - 2197)



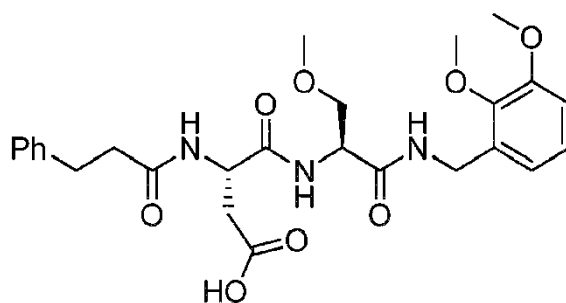
Se sintetizó DPLG - 2197 siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de bencil (S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(((S)-1-((2,3 - dimetoxibencil)amino)-3-metoxi -1-oxopropan-2-il)amino)-4- oxobutanoato (115 mg, 0.2 mmol). El crudo se usó en la siguiente etapa sin más purificación. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.37 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.26 (bs, 3H), 7.39 - 7.34 (m, 5H), 6.99 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.51 (m, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.59 (dd, *J* = 9.9, 6.2 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.02 (dd, *J* = 17.5, 4.1 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 17.5, 8.8 Hz, 1H).

Ejemplo 89: Preparación de bencil (S)-4-(((S)-1-((2,3 - dimetoxibencil)amino)-3-metoxi -1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxo-3-(3-fenilpropanamido)butanoato (DPLG - 2200)



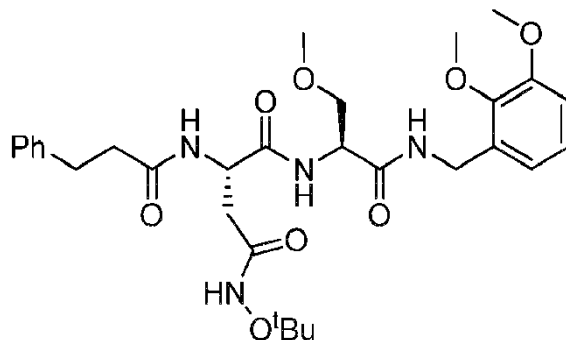
5 Se preparó DPLG - 2200 siguiendo el procedimiento general de acoplamiento mediado por HATU de ácido 3-fenilpropanoico (33 mg, 0.22 mmol) y bencil (S)-3-amino-4-(((S)-1-((2,3 - dimetoxibencil)amino)-3-metoxi -1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato 2,2,2-trifluoroacetato (0.2 mmol, de la etapa anterior). La mezcla de reacción se precipitó con agua y el precipitado se filtró y se secó para dar el producto (110 mg, 91 % para 2 etapas). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 8.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 5H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.18 - 7.15 (m, 3H), 6.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.74 (td, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 4.42 (dt, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H), 4.3 - 4.24 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.85 - 2.77 (m, 3H), 2.59 (dd, J = 16.2, 8.3 Hz, 1H), 2.41 - 2.38 (m, 2H).

Ejemplo 90: Preparación de ácido (S)-4-(((S)-1-((2,3 - dimetoxibencil)amino)-3-metoxi -1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxo-3-(3-fenilpropanamido)butanoico (DPLG - 2204)



15 Se disolvió bencil (S)-4-(((S)-1-((2,3 - dimetoxibencil)amino)-3-metoxi -1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxo-3-(3-fenilpropanamido)butanoato (110 mg, 0.18 mmol) en 30 ml de metanol y se añadieron cuidadosamente 35 mg de paladio sobre carbono (10 %). El aire del matraz se reemplazó por hidrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 días. La reacción no se completó. La mezcla se filtró a través de celita. El filtrado se evaporó y se purificó por HPLC para dar 40 mg de producto (bsrm al 50 %; se recuperaron 16.0 mg de material inicial). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 12.34 (s, 1H), 8.27 - 8.24 (m, 2H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 3H), 6.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 1H), 4.43 - 4.38 (m, 1H), 4.28 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (dd, J = 9.7, 5.8 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.79 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.68 (dd, J = 16.6, 5.9 Hz, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 3H).

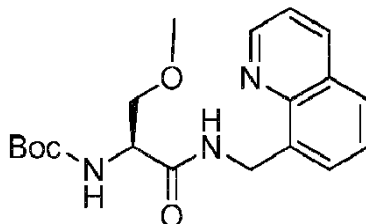
25 Ejemplo 91: Preparación de (S)-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-1-((2,3 - dimetoxibencil)amino)-3-metoxi -1-oxopropan-2-il)-2-(3-fenilpropanamido)succinamida (DPLG - 2211)



Se preparó DPLG - 2211 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de clorhidrato de O - tert-butil hidroxilamina (6.6 mg, 0.0525 mmol) y ácido (S)-4-(((S)-1-((2,3 - dimetoxibencil)amino)-3-metoxi -1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxo-3-(3-fenilpropanamido)butanoico (18.0 mg, 0.035 mmol). Una vez completada la reacción

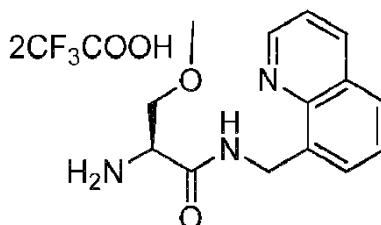
(1 hora), la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se evaporó y se purificó por HPLC para dar el producto (11.0 mg, 54 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 10.37 (s, 1H), 8.37 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 3H), 6.98 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.67 - 4.63 (m, 1H), 4.40 (dt, *J* = 7.6, 5.3 Hz, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (dd, *J* = 9.8, 6.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 9.8, 4.6 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.80 - 2.76 (m, 2H), 2.52 - 2.48 (m, 1H), 2.43 - 2.39 (m, 2H), 2.33 (dd, *J* = 14.9, 7.8 Hz, 1H), 1.11 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 171.97, 171.35, 169.68, 168.02, 152.58, 146.48, 141.70, 132.79, 128.76, 128.58, 126.32, 124.13, 120.29, 111.99, 81.02, 72.26, 60.39, 58.73, 56.12, 53.56, 50.10, 37.38, 37.24, 35.27, 31.44, 26.70.

Ejemplo 92: Preparación de tert-butil (S)-(3-metoxi -1-oxo - 1-((quinoliN-8 - ilmetil)amino)propan-2-il)carbamato (DPLG - 2175)



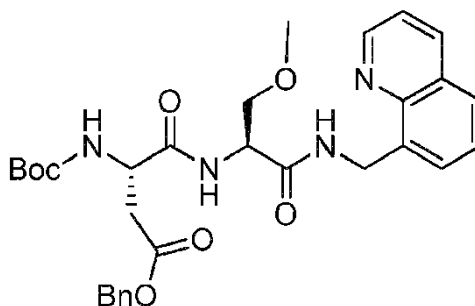
Se preparó DPLG - 2175 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de Boc - β-metoxialanina diciclohexilamina (80 mg, 0.02 mmol) y diclorhidrato de quinoliN-8 - ilmetilamina (46 mg, 0.2 mmol) en 2 ml de dimetilformamida. (Nota: la mezcla de reacción no era soluble en dimetilformamida) Después de completar la reacción (3 horas), se añadió agua a la mezcla de reacción (la mezcla de reacción se volvió transparente) y se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica combinada se lavó con agua seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El producto crudo se purificó por HPLC para dar 68.5 mg (95 %) de producto puro. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.96 - 8.94 (m, 1H), 8.46 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.96 - 4.87 (m, 2H), 4.26 - 4.22 (m, 1H), 3.54 - 3.53 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

Ejemplo 93: Preparación de (S)-2-amino-3-metoxi-N-(quinoliN-8 - ilmetil)propanamida bis(2,2,2-trifluoroacetato) (DPLG - 2181)



Se sintetizó DPLG - 2181 siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de tert-butil (S)-(3-metoxi -1-oxo - 1-((quinoliN-8 - ilmetil)amino)propan-2-il)carbamato (68.5 mg, 0.19 mmol). El crudo se usó en la siguiente etapa. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.98 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.95 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 8.22 (bs, 3H), 7.93 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 5.02 (dd, *J* = 15.9, 5.9 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 15.9, 5.7 Hz, 1H), 4.13 - 4.10 (m, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.32 (s, 3H).

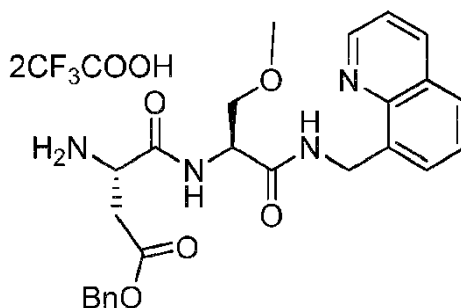
Ejemplo 94: Preparación de bencil (S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(((S)-3-metoxi -1-oxo - 1-((quinoliN-8 - ilmetil)amino)propan-2-il)amino)-4- oxobutanoato (DPLG - 2188)



Se preparó DPLG - 2188 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU del ácido N-(tert-butoxicarbonil)-L - aspártico éster 4 - bencílico (61.4 mg, 0.19 mmol) y (S)-2-amino-3-metoxi-N-(quinoliN-8 - ilmetil)propanamida bis(2,2,2-trifluoroacetato) (0.19 mmol, de la etapa anterior). Una vez completada la reacción (1

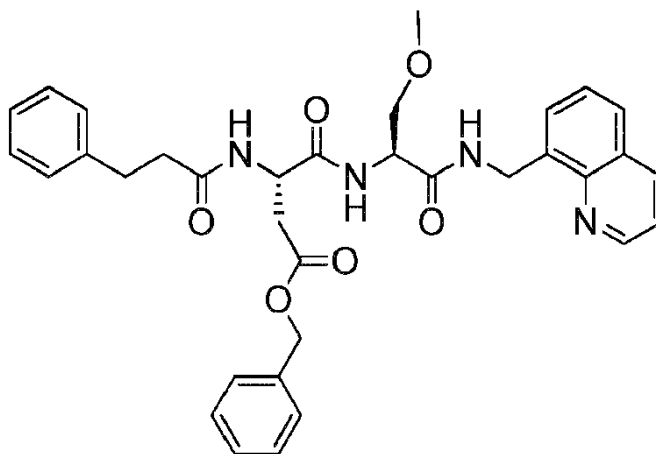
hora), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó. El crudo se secó bajo alto vacío y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.96 (dd,  $J = 4.3, 1.8$  Hz, 1H), 8.49 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 8.43 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J = 7.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 6H), 5.09 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 5.05 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 4.96 (dd,  $J = 16.4, 6.0$  Hz, 1H), 4.89 (dd,  $J = 16.4, 5.9$  Hz, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 1H), 4.43 (td,  $J = 8.5, 5.0$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 9.7, 5.5$  Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J = 9.7, 5.1$  Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.85 - 2.81 (m, 1H), 2.62 (dd,  $J = 16.2, 8.9$  Hz, 1H), 1.38 (s, 9H).

Ejemplo 95: Preparación de bencil (S)-3-amino-4-(((S)-3-metoxi -1-oxo - 1-((quinoliN-8 - ilmetil)amino)propan-2-il)amino)-4- oxobutanoato bis(2,2,2-trifluoroacetato) (DPLG - 2194)



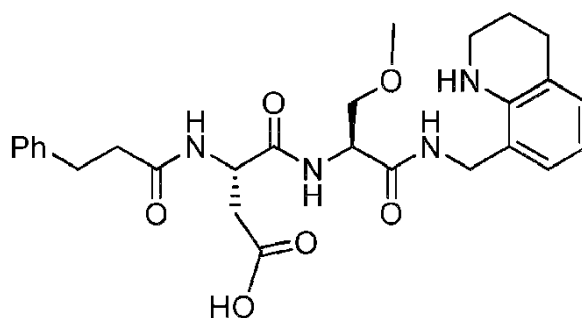
Se sintetizó DPLG - 2194 siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de bencil (S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(((S)-3-metoxi -1-oxo - 1-((quinoliN-8 - ilmetil)amino)propan-2-il)amino)-4- oxobutanoato (0.19 mmol, de la etapa anterior). Una vez completada la reacción (3 horas), se evaporaron el exceso de ácido trifluoroacético y diclorometano. La pasta cruda se lavó dos veces con éter dietílico para dar el producto como un sólido blanquecino (rendimiento = 111 mg, 84 % para 3 etapas).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.94 (dd,  $J = 4.2, 1.8$  Hz, 1H), 8.87 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.53 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 8.39 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 8.27 (bs, 3H), 7.88 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 7.2, 1.5$  Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 5H), 5.13 ( $J = 12.5$  Hz, 1H), 5.10 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 4.97 (dd,  $J = 16.4, 6.1$  Hz, 1H), 4.90 (dd,  $J = 16.4, 5.9$  Hz, 1H), 4.62 - 4.58 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.66 (dd,  $J = 9.8, 6.0$  Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J = 9.8, 4.8$  Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.04 (dd,  $J = 17.5, 3.9$  Hz, 1H), 2.85 - 2.80 (m, 1H).

Ejemplo 96: Preparación de bencil (S)-4-(((S)-3-metoxi -1-oxo - 1-((quinoliN-8 - ilmetil)amino)propan-2-il)amino)-4-oxo-3-(3-fenilpropanamido)butanoato (DPLG - 2198)



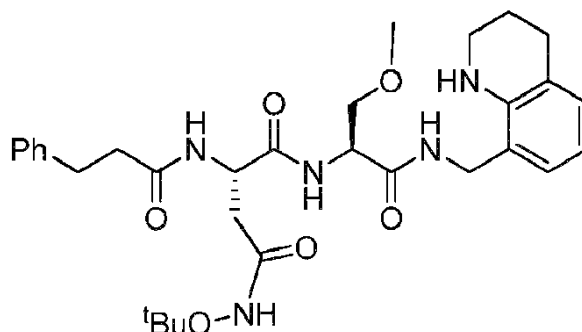
Se preparó DPLG - 2198 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido 3-fenilpropanoico (26.4 mg, 0.176 mmol) y bencil (S)-3-amino-4-(((S)-3-metoxi -1-oxo - 1-((quinoliN-8 - ilmetil)amino)propan-2-il)amino)-4- oxobutanoato bis(2,2,2-trifluoroacetato) (111 mg, 0.16 mmol). Después de completar la reacción (3 horas), la mezcla se precipitó con agua. El precipitado se filtró y se secó para dar el producto (77 mg, 81 %).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.94 (dd,  $J = 4.2, 1.8$  Hz, 1H), 8.43 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 8.38 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H), 8.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 7.2, 1.5$  Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 5H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 4.95 (dd,  $J = 16.4, 6.1$  Hz, 1H), 4.90 (dd,  $J = 16.4, 5.9$  Hz, 1H), 4.77 (td,  $J = 8.2, 5.7$  Hz, 1H), 4.49 (dt,  $J = 7.8, 5.3$  Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J = 9.7, 5.8$  Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J = 9.7, 5.0$  Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.85 - 2.77 (m, 3H), 2.59 (dd,  $J = 16.2, 8.4$  Hz, 1H), 2.42 - 2.38 (m, 2H).

Ejemplo 97: Preparación de ácido (S)-4-(((S)-3-metoxi -1-oxo - 1-(((1,2,3,4 - tetrahydroquinoliN-8 - il)metil)amino)propan-2-il)amino)-4-oxo-3-(3-fenilpropanamido)butanoico (DPLG - 2202)



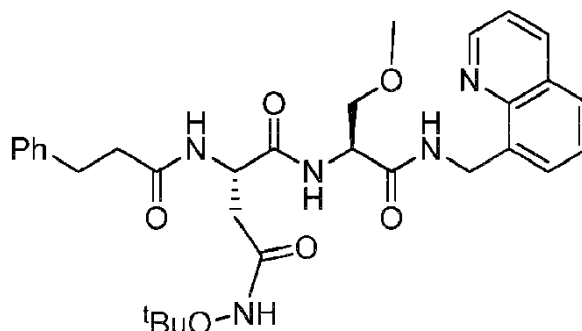
Se disolvió bencil (S)-4-(((S)-3-metoxi -1-oxo - 1-((quinolin-8 - ilmetil)amino)propan-2-il)amino)-4-oxo-3-(3-fenilpropanamido)butanoato (73 mg, 0.122 mmol) en 3 ml de metanol y se añadieron 25 mg de 10 paladio sobre carbono (10 %). La mezcla se agitó durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de celita, se evaporó y se purificó por HPLC para dar el producto (19 mg, 30 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 12.34 (s, 1H), 8.26 - 8.23 (m, 2H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 3H), 6.81 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 7.8, 5.8 Hz, 1H), 4.40 (dt, J = 7.7, 5.4 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 15.3, 6.1 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 15.3, 5.9 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.22 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 3H), 2.48 - 2.39 (m, 3H), 1.79 - 1.74 (m, 2H).

Ejemplo 98: Preparación de (S)-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-3-metoxi -1-oxo - 1-(((1,2,3,4 - tetrahydroquinolin-8 - il)metil)amino)propan-2-il)-2-(3-fenilpropanamido)succinamida (DPLG - 2226)



Se preparó DPLG - 2226 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido (S)-4-(((S)-3-metoxi -1-oxo - 1-(((1,2,3,4 - tetrahydroquinolin-8 - il)metil)amino)propan-2-il)amino)-4-oxo-3-(3-fenilpropanamido)butanoico (19.0 mg, 0.037 mmol) y clorhidrato de O - tert-butilhidroxilamina (5.1 mg, 0.041 mmol). El producto se purificó por HPLC (17.9 mg, 83 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 10.40 (s, 1H), 8.41 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 3H), 6.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.24 - 5.20 (m, 1H), 4.67 - 4.62 (m, 1H), 4.40 - 4.37 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 15.1, 6.3 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 15.1, 5.8 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 9.8, 5.9 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 9.8, 4.5 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.22 - 3.21 (m, 2H), 2.80 - 2.76 (m, 2H), 2.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.52 - 2.48 (m, 1H), 2.42 - 2.39 (m, 2H), 2.35 (dd, J = 14.8, 7.5 Hz, 1H), 1.79 - 1.74 (m, 2H), 1.14 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 171.45, 170.86, 169.46, 167.61, 142.51, 141.23, 128.29, 128.11, 128.00, 126.47, 125.85, 121.30, 120.04, 114.64, 80.59, 71.75, 58.29, 53.09, 49.63, 41.33, 36.77, 34.84, 30.99, 27.16, 26.26, 21.33.

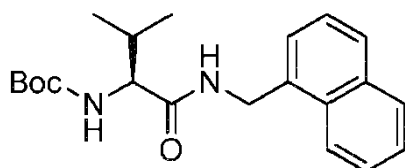
Ejemplo 99: Preparación de (S)-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-3-metoxi -1-oxo - 1-((quinolin-8 - ilmetil)amino)propan-2-il)-2-(3-fenilpropanamido)succinamida (DPLG - 2220)





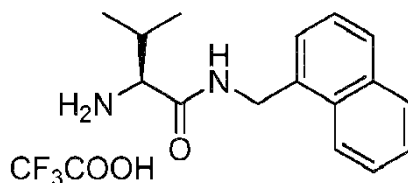
Se preparó DPLG - 2220 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU del ácido (S)-4-(tert-butoxi-amino)-4-oxo-2-(3-fenilpropanamido)butanoico (20.2 mg, 0.06 mmol) y (S)-2-amino-3-metoxi-N-(quinolin-8-ilmetil)propanamida bis(2,2,2-trifluoroacetato) (32.2 mg, 0.066 mmol). El producto se purificó por HPLC (rendimiento = 21.6 mg, 62 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 10.36 (s, 1H), 8.95 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.57 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.20 - 7.17 (m, 3H), 4.98 - 4.89 (m, 2H), 4.71 - 4.67 (m, 1H), 4.50 - 4.46 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 9.7, 5.8 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 9.7, 4.7 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.80 - 2.77 (m, 2H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 2.42 (td, *J* = 7.6, 3.6 Hz, 2H), 2.35 (dd, *J* = 14.7, 7.7 Hz, 1H), 1.06 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 171.95, 171.47, 169.97, 168.04, 150.09, 145.84, 141.70, 136.89, 136.79, 128.76, 128.58, 128.10, 127.15, 126.89, 126.67, 126.32, 121.86, 80.98, 72.30, 58.78, 53.74, 50.11, 39.16, 37.25, 35.29, 31.45, 26.66.

Ejemplo 100: Preparación de tert-butil (S)-(3-metil - 1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamato (DPLG - 2218)



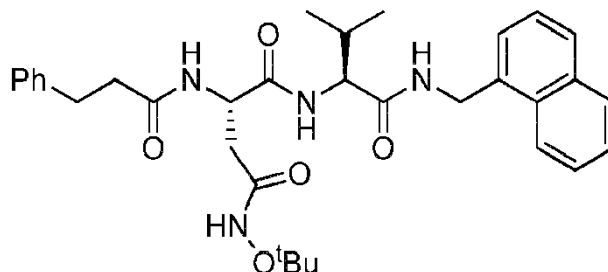
Se preparó DPLG - 2218 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de Boc - Val - OH (217 mg, 1 mmol) y 1-naftilmetilamina (161 μl, 1.1 mmol). El producto se aisló por extracción con acetato de etilo y se purificó por recristalización con etanol/agua (322 mg, 90 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.37 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.07 - 8.05 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.84 - 3.81 (m, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.83 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).

Ejemplo 101: Preparación de (S)-2-amino-3-metil-n-(naftalen-1-ilmetil)butanamida 2,2,2-trifluoroacetato (DPLG - 2221)



Se sintetizó DPLG - 2221 siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de tert-butil (S)-(3-metil - 1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamato (107 mg, 0.3 mmol). Después de completar la reacción (3 horas), se evaporó el exceso de ácido trifluoroacético y diclorometano para dar una pasta. La pasta se trató con hexano y se dejó durante la noche. Apareció un sólido blanco, que se aisló por decantación de hexano. El sólido se secó bajo vacío para dar producto puro (97 mg, 87 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.94 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 8.08 - 8.07 (m, 1H), 7.98 - 7.96 (m, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 4H), 4.90 (dd, *J* = 14.9, 5.8 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 14.9, 5.1 Hz, 1H), 3.63 - 3.61 (m, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 0.91 - 0.88 (m, 6H).

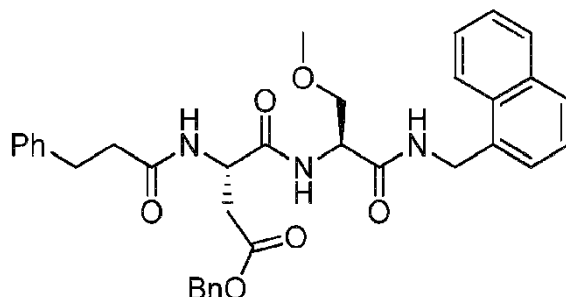
Ejemplo 102: Preparación de (S)-N<sup>4</sup>-(tert-butoxi)-N<sup>1</sup>-((S)-3-metil - 1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxobutan-2-il)-2-(3-fenilpropanamido)succinamida (DPLG - 2224)



Se preparó DPLG - 2224 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU del ácido (S)-4-(tert-butoxi-amino)-4-oxo-2-(3-fenilpropanamido)butanoico (20.2 mg, 0.06 mmol) y (S)-2-amino-3-metil-n-(naftalen-1-ilmetil)butanamida 2,2,2-trifluoroacetato (24.4 mg, 0.066 mmol). El producto se purificó por HPLC (rendimiento = 12.2 mg, 35 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 10.33 (s, 1H), 8.52 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 3H), 4.79 - 4.65 (m, 3H), 4.20 - 4.17 (m, 1H), 2.81 - 2.77 (m, 2H), 2.50 - 2.47 (m, 1H), 2.42 - 2.39 (m, 2H), 2.31 (dd, *J* = 14.8, 8.0 Hz, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 0.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 171.97, 171.27, 170.98, 168.00, 141.67, 134.92, 133.72, 131.31,

128.92, 128.76, 128.58, 128.01, 126.59, 126.33, 126.24, 126.10, 125.84, 124.02, 80.99, 58.24, 50.18, 37.27, 35.05, 31.48, 30.93, 26.72, 19.67, 18.13.

Ejemplo 103: Preparación de bencil (S)-4-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxo-3-(3-fenilpropanamido)butanoato (DPLG - 2195)

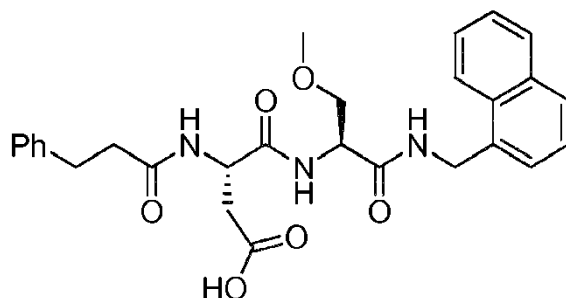


5

Se preparó DPLG - 2195 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido 3-fenilpropanoico (50 mg, 0.33 mmol) y DPLG - 2192 (173 mg, 0.3 mmol). La mezcla de reacción se precipitó mediante la adición de agua. El precipitado se filtró y se secó para dar un producto puro (149 mg, 83 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.44 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 7.94 - 7.93 (m, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 7H), 7.19 - 7.15 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 4.76 - 4.72 (m, 3H), 4.46 (dt, *J* = 7.9, 5.4 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 9.7, 5.8 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 9.7, 5.1 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.82 - 2.76 (m, 3H), 2.58 (dd, *J* = 16.2, 8.4 Hz, 1H), 2.41 - 2.38 (m, 2H).

10

Ejemplo 104: Preparación de ácido (S)-4-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxo-3-(3-fenilpropanamido)butanoico (DPLG - 2201)

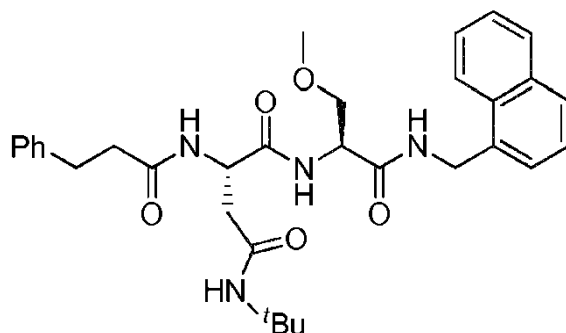


15

Se sintetizó DPLG - 2201 siguiendo el procedimiento general para la desbencilación de O de bencil (S)-4-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxo-3-(3-fenilpropanamido)butanoato (145 mg, 0.24 mmol). Rendimiento = 120 mg, 99 %. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 12.48 (s, 1H), 8.52 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 2H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 3H), 4.74 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.63 (td, *J* = 7.6, 6.1 Hz, 1H), 4.44 (dt, *J* = 7.8, 5.4 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 9.7, 5.8 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.79 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.66 (dd, *J* = 16.5, 6.2 Hz, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 3H).

20

Ejemplo 105: Preparación de (S)-N<sup>4</sup>-(tert-butil)-N<sup>1</sup>-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(3-fenilpropanamido)succinamida (DPLG - 2230)



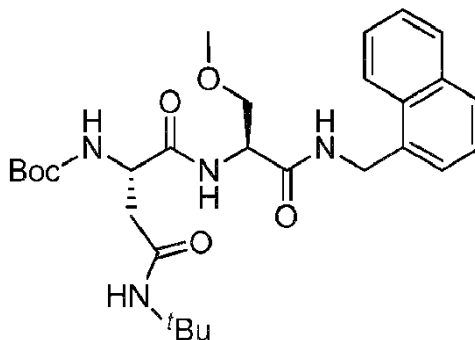
25

Se preparó DPLG - 2230 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido (S)-4-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxo-3-(3-fenilpropanamido)butanoico (15.2 mg, 0.03 mmol) y tert-butilamina (9.5 µl, 0.09 mmol). El producto se purificó por HPLC para dar producto puro (8.7 mg, 52

5  
10  
15  
20

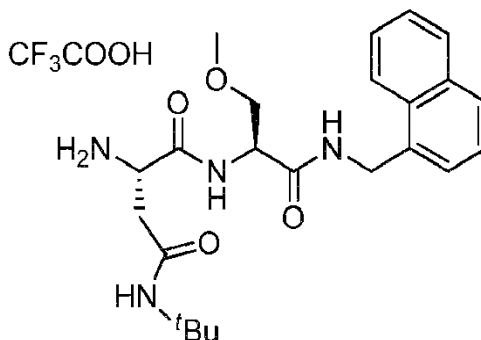
%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8.66 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.07 - 8.05 (m, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.83 - 7.81 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 3H), 7.46 - 7.15 (m, 2H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 3H), 4.79 (dd,  $J = 15.6, 6.0$  Hz, 1H), 4.70 (dd,  $J = 15.6, 5.8$  Hz, 1H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.45 - 4.41 (m, 1H), 3.63 (dd,  $J = 9.8, 6.1$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 9.8, 4.4$  Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.78 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 3H), 1.14 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz, DMSO)  $\delta$  171.34, 171.21, 169.26, 169.15, 141.26, 134.21, 133.16, 130.71, 128.43, 128.27, 128.12, 127.32, 126.08, 125.84, 125.68, 125.33, 124.87, 123.32, 71.76, 58.24, 53.32, 50.09, 49.74, 40.25, 38.46, 36.75, 31.05, 28.36.

Ejemplo 106: Preparación de tert-butil ((S)-4-(tert-butilamino)-1-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-1,4-dioxobutan-2-il)carbamato (DPLG - 2237)



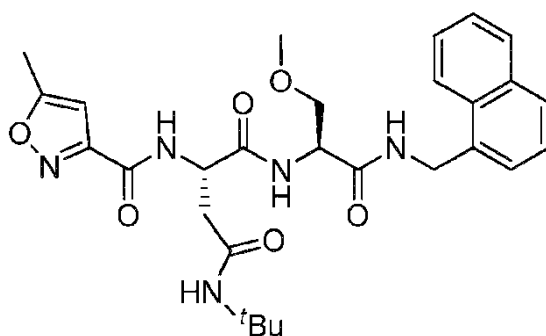
Se preparó DPLG - 2237 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido (S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoico (DPLG - 2131, DPLG - 2215, DPLG - 2236) (118 mg, 0.25 mmol) y tert-butilamina (32 ml, 0.3 mmol). El producto se aisló por extracción con acetato de etilo y se purificó por HPLC (rendimiento = 37.0 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8.59 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.46 - 7.43 (m, 3H), 6.93 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.79 - 4.70 (m, 2H), 4.47 - 4.43 (m, 1H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 3.61 (dd,  $J = 9.7, 5.7$  Hz, 1H), 3.51 (dd,  $J = 9.7, 4.8$  Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.50 - 2.45 (m, 1H), 2.33 (dd,  $J = 14.9, 7.8$  Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.18 (s, 9H).

Ejemplo 107: Preparación de (S)-2-amino-N<sup>4</sup>-(tert-butil)-N<sup>1</sup>-((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida 2,2,2-trifluoroacetato (DPLG - 2242)



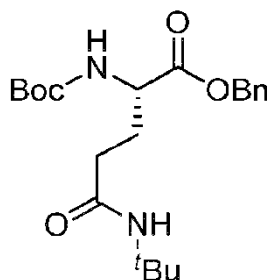
Se sintetizó DPLG - 2242 siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de tert-butil ((S)-4-(tert-butilamino)-1-(((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-1,4-dioxobutan-2-il)carbamato (34.4 mg, 0.065 mmol). Rendimiento = 32 mg, 91 %.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8.76 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 8.67 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 8.14 (bs, 3H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 4.80 - 4.72 (m, 2H), 4.53 (ddd,  $J = 7.7, 5.9, 4.6$  Hz, 1H), 4.16 - 4.13 (m, 1H), 3.63 (dd,  $J = 9.8, 5.9$  Hz, 1H), 3.53 (dd,  $J = 9.8, 4.6$  Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.73 (dd,  $J = 16.7, 5.2$  Hz, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 1.21 (s, 9H).

Ejemplo 108: Preparación de (S)-N<sup>4</sup>-(tert-butil)-N<sup>1</sup>-((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(5-metilisoxazol-3-carboxamido)succinamida (DPLG - 2244)



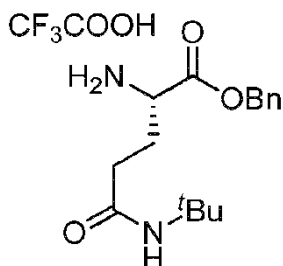
5 Se sintetizó DPLG - 2244 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de (S)-2-amino-  
 N<sup>4</sup>-(tert-butil)-N<sup>1</sup>-((S)-3-metoxi-1-((naftalen-1-ilmetil)amino)-1-oxopropan-2-il)succinamida 2,2,2-trifluoroacetato (21.7  
 mg, 0.04 mmol) y ácido 5-metilisoxazol - 3 - carboxílico (5.6 mg, 0.044 mmol). El producto se purificó por HPLC para  
 dar producto puro (18.6 mg, 87 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 8.62 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H),  
 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 3H), 7.45 - 7.43  
 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 3H), 4.50 - 4.46 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 9.8, 5.9 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 9.8, 4.9 Hz,  
 1H), 3.23 (s, 3H), 2.58 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.16 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 171.38, 170.37,  
 169.19, 168.90, 158.48, 158.27, 134.17, 133.19, 130.72, 128.44, 127.40, 126.11, 125.72, 125.36, 124.97, 123.35,  
 101.30, 71.81, 58.25, 53.14, 50.21, 50.14, 40.29, 38.09, 28.33, 11.84.

Ejemplo 109: Preparación de DPLG - 2231



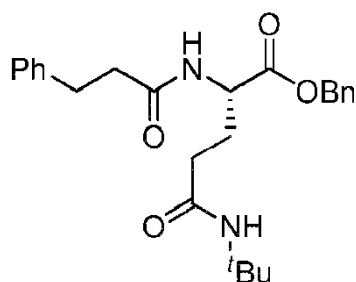
15 Se sintetizó DPLG - 2231 siguiendo el procedimiento general de acoplamiento mediado por EDC de Boc - Glu - OBn  
 (5.06 g, 15.0 mmol) con tert-butilamina (2.37 ml, 22.5 mmol). Después de completar la reacción, se añadió agua a la  
 mezcla. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac.,  
 agua, HCl 1N, agua seguido de solución de salmuera saturada. La capa de acetato de etilo se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
 anhidro y se evaporó para dar el producto (5.78 g, 98 %) como un sólido blanco. El producto se usó en la siguiente  
 etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroformo - d) δ 7.43 - 7.29 (m, 5H), 5.58 (s, 1H), 5.27 (d, J = 8.3  
 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 2.22 - 2.06 (m, 3H), 2.02 - 1.87 (m,  
 1H), 1.42 (s, 9H), 1.32 (s, 9H).

Ejemplo 110: Preparación de DPLG - 2233



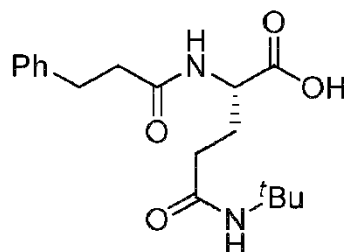
25 Se sintetizó DPLG - 2233 siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de DPLG - 21002 (3.68 g,  
 9.38 mmol). Después de completar la reacción (5 horas), se evaporaron el exceso de ácido trifluoroacético y  
 diclorometano. El crudo se secó bajo alto vacío para dar el producto (3.81 g, cant.) como una pasta incolora. El  
 producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroformo - d) δ 8.44 (s, 3H), 7.42 -  
 7.29 (m, 5H), 6.07 (bs, 1H), 5.27 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 2.53 - 2.44 (m,  
 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 1.30 (d, J = 2.1 Hz, 9H).

Ejemplo 111: Preparación de DPLG - 2234



Se sintetizó DPLG - 2234 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido 3-fenilpropanoico (82.6 mg, 0.55 mmol) y DPLG - 21008 (203.2 mg, 0.5 mmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac., agua, HCl 1N, agua seguido de solución de salmuera saturada. La capa de acetato de etilo se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó. El crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto (193 mg, 91 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 8.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 5H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 7.21 - 7.13 (m, 3H), 5.13 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 2.80 - 2.76 (m, 2H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 2.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.22 (s, 9H).

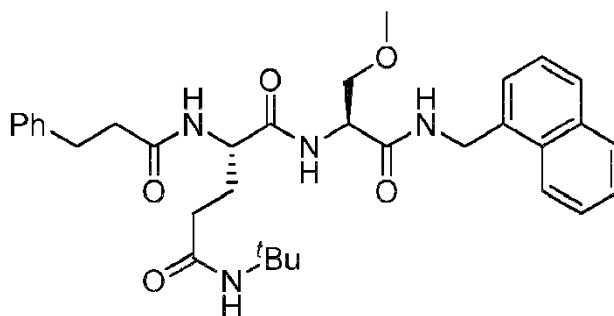
10 Ejemplo 112: Preparación de DPLG - 2239



Se sintetizó DPLG - 2239 siguiendo el procedimiento general para desbencilación de O de DPLG - 2234 (180 mg, 0.34 mmol). El producto se aisló como un sólido blanco (140 mg, 99 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 12.58 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 5H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 2.81 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.49 - 2.36 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.76 - 1.63 (m, 1H), 1.23 (s, 9H).

15

Ejemplo 113: Preparación de DPLG - 2243

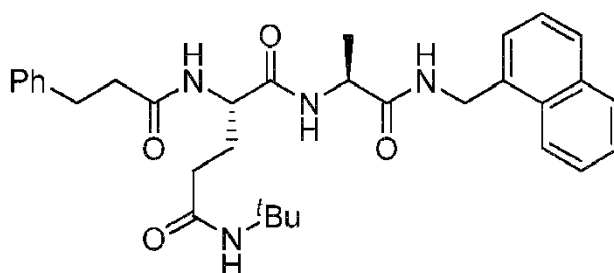


Se sintetizó DPLG - 2243 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de DPLG - 2239 (20.1 mg, 0.06 mmol) y sal de TFA H - Ser(OMe)-CH<sub>2</sub>-naft (22.3 mg, 0.06 mmol). El crudo se purificó por HPLC para dar el producto (18.8 mg, 54 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 8.55 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 3H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.83 (dd, *J* = 6.1, 3.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 3H), 4.75 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.51 (dt, *J* = 7.7, 5.6 Hz, 1H), 4.27 (td, *J* = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 9.7, 5.4 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.79 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 2.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.92 - 1.78 (m, 1H), 1.77 - 1.60 (m, 1H), 1.22 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 171.59, 171.54, 171.19, 169.39, 141.27, 134.15, 133.21, 130.74, 128.44, 128.25, 128.14, 127.44, 126.15, 125.83, 125.75, 125.36, 124.94, 123.37, 71.94, 58.24, 52.65, 52.28, 49.83, 40.30, 36.76, 32.64, 31.03, 28.50, 28.26.

20

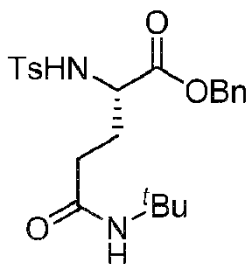
25

Ejemplo 114: Preparación de DPLG - 2255



Se sintetizó DPLG - 2255 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de DPLG - 2239 (18.4 mg, 0.055 mmol) y sal de TFA H - Ala - CH<sub>2</sub>-naft (17.1 mg, 0.05 mmol). El crudo se purificó por HPLC para dar el producto (20.2 mg, 74 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.45 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 3H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 4.76 (dd, *J* = 14.2, 4.6 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 14.2, 4.5 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 2.79 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 172.13, 171.56, 171.22, 171.16, 141.29, 134.36, 133.24, 130.78, 128.47, 128.24, 128.15, 127.48, 126.17, 125.82, 125.77, 125.38, 125.07, 123.37, 52.28, 49.83, 48.28, 40.18, 36.74, 32.64, 31.01, 28.50, 28.29, 18.24.

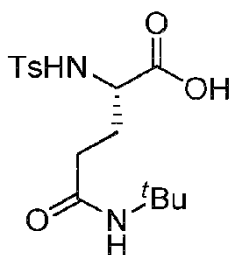
Ejemplo 115: Preparación de DPLG - 2238



Se disolvió TFA.H - Glu(CONH<sup>t</sup>Bu)-OH (203.0 mg, 0.5 mmol) en diclorometano (6 ml) y se añadió trietilamina (140 μl, 1.0 mmol). Después de agitar la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente, se añadió TsCl (143.0 mg, 0.75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El diclorometano se evaporó y el crudo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con agua, HCl 1 N seguido de salmuera. El producto se purificó por cromatografía en columna para dar el producto (177.0 mg, 79 %) como un sólido blanco.

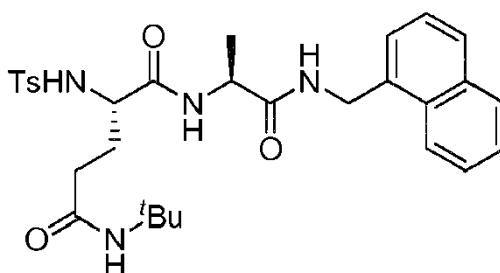
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroformo - *d*) δ 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 5.47 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.33 - 2.11 (m, 3H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

Ejemplo 116: Preparación de DPLG - 2254



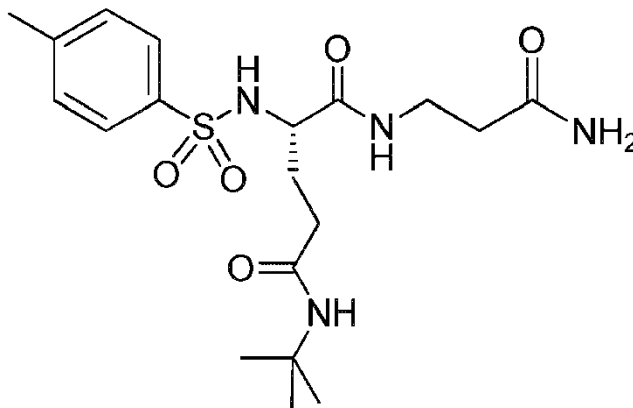
Se preparó DPLG - 2254 siguiendo el procedimiento general para la desbencilación de O del DPLG - 2238 (170 mg, 0.38 mmol). El producto (135 mg, cant.) se aisló como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroformo - *d*) δ 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.15 - 5.91 (m, 2H), 3.82 - 3.69 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.31 (s, 9H).

Ejemplo 117: Preparación de DPLG - 2256



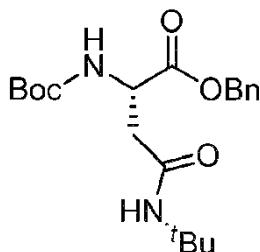
Se sintetizó DPLG - 2256 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de DPLG - 2254 (29.0 mg, 0.08 mmol) y sal de TFA H - Ala - CH<sub>2</sub>-naft (27.4 mg, 0.08 mmol). El crudo se purificó por HPLC para dar el producto (32.8 mg, 74 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.43 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.86 (bs, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.75 (dd, *J* = 15.4, 5.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 15.4, 5.6 Hz, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 171.85, 171.05, 169.95, 142.40, 137.98, 134.29, 130.77, 129.23, 128.46, 127.51, 126.66, 126.17, 125.78, 125.37, 125.11, 123.37, 55.78, 49.84, 48.11, 40.14, 32.34, 29.23, 28.46, 20.94, 18.15.

Ejemplo 118: Preparación de DPLG - 3010



Se sintetizó DPLG - 3010 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de DPLG - 2254 (42.8 mg, 0.12 mmol) con clorhidrato de 3 - aminopropanamida (22.4 mg, 0.18 mmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se evaporó y se purificó por HPLC para dar el producto (21.9 mg, 43 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 7.88 - 7.74 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.40 - 7.25 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 3.12 - 2.89 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.69 - 1.50 (m, 2H), 1.19 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 172.77, 171.16, 170.43, 142.78, 138.02, 129.51, 126.75, 56.32, 50.08, 35.21, 34.74, 32.31, 29.10, 28.62, 21.12.

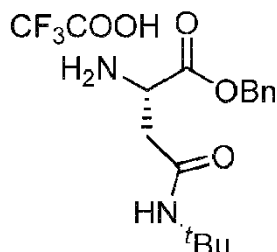
Ejemplo 119: Preparación de DPLG - 3023



Se sintetizó DPLG - 3023 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por EDC de Boc - Asp(OH)-OBn (5.01 g, 15.49 mmol) con tert-butilamina (2.44 ml, 23.24 mmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac., agua, HCl 1N, agua seguida de solución de salmuera saturada. La capa de acetato de etilo se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó para dar el producto (5.80 g, 99 %) como un sólido blanco. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroformo - *d*) δ 7.33 (s, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 2H),

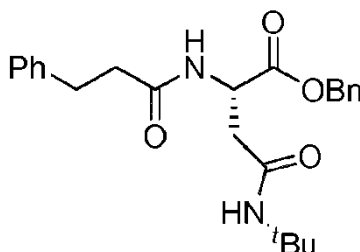
5.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.40 (bs, 1H), 5.21 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 2.79 (dd,  $J = 15.8, 5.0$  Hz, 1H), 2.62 (dd,  $J = 15.8, 4.2$  Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.29 (s, 9H).

Ejemplo 120: Preparación de DPLG - 3047



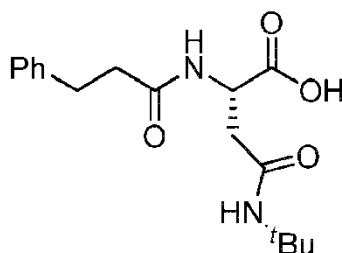
- 5 Se sintetizó DPLG - 3047 siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de DPLG - 21009 (3.84 g, 10.15 mmol). Después de completar la reacción (3 horas), se evaporaron el exceso de ácido trifluoroacético y diclorometano. El crudo se secó bajo alto vacío para dar una pasta incolora. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8.36 (bs, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 5H), 5.24 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 2.83 - 2.66 (m, 2H), 1.22 (s, 9H).

10 Ejemplo 121: Preparación de DPLG - 21012



- 15 Se sintetizó DPLG - 21012 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido 3-fenilpropanoico (1.68 g, 11.17 mmol) con DPLG - 21011 (3.98 g, 10.15 mmol). Una vez completada la reacción, se añadió agua. Se formó un precipitado blanco. El precipitado se filtró y se lavó con agua. El precipitado se secó al aire para dar el producto (3.92 g, 94 %) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, Cloroformo -  $d$ )  $\delta$  7.39 - 7.29 (m, 5H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 3H), 6.88 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.20 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 4.84 - 4.77 (m, 1H), 2.95 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 2.81 (dd,  $J = 15.7, 4.4$  Hz, 1H), 2.61 - 2.47 (m, 3H), 1.28 (s, 9H).

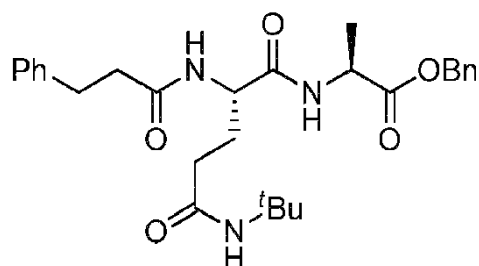
Ejemplo 122: Preparación de DPLG - 21013



- 20 Se sintetizó DPLG - 21013 siguiendo el procedimiento para desbenzilación de O de DPLG - 21012 (1.44 g, 3.50 mmol). El producto (1.11 g, 99 %) se aisló como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  12.54 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 3H), 1.22 (s, 9H).

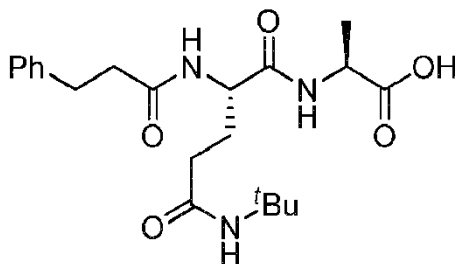
25 Ejemplo 123: Preparación de DPLG - 2294





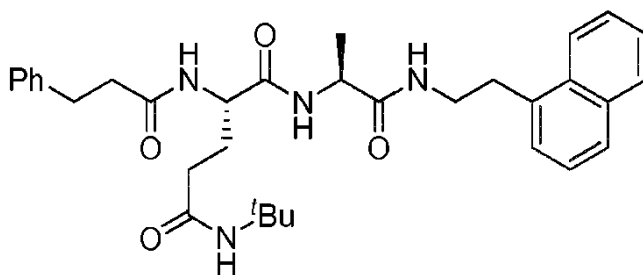
Se sintetizó DPLG - 2294 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de 3-fenilpropanoil - Glu(CONH<sup>t</sup>Bu)-OH (46.8 mg, 0.14 mmol) y sal de H - Ala - OBn HCl (33.0 mg, 0.154 mmol). Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con HCl 1 N seguido de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El acetato de etilo se evaporó, y el crudo se recrystalizó a partir de etanol - agua para dar el producto (37.3 mg, 54 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroformo - *d*) δ 7.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 5H), 7.29 - 7.23 (m, 3H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.19 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.59 - 4.49 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 2.95 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.57 - 2.46 (m, 2H), 2.26 - 2.19 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.36 (s, 9H).

Ejemplo 124: Preparación de DPLG - 2297



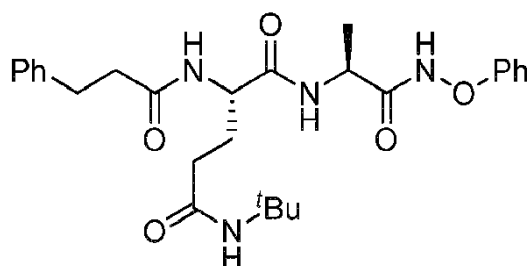
Se sintetizó DPLG - 2297 siguiendo el procedimiento general para la desbencilación de O de DPLG - 2294 (37.3 mg, 0.075 mmol). El producto (30.0 mg, cant.) se aisló como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 12.51 (bs, 1H), 8.10 (bs, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 2.80 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.45 - 2.41 (m, 2H), 2.02 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 1H), 1.30 - 1.16 (m, 12H).

Ejemplo 125: Preparación de DPLG - 3012



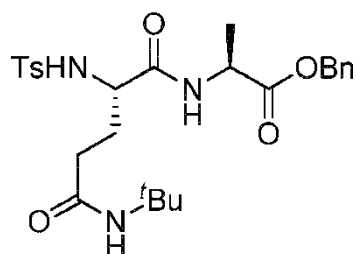
Se sintetizó DPLG - 3012 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de DPLG - 2297 (14.2 mg, 0.035 mmol) con clorhidrato de 2-(1-naftil)etilamina (8.0 mg, 0.0385 mmol). El crudo se purificó por HPLC para dar el producto (15.6 mg, 80 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.42 (dd, *J* = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 3.48 - 3.33 (m, 2H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 2.82 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 126: Preparación de DPLG - 3013



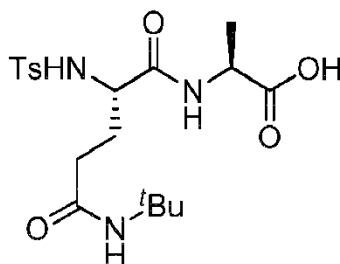
- 5 Se sintetizó DPLG - 3013 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de DPLG - 2297 (14.2 mg, 0.035 mmol) con clorhidrato de O-fenilhidroxilamina (5.6 mg, 0.0385 mmol). El crudo se purificó por HPLC para dar el producto (7.6 mg, 44 %) como un sólido blanco. Complejo RMN debido a la presencia de 71:29 rotámeros.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  11.97 (s, 0.71H), 11.86 (s, 0.29H), 8.37 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 0.29H), 8.28 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 0.71H), 8.10 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 0.29H), 8.03 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 0.71H), 7.40 - 7.11 (m, 8H), 7.07 - 6.94 (m, 3H), 4.34 - 4.19 (m, 2H), 2.80 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1.42H), 2.76 - 2.70 (m, 0.58H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.02 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 1H), 1.37 - 1.28 (m, 3H), 1.26 - 1.16 (m, 9H).

Ejemplo 127: Preparación de DPLG - 2293



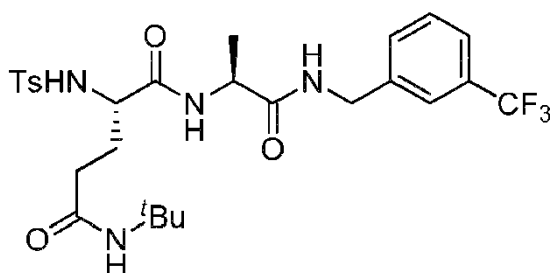
- 10  
15 Se sintetizó DPLG - 2293 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de Ts - Glu(CONHtBu)-OH (64.0 mg, 0.18 mmol) y sal de H - Ala - OBn HCl (43.0 mg, 0.20 mmol). Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción para dar un precipitado blanco. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el producto (76.0 mg, 82 %).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, Cloroformo - d)  $\delta$  7.70 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 5H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 6.70 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.17 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1H), 5.11 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.26 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 128: Preparación de DPLG - 2296



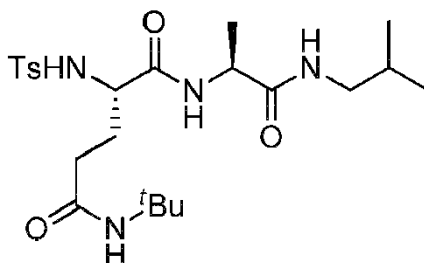
- 20 Se sintetizó DPLG - 2296 siguiendo el procedimiento general para la desbencilación de O de DPLG - 2293 (76.0 mg, 0.147 mmol). El producto (63.0 mg, cant.) se aisló como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  7.96 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.06 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

- 25 Ejemplo 129: Preparación de DPLG - 3014



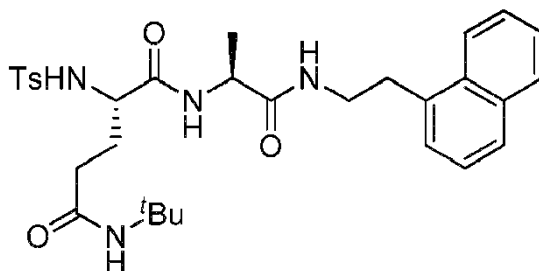
5 Se sintetizó DPLG - 3014 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de DPLG - 2296 (15.0 mg, 0.035 mmol) con 3-(trifluorometil)benclamina (5.5  $\mu$ l, 0.0385 mmol). El crudo se purificó por HPLC para dar el producto (13.5 mg, 66 %) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8.47 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 8.08 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.60 - 7.48 (m, 4H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 4.37 (dd,  $J$  = 15.7, 6.0 Hz, 1H), 4.32 (dd,  $J$  = 15.7, 6.0 Hz, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.19 (s, 9H), 1.07 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 130: Preparación de DPLG - 3015



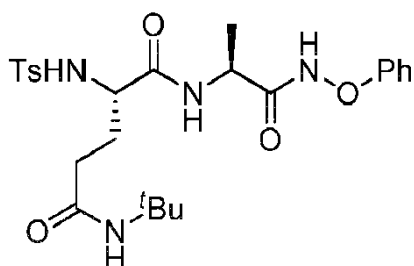
10 Se sintetizó DPLG - 3015 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de DPLG - 2296 (15.0 mg, 0.035 mmol) con isobutilamina (4  $\mu$ l, 0.0385 mmol). El crudo se purificó por HPLC para dar el producto (11.2 mg, 66%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  7.96 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.72 - 1.53 (m, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.03 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz, DMSO)  $\delta$  171.74, 171.03, 169.86, 142.44, 137.93, 129.26, 126.65, 55.80, 49.84, 48.01, 45.90, 32.26, 29.16, 28.46, 28.01, 20.96, 19.98, 18.31.

Ejemplo 131: Preparación de DPLG - 3016



20 Se sintetizó DPLG - 3016 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de DPLG - 2296 (15.0 mg, 0.035 mmol) con clorhidrato de 2-(1-naftil)etilamina (8.0 mg, 0.0385 mmol). El crudo se purificó por HPLC para dar el producto (16.0 mg, 78 %) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8.17 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.04 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.91 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.59 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 3H), 4.02 - 3.92 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.35 - 3.31 (m, 1H), 3.16 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 0.99 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz, DMSO)  $\delta$  171.82, 171.06, 169.85, 142.43, 137.95, 135.23, 133.43, 131.52, 129.26, 128.56, 126.80, 126.66, 126.03, 125.59, 125.55, 123.66, 55.81, 49.86, 47.99, 39.69, 32.34, 32.29, 29.17, 28.48, 20.95, 18.22.

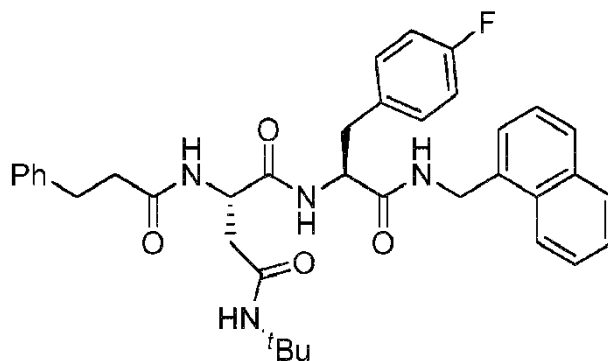
Ejemplo 132: Preparación de DPLG - 3017



Se sintetizó DPLG - 3017 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de DPLG - 2296 (15.0 mg, 0.035 mmol) con clorhidrato de O-fenilhidroxilamina (5.6 mg, 0.0385 mmol). El crudo se purificó por HPLC para dar el producto (12.0 mg, 66 %) como un sólido blanco. Complejo RMN debido a 86:14 rotámeros.

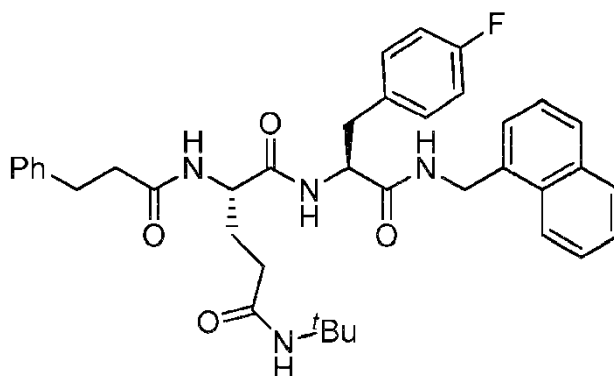
- 5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  11.95 (s, 0.86H), 11.92 (s, 0.14), 8.25 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 0.86H), 8.12 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 0.14H), 7.86 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.40 - 7.24 (m, 5H), 7.06 - 6.90 (m, 3H), 4.16 - 4.06 (m, 0.14H), 4.02 - 3.89 (m, 0.86H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 2.37 (s, 2.58H), 2.32 (s, 0.42H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.79 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 1H), 1.28 - 1.16 (m, 9H), 1.13 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz, DMSO)  $\delta$  170.97, 170.27, 169.42, 159.32, 142.39, 138.12, 129.40, 129.20, 126.66, 122.28, 112.66, 55.50, 49.83, 46.04, 32.30, 29.16, 28.45, 20.96, 17.37.
- 10

Ejemplo 133: Preparación de DPLG - 3066



- 15 Se preparó DPLG - 3066 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de 3-fenilpropanoil - Asp(CONHtBu)-OH (16.0 mg, 0.05 mmol) y sal TFA H - 4F-Phe-CH<sub>2</sub>-naft (21.8 mg, 0.05 mmol). La mezcla se purificó por HPLC para dar el producto (26.0 mg, 83 %) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8.62 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 1H), 8.01 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 5H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 4.80 (dd,  $J$  = 15.4, 6.0 Hz, 1H), 4.69 (dd,  $J$  = 15.4, 5.6 Hz, 1H), 4.57 - 4.50 (m, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 3.10 (dd,  $J$  = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 2.82 (dd,  $J$  = 13.8, 9.6 Hz, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 2.52 - 2.48 (m, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 2.29 (dd,  $J$  = 15.0, 6.6 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz, DMSO)  $\delta$  171.14, 170.98, 170.50, 169.13, 160.88 (d,  $J$  = 241.8 Hz), 141.26, 134.21, 134.03, 133.20, 130.92 (d,  $J$  = 8.0 Hz), 130.77, 128.46, 128.28, 128.08, 127.41, 126.15, 125.84, 125.71, 125.31, 125.17, 123.35, 114.66 (d,  $J$  = 21.6 Hz), 54.30, 50.09, 49.67, 40.22, 38.23, 36.76, 36.18, 31.07, 28.37.
- 20

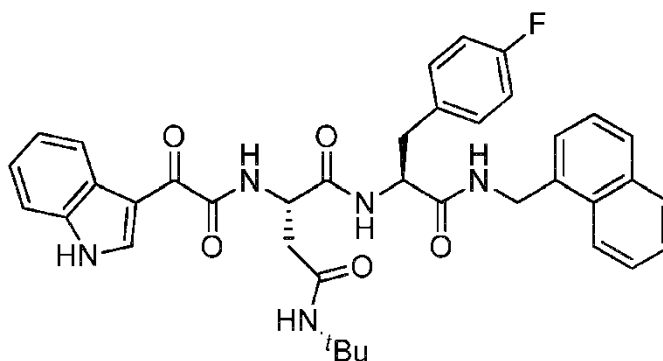
Ejemplo 134: Preparación de DPLG - 3083



25

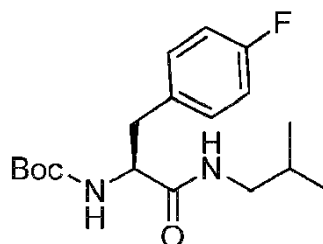
Se preparó DPLG - 3083 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de 3-fenilpropanoil - Glu(CONHtBu)-OH (23.4 mg, 0.07 mmol) y sal TFA H - 4F-Phe-CH<sub>2</sub>-naft (36.7 mg, 0.084 mmol). La mezcla se purificó por HPLC para dar el producto (32.6 mg, 73 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 8.54 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.12 (m, 7H), 7.05 - 6.96 (m, 2H), 4.73 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 1H), 3.00 (dd, *J* = 13.7, 5.5 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 13.7, 9.0 Hz, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.48 - 2.33 (m, 2H), 1.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 1H), 1.71 - 1.58 (m, 1H), 1.23 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 171.56, 171.35, 171.18, 170.64, 160.94 (d, *J* = 241.4 Hz), 141.27, 134.14, 133.72, 133.23, 130.98 (d, *J* = 7.6 Hz), 130.79, 128.46, 128.25, 128.13, 127.51, 126.19, 125.82, 125.76, 125.33, 125.20, 123.40, 114.70 (d, *J* = 21.2 Hz), 53.99, 52.39, 49.84, 40.23, 36.76, 32.64, 31.01, 28.51, 28.28.

Ejemplo 135: Preparación de DPLG - 3084



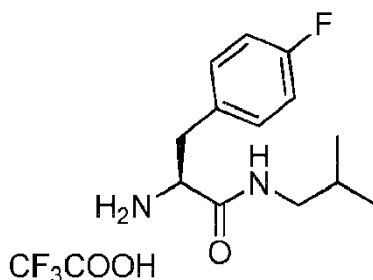
Se preparó DPLG - 3084 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de Ind - oxal - Asp(CONHtBu)-OH (18 mg, 0.05 mmol) y sal TFA H - 4F-Phe-CH<sub>2</sub>-naft (24 mg, 0.055 mmol). La mezcla se purificó por HPLC para dar el producto (18.0 mg, 55 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 12.27 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.61 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 2H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 4H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 4.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.70 - 4.62 (m, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 3.04 (dd, *J* = 13.7, 5.1 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 13.7, 9.1 Hz, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 1.17 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 181.01, 170.44, 170.17, 168.91, 162.72, 160.91 (d, *J* = 241.6 Hz), 138.59, 136.25, 134.15, 133.76, 133.22, 130.99 (d, *J* = 8.5 Hz), 130.80, 128.47, 127.52, 126.20, 125.77, 125.33, 123.52, 123.40, 122.65, 121.29, 114.70 (d, *J* = 20.3 Hz), 112.60, 112.11, 54.33, 50.15, 50.09, 40.27, 38.00, 36.59, 28.37.

Ejemplo 136: Preparación de DPLG - 3040



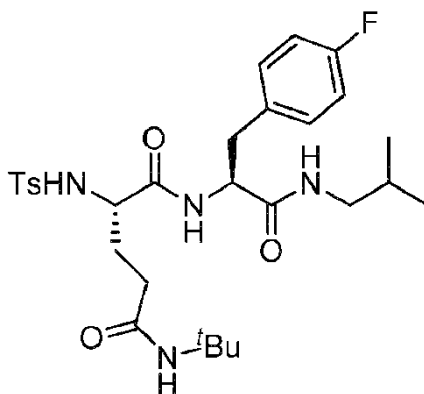
Se sintetizó DPLG - 3040 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de Boc - 4F-Phe-OH (283 mg, 1.0 mmol) con iso - butilamina (100 μl, 1.0 mmol). Una vez completada la reacción, se añadió agua para precipitar el producto. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el producto (230 mg, 68 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroformo - d) δ 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 3.08 - 2.92 (m, 4H), 1.69 - 1.58 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.86 - 0.74 (m, 6H). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 7.83 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.10 (td, *J* = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 2.95 - 2.78 (m, 3H), 2.72 (dd, *J* = 13.7, 9.9 Hz, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.30 (s, 8H), 1.24 (s, 1H), 0.82 - 0.76 (m, 6H).

Ejemplo 137: Preparación de DPLG - 3043



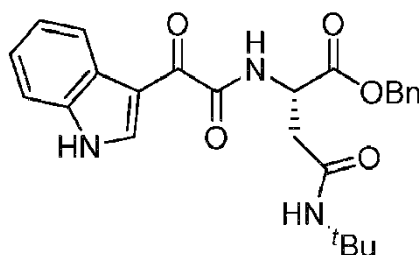
Se sintetizó DPLG - 3043 siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de Boc - 4F-Phe-Ibu (220 mg, 0.65 mmol). El producto bruto (230 mg, cant.) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroformo - *d*) δ 7.61 (s, 3H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 7.07 - 6.95 (m, 2H), 6.73 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 3.18 (dd, *J* = 13.9, 6.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 13.9, 8.7 Hz, 1H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 1.64 - 1.49 (m, 1H), 0.76 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.73 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Ejemplo 138: Preparación de DPLG - 3046



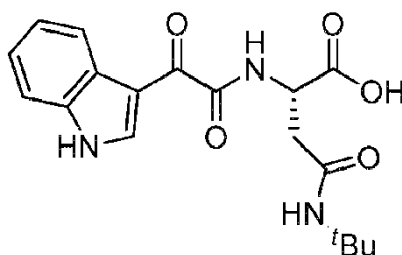
Se sintetizó DPLG - 3046 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de Ts - Glu(CO<sup>H</sup>tBu)-OH (35.6 mg, 0.1 mmol) con sal TFA H - 4F-Phe-Ibu (38.8 mg, 0.11 mmol). La mezcla se purificó por HPLC para dar el producto (27.4 mg) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 4.33 - 4.21 (m, 1H), 3.60 (td, *J* = 8.1, 5.5 Hz, 1H), 2.89 (dt, *J* = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 2.85 - 2.71 (m, 2H), 2.63 (dd, *J* = 13.6, 8.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.00 - 1.80 (m, 2H), 1.67 - 1.46 (m, 3H), 1.21 (s, 9H), 0.81 - 0.68 (m, 6H).

Ejemplo 139: Preparación de DPLG - 3049



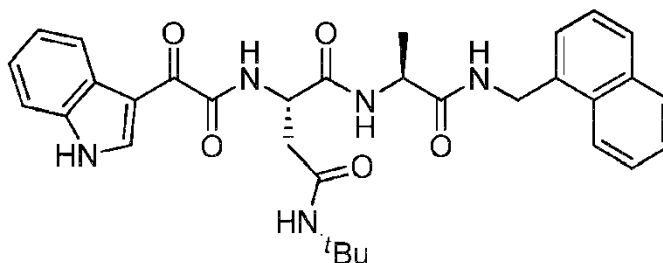
Se sintetizó DPLG - 3049 siguiendo el protocolo general para el acoplamiento mediado por HATU de ácido Indol - 3 - glicólico (189 mg, 1.0 mmol) y sal de TFA H - Asp(CONHtBu)-OBn (432 mg, 1.1 mmol). Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción. Apareció un precipitado blanco que se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el producto (270 mg, 60 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroformo - *d*) δ 10.14 (s, 1H), 9.13 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 8.42 - 8.34 (m, 2H), 7.47 (dd, *J* = 6.6, 2.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 7H), 5.54 (s, 1H), 5.23 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.19 - 5.12 (m, 1H), 5.11 - 5.03 (m, 1H), 2.80 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 15.2, 5.3 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.61, 170.76, 168.78, 162.60, 139.33, 136.24, 135.30, 128.72, 128.56, 128.41, 126.86, 124.09, 123.31, 122.44, 113.14, 112.12, 67.73, 51.99, 49.58, 39.23, 28.78.

Ejemplo 140: Preparación de DPLG - 3052



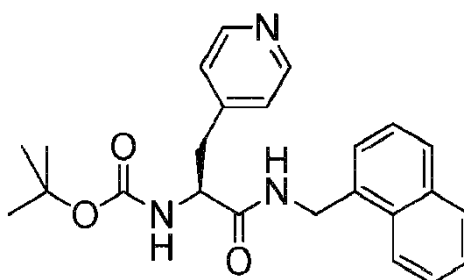
5 Se preparó DPLG - 3052 siguiendo el procedimiento general para desbencilación de O de Ind - oxal - Asp(CONHtBu)-OBn (265 mg, 0.59 mmol). El crudo se purificó por HPLC para dar el producto (112 mg, 53 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 12.81 (s, 1H), 12.27 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 8.82 - 8.75 (m, 2H), 8.26 - 8.20 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 4.69 - 4.60 (m, 1H), 2.67 (dd, *J* = 15.1, 7.2 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 15.1, 5.0 Hz, 1H), 1.22 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 181.25, 172.26, 168.78, 162.78, 138.64, 136.25, 126.14, 123.53, 122.66, 121.28, 112.60, 112.11, 50.16, 48.97, 37.16, 28.44.

Ejemplo 141: Preparación de DPLG - 3053



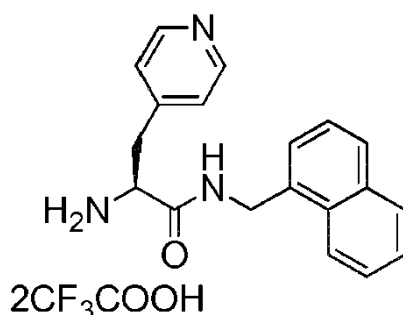
10 Se preparó DPLG - 3053 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de Ind - oxal - Asp(CONHtBu)-OH (7.2 mg, 0.02 mmol) y sal de TFA H - Ala - CH<sub>2</sub>-naft (7.5 mg, 0.022 mmol). La mezcla se purificó por HPLC para dar el producto (6.4 mg, 56 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 12.26 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.52 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.30 - 8.21 (m, 2H), 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 3H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 4.75 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.70 - 4.60 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.17 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 181.15, 171.92, 170.01, 168.98, 162.84, 138.58, 136.24, 134.38, 133.22, 130.78, 128.47, 127.46, 126.15, 125.74, 125.38, 125.14, 123.51, 123.35, 122.64, 121.28, 112.59, 112.12, 50.18, 50.07, 48.68, 40.20, 40.02, 39.85, 39.69, 39.52, 39.35, 39.19, 39.02, 38.10, 28.36, 18.07.

Ejemplo 142: Preparación de DPLG - 21001



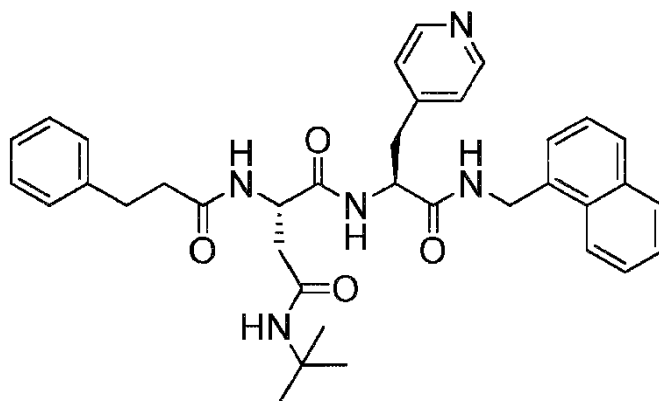
20 Se sintetizó DPLG - 21001 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de Boc - β - (4 - piridil)-L - alanina (55.48 mg, 0.2 mmol) y 1-naftilmetilamina (32 ml, 0.22 mmol). Una vez completada la reacción, se añadió agua. Se formó un precipitado blanco. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se evaporó y se secó para dar una pasta incolora. El crudo se purificó por HPLC para dar un producto puro como un sólido blanco (57 mg, 70 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.51 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.49 - 8.37 (m, 2H), 8.10 - 8.01 (m, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.22 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.83 - 4.67 (m, 2H), 4.35 - 4.13 (m, 1H), 2.98 (dd, *J* = 13.6, 4.7 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 13.6, 10.3 Hz, 1H), 1.30 & 1.16 (s, rotámeros, 9H).

30 Ejemplo 143: Preparación de DPLG - 21023



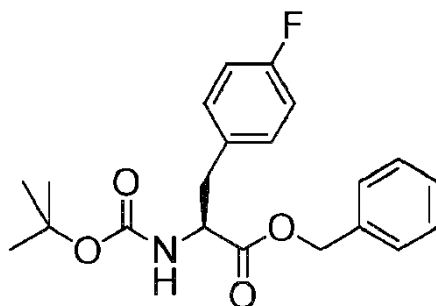
Se sintetizó DPLG - 21023 siguiendo el procedimiento para la desprotección de Boc de DPLG - 21001 (50 mg, 0.123 mmol). Una vez completada la reacción, se evaporaron el exceso de ácido trifluoroacético y diclorometano. El crudo se secó bajo alto vacío para dar una pasta incolora. La pasta se trituró con éter dietílico para dar un sólido blanco. El éter dietílico se decantó y el sólido blanco se secó bajo vacío para dar el producto (65 mg, 99 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 9.01 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.74 - 8.58 (m, 2H), 8.43 (s, 3H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 4H), 7.45 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 15.0, 5.6 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 15.0, 5.3 Hz, 1H), 4.33 - 4.05 (m, 1H), 3.24 (dd, *J* = 13.7, 6.6 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 13.7, 7.6 Hz, 1H).

10 Ejemplo 144: Preparación de DPLG - 21033



Se sintetizó DPLG - 21033 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de DPLG - 21013 (12.8 mg, 0.04 mmol) y DPLG - 21023 (25.6 mg, 0.048 mmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó por HPLC para dar el producto (20.1 mg, 83 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 8.66 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.47 - 8.36 (m, 2H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.29 - 7.14 (m, 7H), 4.82 (dd, *J* = 15.4, 6.0 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 15.4, 5.6 Hz, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 2H), 3.18 (dd, *J* = 14.0, 4.3 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 14.0, 10.1 Hz, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 2H), 2.52 - 2.48 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 3H), 1.14 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, DMSO) δ 171.19, 171.12, 170.26, 169.18, 148.96, 147.25, 141.26, 134.17, 133.22, 130.78, 128.49, 128.29, 128.11, 127.46, 126.20, 125.85, 125.75, 125.35, 125.19, 124.66, 123.34, 53.21, 50.11, 49.71, 40.31, 38.15, 36.76, 36.18, 31.05, 28.37.

Ejemplo 145: Preparación de DPLG - 21035

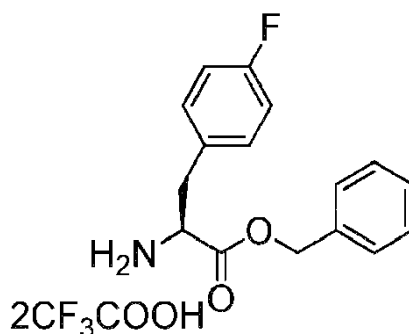


Se disolvieron Boc - 4F-Phe-OH (849.87 mg, 3.00 mmol) y clorhidrato de 1 - etil - 3-(3 - dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (690.12 mg, 3.60 mmol) en diclorometano (15.00 ml) bajo atmósfera de argón. Se añadió alcohol bencílico (389.30 mg, 3.60 mmol) a la mezcla a 23 °C. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió trietilamina (0.5 ml, 3.60 mmol).



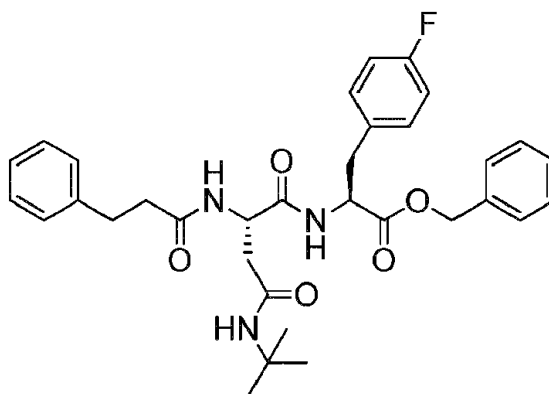
La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente (23 °C) lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El diclorometano se evaporó y el sólido bruto se extrajo usando acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac., HCl 1 N, agua seguido de solución de salmuera saturada. La capa de acetato de etilo se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó para dar el producto crudo. El crudo se purificó mediante combinado instantáneo para dar un producto puro (909 mg, 81 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroformo - *d*) δ 7.39 - 7.33 (m, 3H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 5.18 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.64 - 4.56 (m, 1H), 3.08 (dd, *J* = 14.0, 6.0 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 14.0, 5.9 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H).

Ejemplo 146: Preparación de DPLG - 21037



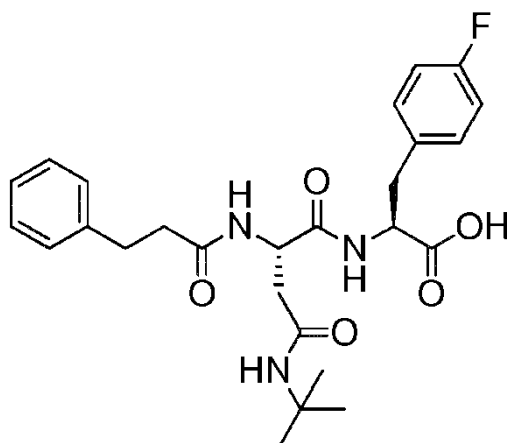
Se sintetizó DPLG - 21037 siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de DPLG - 21035 (485.5 mg, 1.3 mmol). Una vez completada la reacción, se evaporaron el exceso de ácido trifluoroacético y diclorometano. El crudo se secó bajo vacío para dar una pasta incolora. El crudo se disolvió en éter dietílico para dar una solución transparente. La solución se mantuvo a - 20 °C durante la noche para cristalizar el producto. El producto se filtró y se secó (rendimiento 467 mg, 93 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.66 - 8.36 (m, 3H), 7.40 - 7.34 (m, 3H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 5.19 - 5.13 (m, 2H), 4.40 - 4.34 (m, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 3.07 (dd, *J* = 14.1, 7.5 Hz, 1H).

Ejemplo 147: Preparación de DPLG - 21040



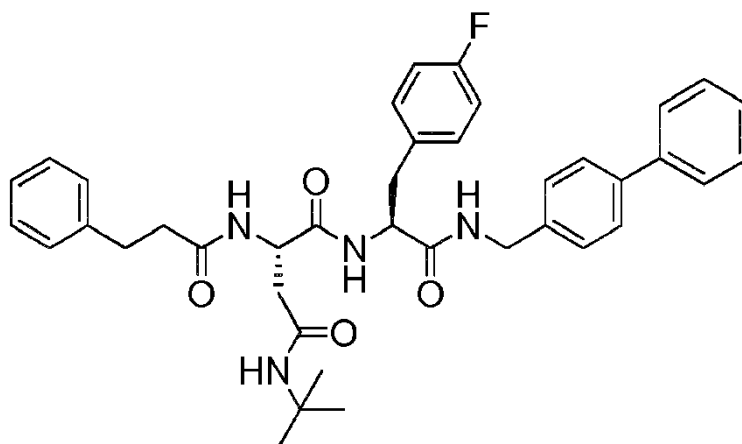
Se sintetizó DPLG - 21040 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de DPLG - 21013 (193 mg, 0.06 mmol) con DPLG - 21037 (233 mg, 0.06 mmol). Una vez completada la reacción, se añadió agua. Se formó un precipitado blanco. El precipitado se filtró y se secó al aire para dar el producto (310 mg, 89 %) como un sólido blanco. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ 8.27 - 8.22 (m, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.39 - 7.14 (m, 13H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 5.11 - 5.04 (m, 2H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 3.06 - 2.91 (m, 2H), 2.78 - 2.75 (m, 2H), 2.41 - 2.33 (m, 3H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 1.21 (s, 9H).

Ejemplo 148: Preparación de DPLG - 21042



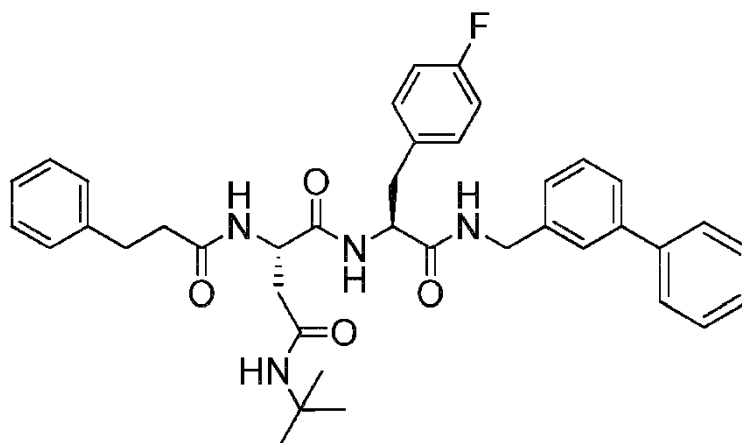
5 Se sintetizó DPLG - 21042 siguiendo el procedimiento general para la desbencilación de O de DPLG - 21040 (300 mg, 0.52 mmol). El producto (248 mg, 98 %) se aisló como un sólido blanquecino.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  12.93 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 7H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.80 - 2.74 (m, 2H), 2.45 - 2.14 (m, 4H), 1.21 (s, 9H).

Ejemplo 149: Preparación de DPLG - 21049



10 Se sintetizó DPLG - 21049 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de DPLG - 21042 (19.4 mg, 0.04 mmol) con 4-fenilbencilamina (8.1 mg, 0.044 mmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó por HPLC para dar un producto puro (14.0 mg, 54 %) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8.64 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 6H), 7.21 - 7.13 (m, 3H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 4.58 - 4.23 (m, 4H), 3.14 (dd,  $J = 13.9, 4.6$  Hz, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.53 - 2.50 (m, 1H), 2.43 - 2.25 (m, 3H), 1.19 (s, 9H).

15 Ejemplo 150: Preparación de DPLG - 21050



Se sintetizó DPLG - 21050 siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU de DPLG - 21042 (19.4 mg, 0.04 mmol) con 3-fenilbencilamina (8.1 mg, 0.044 mmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó por HPLC para dar un producto puro (13.2 mg, 51 %) como un sólido blanco.

- 5  $^1\text{H}$  RMN (599 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8.66 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 8.21 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.44 (m, 5H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.30 - 7.12 (m, 7H), 7.06 - 6.96 (m, 2H), 4.57 - 4.29 (m, 4H), 3.14 (dd,  $J$  = 13.9, 4.5 Hz, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.80 - 2.69 (m, 2H), 2.54 - 2.50 (m, 1H), 2.42 - 2.26 (m, 3H), 1.17 (s, 9H).

Ejemplo 151: Estudios inhibitorios de proteasoma de diversos dipéptidos cubiertos en N,C. Medición de  $\text{IC}_{50}$ s.

- 10 Todos los ensayos inhibitorios para dipéptidos cubiertos en N,C se realizaron en una placa negra de fondo sólido de 96 pozos. En general, las placas compuestas se prepararon a partir de 10 mM en dilución en serie 3x a 15  $\mu\text{M}$ . Se transfirió 1  $\mu\text{l}$  de solución madre de DMSO a una placa negra de 96 pozos y se agregaron 100  $\mu\text{l}$  de la mezcla de reacción 15  $\mu\text{M}$  de N-acetil - Alanina - Asparagina-triptófano - 7-amino-4-metilcourmarina (Ac - ANW - AMC) o 25  $\mu\text{M}$  succinil - Leucina - Leucina - Valina - Tirosina - 7-amino-4-metilcourmarina (succ - LLVY - AMC), hu i - 20S subunidad  $\beta 5i$  0.4 nM o hu c - 20S subunidad  $\beta 5c$  0.2 nM, SDS al 0.02 %, BSA al 1%, EDTA 0,5 mM en regulador HEPES 20 mM a pH 7,5. Las placas se centrifugaron a 1.000 rpm durante 1 minuto, y las unidades de fluorescencia de cada pozo se registraron a  $\lambda_{\text{exc}}$  = 360 nm,  $\lambda_{\text{em}}$  = 460 nm durante 2 horas. Las pendientes del intervalo lineal inicial del curso de tiempo se usaron para calcular la velocidad, y las actividades relativas se normalizaron a las velocidades del control DMSO. Los datos se ajustaron a la ecuación dosis - respuesta con restricción de 0 % de actividad y 100 % de actividad en PRISM para evitar el posible error de cálculo de las  $\text{IC}_{50}$ s cuando no se logró la inhibición completa. Para los compuestos con  $\text{IC}_{50}$ s inferiores a 5 nM, se usaron diluciones adicionales. Para la inhibición de beta 2c, beta 2i (N-acetil - Leucina - Leucina - Arginina - 7-amino-4-metilcourmarina [Ac - LLR - AMC], beta 1c (N-acetil - Leucina - Leucina - glutamato - 7-amino-4-metilcourmarina [Ac - LLE - AMC]) y beta1i (N-acetil - Prolina - Alanina - Leucina - 7-amino-4-metilcourmarina [Ac - PAL - AMC]), solo se probó una concentración de compuestos a 100  $\mu\text{M}$ .

- 25 Ejemplo 152: Estudios inhibitorios de proteasoma de diversos dipéptidos cubiertos en N,C. Estudios de relación estructura - actividad (SAR).

- Los compuestos se incubaron en una serie de diluciones de 11 puntos con la línea celular de linfoma de Karpas, que expresa i - 20S constitutivamente (Blackburn et al., "Characterization of a New Series of Non-Covalent Proteasome Inhibitors with Exquisite Potency and Selectivity for the 20S Beta5 - Subunit," Biochem. J. 430:461 - 476 (2010)), durante 4 horas, y las  $\text{IC}_{50}$  de los inhibidores se determinaron usando un ensayo de Proteasoma - Glo™ con base en células (Promega, Cat. No. G8660) para medir la actividad del proteasoma dentro de las células después de la eliminación del compuesto del medio (Tabla 4 y Figura 5B).

Ejemplo 153: DPLG - 3 induce autofagia

- 35 Las células RAW264 GFP - LC3 se incubaron con el control vehículo DMSO, DPLG - 3 (10 nM) o el congénere inactivo DPLG - 2032 (1  $\mu\text{M}$ ) a 37 °C durante la noche. Antes de la fijación con paraformaldehído al 4%, las células se trataron con bafilomicina A (20 nM), un inhibidor de la fase tardía de la autofagia, durante 4 horas. Las imágenes fluorescentes tomadas de estos diferentes tratamientos de muestra (Figuras 7A - C) indicaron que el DPLG - 3 induce autofagia.

- 40 La autofagia es un proceso altamente conservado en las células eucariotas que degrada una gran proporción de proteínas y organelos citosólicos. Implica la formación de complejos de doble membrana que se fusionan con los lisosomas para formar autolisosomas, donde las proteínas u organelos tragados son degradados por las proteasas lisosomales (Fleming et al., "Chemical Modulators of Autophagy as Biological Probes and Potential Therapeutics," Nature Chemical Biology 7:9 - 17 (2011)). Los factores estresantes como el ayuno de nutrientes, hipoxia, agregados de proteínas, el estrés del ER, patógenos y daño al ADN inducen la autofagia (Kroemer et al., "Autophagy and the Integrated Stress Response," Mol. Cell 40:280 - 293 (2010)).

La autofagia desempeña papeles críticos en muchos procesos fisiológicos y patofisiológicos. Se ha demostrado que la inducción farmacológica de la autofagia en ratones con rapamicina aumenta la vida útil de los ratones (Harrison et al., "Rapamycin Fel Latee in Life Extends Lifespan in Genetically Heterogeneous Mice," *Nature* 460:392 - 395 (2009)). También se ha demostrado que la autofagia protege contra enfermedades infecciosas, como infecciones causadas por las bacterias *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella enterica*, *Shigella flexneri*, *Listeria monocytogenes*, etc. y parásitos como *Toxoplasma gondii*, o por ciertos virus (Levine et al., "Autophagy in Immunity and Inflammation," *Nature* 469:323 - 335 (2011)). La autofagia también protege contra la neurodegeneración, ya que es la ruta principal de eliminación de proteínas propensas a la agregación y proteínas desplegadas que no están poliubiquitinadas (Rubinsztein, D., "The Roles of Intracellular Protein-Degradation Pathways in Neurodegeneration," *Nature* 443:780 - 786 (2006)). Por lo tanto, se considera que la sobreexpresión de la autofagia tiene un valor terapéutico potencial en una variedad de enfermedades.

Ejemplo 154: Colitis inducida por TNBS mitigada con DPLG - 3 en ratones

La colitis inducida por ácido trinitrobenzenosulfónico (TNBS) presenta una respuesta Th1 - Th17 elevada (aumento de IL - 12 e IL - 17) a medida que la enfermedad se vuelve crónica, de manera similar a la enfermedad de Crohn humana (CD). En este modelo, la administración de un anticuerpo monoclonal neutralizante contra la subunidad p40 compartida por IL - 12/IL - 23 rescató completamente a los ratones de la pérdida de peso corporal asociada a la enfermedad. Esto es consistente con el grado de neutralización sistémica de la citoquina, como es medido por los niveles séricos de IL - 12/IL - 23 p40 inducidos en ratones tratados con TNBS (no mostrado). Además, el tratamiento con DPLG - 3 de ratones inyectados con TNBS a través de inyección I.P. en el día - 1, 1 y 3 en relación con el momento de la exposición a TNBS inhibió fuertemente la pérdida de peso inducida por colitis (Figura 4D) de una manera dependiente de la dosis (3 mg/kg, 6 mg/kg y 12 mg/kg). El DPLG - 3 no causó efectos adversos detectables.

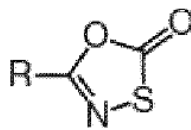
Ejemplo 155: DPLG - 3 restringe fuertemente el crecimiento de tumor mamario establecido in vivo

4T1 es una línea celular tumoral aislada de un solo tumor mamario que surge espontáneamente de un ratón BALB/BfC3H (positivo a virus de tumor mamario de ratón) (Miller et al., "Characterization of Metastatic Heterogeneity among Subpopulations of a Single Mouse Mammary Tumor: Heterogeneity in Phenotypic Stability," *Invasion Metastasis* 33:22 (1983)). Es un sistema modelo excelente para la investigación del cáncer de mama, porque su desarrollo tumoral está bien caracterizado tanto oncológica como inmunológicamente. El tumor mamario 4T1, que es triple negativo (TN) para la expresión del receptor de estrógeno alfa, receptor de progesterona y Her2, imita estrechamente el cáncer de mama humano en su sitio anatómico, inmunogenicidad, características de crecimiento y propiedades metastásicas (Pulaski et al., "Reduction of Established Spontaneous Mammary Carcinoma Metastases Following Immunotherapy with Major Histocompatibility Complex Class II and B7.1 Cell - Based Tumor Vaccines," *Cancer Res* 58:1486 (1998)). El crecimiento tumoral y la diseminación metastásica de las células 4T1 se asemeja mucho al cáncer de mama en estadio IV (Mi et al., "Differential Osteopontin Expression in Phenotypically Distinct Subclones of Murine Breast Cancer Cells Mediates Metastatic Behavior," *J. Biol. Chem.* 279:46659 - 46667 (2004)).

En este experimento, se inyectaron células de carcinoma mamario 4T1 ( $1 \times 10^5$ ) por vía subcutánea en el área de la glándula mamaria abdominal de los ratones receptores en 0,1 ml de una suspensión de células individuales en PBS el día 0 como se describió anteriormente (Zhang et al., "A Novel Role of Hematopoietic CCL5 in Promoting Triple-negative Mammary Tumor Progression by Regulating Generation of Myeloid - Derived Suppressor Cells," *Cell Res.* 23(3):394 - 408 (2013)). Los tumores primarios se midieron por sus áreas de superficie cada dos días. El día 10, se inyectó i.p. DPLG - 3 en 30 ml de DMSO o DMSO solo en ratones diariamente a 6 mg/kg. El día 20, se sacrificaron los ratones y se extirparon los tumores, medidos en volumen (ml) o en peso (mg). Los resultados, mostrados en las Figuras 8A - B (4 ratones por grupo), demuestran la eficacia de DPLG - 3 en la reducción del tamaño y peso de este tumor. La diferencia entre el grupo control y el grupo de tratamiento DPLG - 3 es altamente significativa (\*,  $p < 0.05$  por la prueba t de Student). Este estudio indica que estos inhibidores probablemente serán útiles para reducir los cánceres inducidos por inflamación.

Ejemplo 156: Discusión de los ejemplos 1 - 155

Al comparar proteasomas entre especies, se encontraron ciertas similitudes entre el proteasoma *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) y el hu i - 20S. Ambos prefirieron ciertos aminoácidos aromáticos P1 en sustratos de N-acetil-tripéptido - AMC y pequeños aminoácidos hidrófobos en P3 (Blackburn et al., "Characterization of a New Series of Non-Covalent Proteasome Inhibitors with Exquisite Potency and Selectivity for the 20S Beta5 - Subunit," *Biochem. J.* 430:461 - 476 (2010); Lin et al., "Distinct Specificities of *Mycobacterium tuberculosis* and Mammalian Proteasomes for N-acetyl Tripeptide Substrates," *J. Biol. Chem.* 283:34423 - 34431 (2008); Fan et al., "Oxathiazolones Selectively Inhibit the Human Immunoproteasome over the Constitutive Proteasome," *ACS Med Chem Lett.* 5(4):405 - 10 (2014)). Los datos se muestran en las Figuras 1A - B. Además, el proteasoma Mtb y hu  $\beta 5i$  comparten un bolsillo espacioso S1 que es más grande que el de los proteasomas constitutivos (Lin et al., "N,C - Capped Dipeptides with Selectivity for *Mycobacterial* Proteasome Over Human Proteasomes: Role of S3 and S1 Binding Pockets," *J. Am. Chem. Soc.* 135:9968 - 9971 (2013)). Una pantalla de alto rendimiento contra el proteasoma de Mtb condujo al descubrimiento de una nueva clase de 1,3,4 - oxatiazol-2-onas (Tabla 1) que inhibe el proteasoma de Mtb selectivamente sobre hu c - 20S (Lin et al., "Inhibitors Selective for *Mycobacterial* Versus Human Proteasomes," *Nature* 461:621 - 626 (2009)).



## 1,3,4-oxatiazol-2-onas

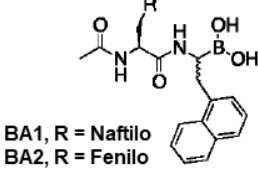
Tabla 1. Parámetros cinéticos de oxatiazolonas seleccionadas frente a i - 20S β5i y hu c - 20S β5c.

ID		Hu20S β5i			Hu20S β5c*	
		R	$k_{inact}$ $10^3(s^{-1})$ ×	$K_i(\mu M)$	$k_{inact}/K_i(M^{-1}s^{-1})$	$k_{inact}/K_i(M^{-1}s^{-1})$
HT1043		0.25	2.0	128.9	0.2	645
HT1171		0.77	0.76	1012.2	10.1	100
HT2004		1.54	1.4	1093	0.23	4750

\* Las gráficas de  $k_{obs}$  vs [I] para hu c - 20S fueron lineales.  $K_{inact}$  individual y  $K_i$  no se pueden derivar; en cambio, los valores de  $k_{inact}/K_i$  se derivaron de las pendientes de las gráficas.

5 Las oxatiazolonas inhiben el proteasoma de Mtb a través de un mecanismo competitivo e irreversible que da como resultado la ciclocarbonilación de los β - OH y α-nH<sub>2</sub> del sitio activo Thr<sup>1N</sup> del proteasoma de Mtb. Esto se acompaña de un marcado cambio conformacional en el bucle alrededor del sitio activo que estaba implicado en favorecer la inhibición del sustrato suicida frente a la hidrólisis del intermedio de reacción. De los 6 pares de aminoácidos que son críticos para la selectividad de especies, solo dos pares se conservan en β2c humano, un par en hu β1c, β1i y β2i, y ninguno en hu β5c o β5i. Por lo tanto, se predijo que las oxatiazolonas activas contra el proteasoma Mtb podrían inhibir hu β5i. De hecho, algunos exhibieron una selectividad extremadamente alta para hu β5i sobre hu β5c. La Tabla 1 muestra 3 de tales compuestos probados; ver (Fan et al., "Oxathiazolones Selectively Inhibit the Human Immunoproteasome over the Constitutive Proteasome," ACS Med. Chem. Lett. 5(4):405 - 410 (2014)). Sin embargo, la vida media de las oxatiazolonas varía de 7 minutos a 3 horas en medio de cultivo e incluso menos en plasma, un inconveniente para el desarrollo de fármacos. La evidencia adicional de similitud estructural entre el Mtb20S y el hu i - 20S β5i proviene de una serie de boronatos de dipéptidos con P1 naftilAlaB (OH)<sub>2</sub> (Tabla 2), que fueron diseñados y sintetizados para inhibir selectivamente Mtb20S sobre hu c - 20S β5c. Aunque hubo poca selectividad entre Mtb20s y hu c - 20S β5c, estos boronatos de dipéptidos inhibieron hu i - 2S β5i sobre hu c - 20S β5c con un índice de selectividad (SI) de hasta 17 veces.

Tabla 2. Parámetros cinéticos de los boronatos de dipéptidos seleccionados frente a hu i - 20S β5i y c - 20S β5c.

Tabla 2. Parámetros cinéticos de boronatos de dipéptidos seleccionados frente a hu i - 20S β5i y c - 20S β5c					
 BA1, R = Naftilo BA2, R = Fenilo	IC50 (μM)				
		Mtb20S	i - 20S β5i	c - 20S β5i	Proporción
	BA1	0.07	0.0088	0.106	12.0
BA2	0.10	0.0084	0.143	17.1	

Las preferencias de sustrato para los proteasomas de bacterias, levaduras y vacas se perfilaron, utilizando una biblioteca de 6,000 N-acetil - P3 - P2 - P1 - AMCs (Lin et al., "Distinct Specificities of Mycobacterium Tuberculosis and Mammalian Proteasomes for N-acetyl Tripeptide Substrates," J. Biol.Chem. 283:34423 - 34431 (2008) y una biblioteca de 1,600 dipéptidos cubiertos en N-C para el cribado (Figura 1A) (Lin et al., "N,C - Capped Dipeptides with Selectivity for Mycobacterial Proteasome Over Human Proteasomes: Role of S3 and S1 Binding Pockets," J. Am. Chem. Soc. 135:9968 - 9971 (2013)).

Estos resultados indicaron que la combinación de S1 y S3 determina la selectividad del sustrato entre hu c - 20S y hu i - 20S. Hu i - 20S prefiere P1-trp/Tyr y P3 - Gly/Thr/Pro, mientras que hu c - 20S prefiere P1 - Ala/Val/Leu y P3-trp/Tyr. Centrándose en el desarrollo de inhibidores de proteasoma que sean dipéptidos cubiertos en N-C reversibles y selectivos para el proteasoma bacteriano sobre el proteasoma humano, fue necesario encontrar inhibidores de la misma clase que sean reversibles y selectivos para hu i - 20S β5i sobre hu c - 20S β5c (Figura 1A), con base tanto en el perfilamiento del sustrato como en el análisis estructural. Las estructuras de cristal de rayos X del ratón c - 20S e i - 20S refuerzan el hallazgo de que el bolsillo S1 en el i - 20S es significativamente más grande que en c - 20S, mientras que los bolsillos S3 se ven similares entre el c - 20S y el i - 20S (Huber et al., "Immuno - and Constitutive Proteasome Crystal Structures Reveal Differences in Substrate and Inhibitor Specificity," Cell 148:727 - 738 (2012)). Las evaluaciones in vitro de varios dipéptidos cubiertos en N,C indicaron que la mayoría de los compuestos probados tenían solubilidades acuosas de 200 - 300 μM y  $t_{1/2} > 2$  horas en plasma humano y plasma de perro. El aclaramiento intrínseco in vitro por microsomas hepáticos fue relativamente alto: 1.5 - 14.3 L/h/kg en humanos y 3.1 - 28.2 L/h/kg en microsomas de ratas. Un dipéptido, DPLG - 2, que fue diseñado para Mtb20S, era estable con  $t_{1/2} > 24$  horas en plasma humano (Lin et al., "N,C - Capped Dipeptides with Selectivity for Mycobacterial Proteasome Over Human Proteasomes: Role of S3 and S1 Binding Pockets," J. Am. Chem. Soc. 135:9968 - 9971 (2013)). Los estudios de metabolismo in vitro revelaron que el sitio más vulnerable para la hidroxilación microsómica inducida por CYP era el α - C del neopentil Asn, con menor reactividad en la posición P1 bencilo (Blackburn et al., "Optimization of a Series of Dipeptides with a P3 [small beta]-neopentyl Asparagine Residue as NoN-Covalent Inhibitors of the Chymotrypsin-Like Activity of Human 20S Proteasome," MedChemComm 3:710 - 719 (2012)). El DPLG - 3 fue diseñado mediante la introducción de un grupo naftilo en la posición P1 y N-(<sup>t</sup>BuO)-As en la posición P3 (Figura 1B). La estructura de DPLG - 3 (pureza > 95 %) se confirmó por resonancia magnética nuclear (RMN) y espectrometría de masas (MS). Su inhibición competitiva y selectividad para hu i - 20S β5i frente a hu c - 20S β5c (Tabla 3) y también se confirmó su selectividad para β5i sobre β2i y β1i. Ya que las identidades de secuencia entre c - 20S humano y c - 20S de ratón y entre i - 20S β5i humano e i - 20S β5i de ratón son 97 % y 92.6 %, respectivamente, se predijo que DPLG - 3 inhibirá potente y selectivamente el i - 20S β5i de ratón sobre el c - 20S β5c de ratón de una manera comparable a su inhibición selectiva del i - 20S β5i humano. En apoyo de esta expectativa de selectividad preservada a lo largo de la comparación entre humano y ratón, ONX 0914 inhibió potente y relativamente selectivo el i - 20S humano y de ratón sobre el c - 20S humano y de ratón, respectivamente (Huber et al., "Immuno - and Constitutive Proteasome Crystal Structures Reveal Differences in Substrate and Inhibitor Specificity," Cell 148:727 - 738 (2012)). A concentraciones de hasta 50 μM, el DPLG - 3 no era citotóxico contra las células de hepatoma humano HepG2, los macrófagos derivados de médula ósea de ratón (BMDMs), las células mononucleares de sangre periférica humana (compradas en el Banco de Sangre de Nueva York) o una línea celular de linfoma B humano.

Debido a que el i - 20S desempeña importantes funciones fisiológicas en la modulación de las respuestas inmunes innatas y adaptativas, se investigaron las propiedades biológicas de DPLG - 3 en la colitis experimental y en los macrófagos inflamatorios. La enfermedad de Crohn (CD) es una forma importante de enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) que puede surgir de la interacción de bacterias comensales y patógenas, mutaciones genéticas y defectos inmunorreguladores (Packey et al., "Interplay of Commensal and Pathogenic Bacteria, Genetic Mutations, and Immunoregulatory Defects in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases," J. Intern. Med. 263:597 - 606 (2008); Mumy et al., "The Role of Neutrophils in the Event of Intestinal Inflammation," Curr. Opin. Pharmacol. 9:697 - 701 (2009)) en los sistemas inmunes innato y adaptativo (Arseneau et al., "Innate and Adaptive Immune Responses Related to IBD Pathogenesis," Curr. Gastroenterol. Rep. 9:508 - 512 (2007)) En la CD, hay una activación sostenida de las respuestas inmunes de la mucosa de los tipos Th1 y Th17, que tal vez reflejen la activación constitutiva, la falla de los mecanismos de subregulación o la estimulación continua resultante de los cambios en la barrera de la mucosa

epitelial (Mashimo et al., "Impaired Defense of Intestinal Mucosa in Mice Lacking Intestinal Trefoil Factor," *Science* 274:262 - 265 (1996); Al - Sadi et al., "Mechanism of Cytokine Modulation of Epithelial Tight Junction Barrier," *Front Biosci.* 14:2765 - 2778 (2009)).

5 La CD tiene una fuerte base genética (Ogura et al., "A Frameshift Mutation in NOD2 Associated with Susceptibility to Crohn's Disease," *Nature* 411:603 - 606 (2001); Hugot et al., "Association of NOD2 Leucine - Rich Repeat Variants with Susceptibility to Crohn's Disease," *Nature* 411:599 - 603 (2001)). El dominio 2 de oligomerización de enlace a nucleótidos (NOD2) es un sensor bacteriano intracelular y un regulador importante de la resistencia del huésped a la exposición microbiana, así como a la homeostasis de los tejidos. El gen que codifica NOD2, CARD15, fue el primer gen de susceptibilidad de CD identificado (Ogura et al., "A Frameshift Mutation in NOD2 Associated with Susceptibility to Crohn's Disease," *Nature* 411:603 - 606 (2001); Hugot et al., "Association of NOD2 Leucine - Rich Repeat Variants with Susceptibility to Crohn's Disease," *Nature* 411:599 - 603 (2001)). Tres variantes principales de NOD2, R702W, G908R y 1007fs, en conjunto, representan el - 80 % de las mutaciones de NOD2 asociadas independientemente con la susceptibilidad a la CD (Lesage et al., "CARD15/NOD2 Mutational Analysis and Genotype - Phenotype Correlation in 612 Patients with Inflammatory Bowel Disease," *Am. J. Hum. Genet.* 70:845 - 857 (2002); Hugot et al., "Prevalence of CARD15/NOD2 Mutations in Caucasian Healthy People," *Am. J. Gastroenterol.* 102:1259 - 1267 (2007)). Las tres mutaciones se encuentran cerca o dentro del dominio de repetición rico en leucina (LRR) de NOD2 que está involucrado en el enlace del ligando. La forma en que estos mutantes humanos de NOD2 contribuyen al desarrollo y la patogénesis de la CD es controvertida (Girardin et al., "Nod2 is a General Sensor of Peptidoglycan through Muramyl Dipeptide (MDP) Detection," *J. Biol. Chem.* 278:8869 - 8872 (2003); Watanabe et al., "NOD2 is a Negative Regulator of Toll - like Receptor 2-mediated T Helper Type 1 Responses," *Nat. Immunol.* 5:800 - 808 (2004); Kobayashi et al., "Nod2 - Dependent Regulation of Innate and Adaptive Immunity in the Intestinal Tract," *Science* 307:731 - 734 (2005); Maeda et al., "Nod2 Mutation in Crohn's Disease Potentiates NF - kappaB Activity and IL - 1beta Processing," *Science* 307:734 - 738 (2005); Noguchi et al., "A Crohn's Disease - Associated NOD2 Mutation Suppresses Transcription of Human IL10 by Inhibiting Activity of the Nuclear Ribonucleoprotein hnRNP - A1," *Nat. Immunol.* 10:471 - 479 (2009)). Se identificó una propiedad de ganancia de función de estos mutantes, que es inhibir la transcripción del gen IL - 10 al interferir con la fosforilación mediada por MAPK p38 de un nuevo factor de transcripción, la ribonucleoproteína nuclear heterogénea A1 (Noguchi et al., "A Crohn's Disease - Associated NOD2 Mutation Suppresses Transcription of Human IL10 by Inhibiting Activity of the Nuclear Ribonucleoprotein hnRNP - A1," *Nat. Immunol.* 10:471 - 479 (2009)), proporcionando una explicación mecánica plausible para la falta de control adecuado de la inflamación intestinal crónica de la mucosa asociada con la CD.

Los estudios genéticos han identificado mutaciones en la vía IL - 12/IL - 23 asociada con la patogénesis de la CD (Duerr et al., "A Genome - Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene," *Science* 314:1461 - 1463 (2006)), incluyendo JAK2, TYK2, IL12RB1 e IL12B (Wang et al., "An IFN-Gamma - Inducible Transcription Factor, IFN Consensus Sequence Binding Protein (ICSBP), Stimulates IL - 12 p40 Expression in Macrophages," *J. Immunol.* 165:271 - 279 (2000)). IL - 12 e IL - 23 son citoquinas cruciales con respecto a la IBD que están involucradas en el desarrollo y las funciones efectoras de las células Th1 y Th17, respectivamente (Shih et al., "Recent Advances in IBD Pathogenesis: Genetics and Immunobiology," *Curr. Gastroenterol. Rep.* 10:568 - 575 (2008)). Los estudios clínicos han implicado fuertemente la importancia de los altos niveles de IL - 12 e IL - 23 en la patogénesis de la CD (Monteleone et al., "Interleukin 12 is Expressed and Actively Released by Crohn's Disease Intestinal Lamina Propria Mononuclear Cells," *Gastroenterology* 112:1169 - 1178 (1997); Schmidt et al., "Expression of Interleukin-12 - Related Cytokine Transcripts in Inflammatory Bowel Disease: Elevated Interleukin-23p19 and Interleukin-27p28 in Crohn's Disease but not in Ulcerative Colitis," *Inflamm. Bowel Dis.* 11:16 - 23 (2005); Penack et al., "NOD2 Regulates Hematopoietic Cell Function During Graft - versus - Host Disease," *J. Exp. Med.* 206:2101 - 2110 (2009)). De acuerdo con eso, el bloqueo de anticuerpos monoclonales de p40 (IL12B), la subunidad compartida tanto de IL - 12 como de IL - 23, es terapéuticamente beneficiosa (Mannon et al., "Anti - Interleukin-12 Antibody for Active Crohn's Disease," *N. Engl. J. Med.* 351:2069 - 2079 (2004); Fuss et al., "Both IL - 12p70 and IL - 23 are Synthesized During Active Crohn's Disease and are Down-Regulated by Treatment with Anti - IL - 12 p40 Monoclonal Antibody," *Inflamm. Bowel Dis.* 12:9 - 15 (2006); Melmed et al., "Future Biologic Targets for IBD: Potentials and Pitfalls," *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 7:110 - 117 (2010)).

50 Los estudios de colitis experimental inducidos por TNBS mostraron que se requiere NOD2 hematopoyético para controlar la colitis experimental y que la patogénesis de este modelo depende de IL - 12/IL - 23 y es rescatada por DPLG - 3. En el modelo experimental de colitis en ratón inducido por ácido trinitrobenceno sulfónico (TNBS), las quimeras de médula ósea muestran que la deficiencia de NOD2 en el compartimento hematopoyético regula críticamente la colitis experimental (Figuras 2A - D).

55 La colitis inducida por TNBS mostró una mayor respuesta Th1 - Th17 (aumento de IL - 12 e IL - 17) a medida que la enfermedad se vuelve crónica, similar a esta progresión en la CD humana (Mashimo et al., "Impaired Defense of Intestinal Mucosa in Mice Lacking Intestinal Trefoil Factor," *Science* 274:262 - 265 (1996); Al - Sadi et al., "Mechanism of Cytokine Modulation of Epithelial Tight Junction Barrier," *Front Biosci.* 14:2765 - 2778 (2009); Ogura et al., "A Frameshift Mutation in NOD2 Associated with Susceptibility to Crohn's Disease," *Nature* 411:603 - 606 (2001)). En este modelo, Watanabe et al. también mostró que la administración de dipéptido de muramil (MDP), el ligando natural de NOD2, protegió a los ratones de la colitis al subregular las respuestas innatas mediadas por el receptor tipo Toll (TLR) (TLR2, 4 y 9), incluida la producción de IL - 12 e IFN- $\gamma$  (Hugot et al., "Association of NOD2 Leucine - Rich Repeat Variants with Susceptibility to Crohn's Disease," *Nature* 411:599 - 603 (2001)). El trabajo reciente en esta área ha

establecido además que MDP, a través de la activación de la vía de señalización NOD2, induce un regulador transcripcional llamado CCAAT/enlace al potenciador de proteína  $\alpha$  (C/EBP $\alpha$ ) para controlar la producción de IL - 12 y reducir la patogénesis de la colitis. Por lo tanto, los ratones C/EBP $\alpha$ , KO, como los ratones con deficiencia de NOD2, son más susceptibles a la pérdida de peso asociada a la colitis que los ratones WT (Figura 3A). Además, los ratones C/EBP $\alpha$ , KO pierden completamente la capacidad de respuesta al rescate mediado por MDP de la patogénesis de la colitis. El uso de un anticuerpo monoclonal neutralizante contra la subunidad p40 compartida por IL - 12/IL - 23 rescató por completo a los ratones WT y C/EBP $\alpha$ , KO de la enfermedad (Figura 3A), de acuerdo con el grado de neutralización sistémica de la citoquina, según lo medido por los niveles séricos de IL - 12 inducidos en ratones tratados con TNBS (Figura 3B). Además, la administración del inhibidor de proteasoma inmune DPLG - 3 a ratones WT tratados con TNBS a través de la inyección i.v. inhibió fuertemente la patogénesis asociada a colitis (Figura 3C).

La patogénesis de la colitis experimental inducida por TNBS depende de IL - 12/IL - 23 y es rescatada por DPLG - 3. La colitis inducida por ácido trinitrobenzenosulfónico (TNBS) en ratones exhibe una respuesta intensificada Th1 - Th17 (aumento de IL - 12 e IL - 17) a medida que la enfermedad se vuelve crónica, de manera similar a la CD humana (Noguchi et al., "A Crohn's Disease - Associated NOD2 Mutation Suppresses Transcription of Human IL10 by Inhibiting Activity of the Nuclear Ribonucleoprotein hnRNP - A1," *Nat. Immunol.* 10:471 - 479 (2009); Alex et al., "Distinct Cytokine Patterns Identified from Multiplex Profiles of Murine DSS and TNBS - Induced Colitis," *Inflamm. Bowel Dis.* 15:341 - 352 (2009); Sarra et al., "IL - 23/IL - 17 Axis in IBD," *Inflamm. Bowel Dis.* 16:1808 - 1813 (2010); Holler et al., "Prognostic Significance of NOD2/CARD15 Variants in HLA - Identical Sibling Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Effect on Long - Term Outcome is Confirmed in 2 Independent Cohorts and may be Modulated by the Type of Gastrointestinal Decontamination," *Blood* 107:4189 - 4193 (2006)). En este modelo, la administración de un anticuerpo monoclonal neutralizante contra la subunidad p40 compartida por IL - 12/IL - 23 rescató completamente a los ratones de la pérdida de peso corporal asociada a la enfermedad (Figura 2A), de acuerdo con el grado de neutralización sistémica de la citosina, como es medido por los niveles séricos de IL - 12/IL - 23 p40 inducido en ratones tratados con TNBS (Figura 2B). Además, el tratamiento con DPLG - 3 de ratones inyectados con TNBS a través de una sola inyección i.v. en el momento de la exposición a TNBS inhibió fuertemente la pérdida de peso inducida por colitis (Figura 2C).

La DPLG - 3 regula diferencialmente la producción de citoquinas en macrófagos. Para explorar más a fondo los mecanismos subyacentes a los efectos del tratamiento de DPLG - 3 sobre la colitis inducida por TNBS, se analizó la expresión de citoquinas tanto a nivel de proteína como de ARNm en macrófagos. La Figura 4A muestra que en los macrófagos activados por LPS, DPLG - 3 inhibió dependiente de la dosis la producción de TNF -  $\alpha$ , IL - 12/IL - 23p40 e IL - 12. Notablemente, la producción de IL - 12 e IL - 23 fue más sensible a los efectos inhibitorios de DPLG - 3 que la de TNF -  $\alpha$ , en un factor de 10 - 20. En contraste, DPLG - 3 dependiente de la dosis indujo la producción de IL - 6 por sí solo, sin tener efectos significativos en la producción de IL - 10 (Figura 4B). Se observaron grados similares de los efectos inhibitorios de DPLG - 3 sobre la producción de IL - 12 e IL - 23 a nivel de expresión de ARNm de los genes IL - 12p35 y p40 (Figura 4C), lo que sugiere una regulación transcripcional. La propiedad diferencialmente reguladora de citoquinas de DPLG - 3 contrasta con la de ONX 0914, que es inhibitoria para todas las citoquinas analizadas (Muchamuel et al., "A Selective Inhibitor of the Immunoproteasome Subunit LMP7 Blocks Cytokine Production and Attenuates Progression of Experimental Arthritis," *Nat. Med.* 15:781 - 787 (2009)). Los efectos positivos in vitro e in vivo de DPLG - 3 llevaron a la realización de estudios SAR para desarrollar y probar compuestos similares que inhiben las enzimas de los inmunoproteasomas más específicamente que sus contrapartes en el proteasoma humano constitutivo. Los compuestos dipéptidos y sus resultados inhibitorios relativos en el componente  $\beta$ 5 del inmunoproteasoma humano ( $\beta$ 5i) y el proteasoma constitutivo ( $\beta$ 5c) se describen en los Ejemplos 151 y 152. El efecto inhibitorio de DPLG - 3 en pruebas in vivo además del modelo de colitis descrito anteriormente se puede encontrar en los Ejemplos 153 y 155.

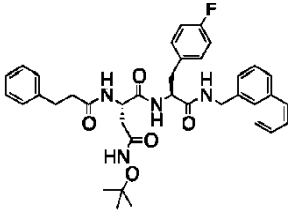
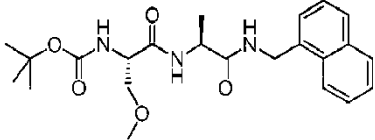
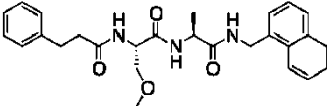
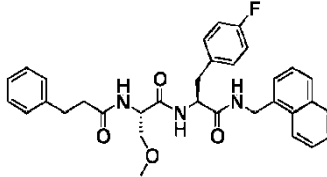
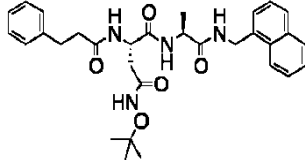
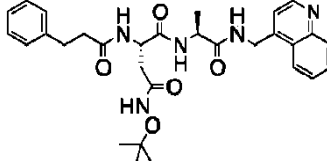
Motivados por los efectos positivos de DPLG - 3s in vitro e in vivo, en un esfuerzo por expandir la biblioteca de aciertos con los objetivos de mejorar la potencia, selectividad, solubilidad y eficiencia del ligando lipofílico, los solicitantes diseñaron, sintetizaron y evaluaron enzimáticamente > 30 dipéptidos (pureza de todos los compuestos > 95 %). La Tabla 3 enumera los parámetros cinéticos de inhibición, el índice de selectividad y calcularon logPs de los dipéptidos seleccionados. Las curvas de las pendientes de todos los compuestos fueron  $\leq$  1.0 (Figura 5A). El logP se redujo de 4.66 a < 3. Para determinar si podían penetrar las membranas celulares, los compuestos se incubaron en una serie de diluciones de 11 puntos con la línea celular de linfoma de Karpas, que expresa i - 20S constitutivamente (Blackburn et al., "Characterization of a New Series of Non-Covalent Proteasome Inhibitors with Exquisite Potency and Selectivity for the 20S Beta5 - Subunit," *Biochem. J.* 430:461 - 476 (2010)), durante 4 horas, y las IC50s de los inhibidores se determinaron usando un ensayo de Proteasome - Glo™ con base en células (Promega, Cat. No. G8660) para medir la actividad del proteasoma dentro de las células después de la eliminación del compuesto del medio (Tabla 4 y Figura 5B). Contrariamente al efecto de Bortezomib, la inhibición del inmunoproteasoma por DPLG - 3 y DPLG - 2086 en las células de Karpas no resultó en la acumulación de proteínas poliubiquitinadas (Figura 5C). Se determinó su citotoxicidad contra las células de linfoma de Karpas (Tabla 4). Las LD50s (Tabla 4) se correlacionaron con las IC50s para la inhibición de c - 20S, ya que las LD50s eran iguales o ligeramente superiores a las IC50s para la inhibición de c - 20S (Figura 6). Sin embargo, las IC50s para la inhibición de i - 20S parecían ser irrelevantes para su citotoxicidad, como se ve con DPLG - 3, DPLG - 2106 y DPLG - 2127. Además, DPLG - 3 no causó la acumulación de poliubiquitinado (proteínas poli - Ub, en contraste con Bortezomib y DPLG - 2086). Esta es una prueba más de la selectividad del DPLG - 3 para i - 20S, porque el activador del i - 20S, PA28 (Preckel et al., "Impaired Immunoproteasome Assembly and Immune Responses in PA28 - /-mice," *Science* 286:2162 - 2165 (1999)), no recluta



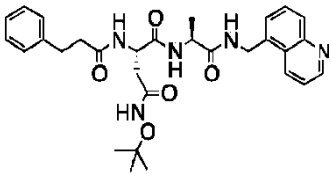
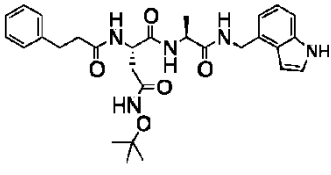
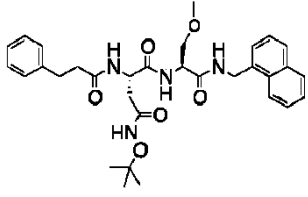
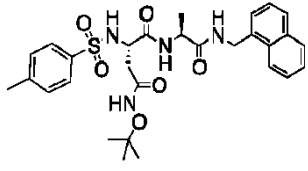
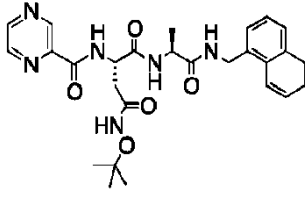
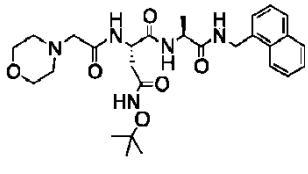
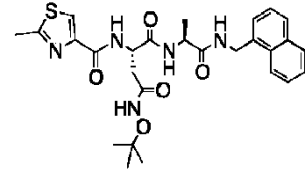
específicamente proteínas poli - Ub para la degradación (Rechsteiner et al., "Mobilizing the Proteolytic Machine: Cell Biological Roles of Proteasome Activators and Inhibitors," Trends in Cell Biology 15:27 - 33 (2005)). Aunque DPLG - 2086 es parcialmente selectivo para i - 20S sobre c - 20S, sigue siendo un inhibidor relativamente potente de c - 20S; por lo tanto, la acumulación de proteínas poli - Ub durante el tratamiento con DPLG - 2086 probablemente se deba a su inhibición de c - 20S.

5

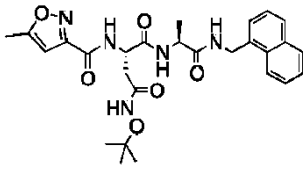
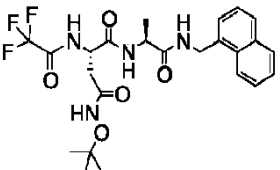
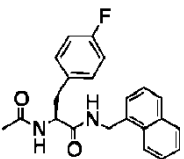
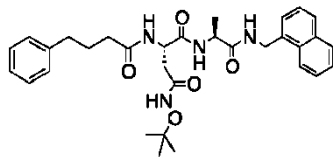
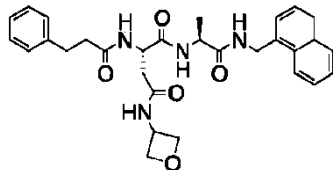
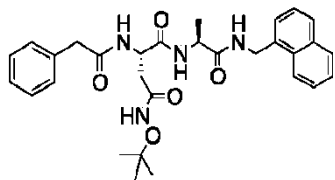
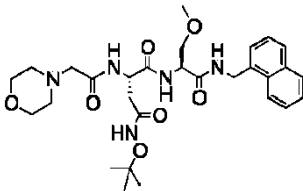
Tabla 3. Parámetros cinéticos y logP calculado para dipéptidos cubiertos en N,C

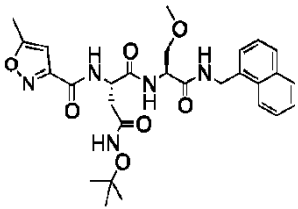
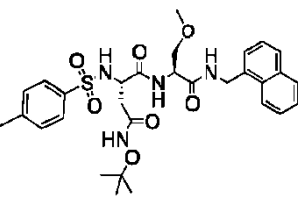
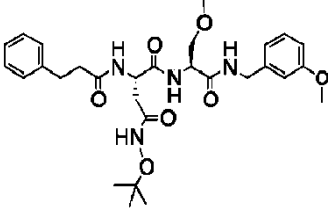
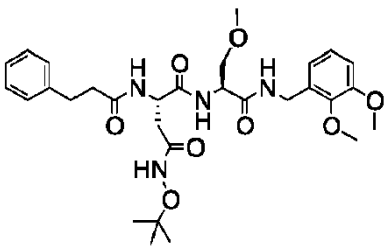
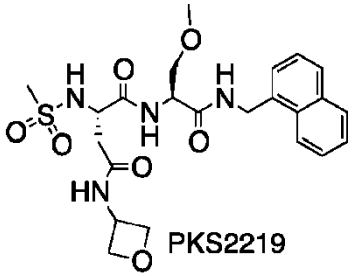
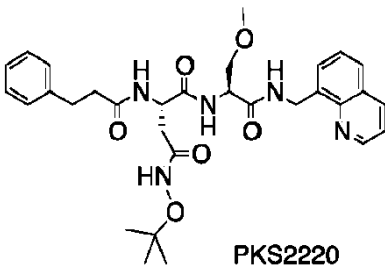
ID	Estructuras	IC50 (µM)		SI <sup>a</sup>	LD50 (µM)
		Hu i - 20S	Hu c - 20S		
DPLG - 3		0.0036	42.1	> 11,000	2.04
DPLG 2032		77.8	> 100	-	37
DPLG 2048		34.9	59.8	1.7	> 100
DPLG 2054		> 100	75.8	< 0.8	> 100
DPLG 2058		0.011	0.48	44	34.4
DPLG 2068		3.06	28.4	9.3	> 100

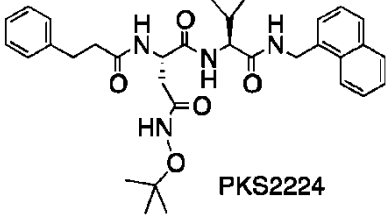
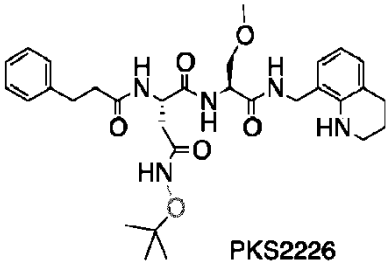
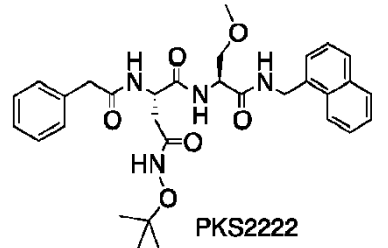
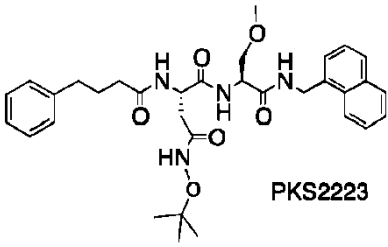
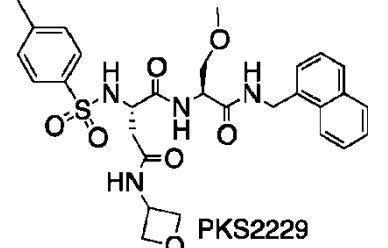
ES 2 748 434 T3

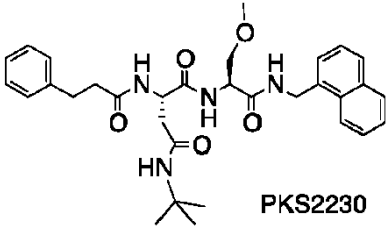
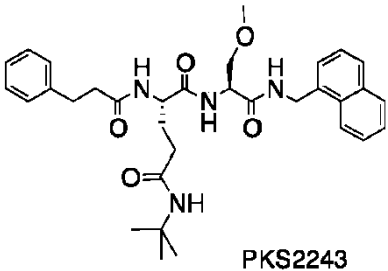
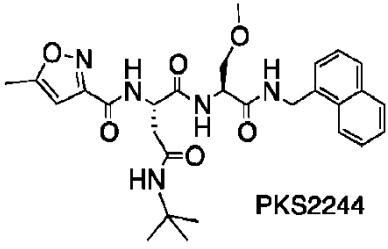
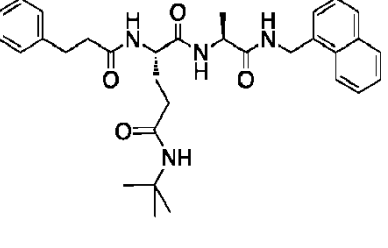
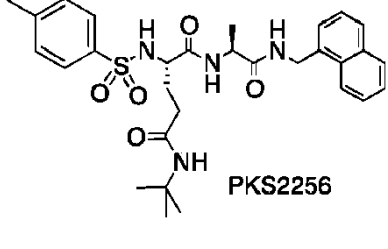
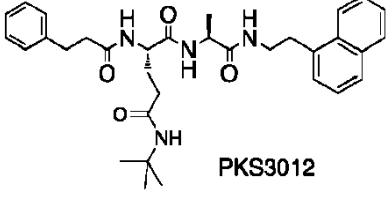
ID	Estructuras	IC50 (µM)		SI <sup>a</sup>	LD50 (µM)
		Hu i - 20S	Hu c - 20S		
DPLG 2073		1.37	13.3	10	> 100
DPLG 2083		0.025	0.24	10	0.254
DPLG 2086		0.0038	0.23	60	0.46
DPLG 2091		0.026	2.3	88	5.3
DPLG 2098		4.31	> 100	> 23	> 100
DPLG 2099		0.53	41.9	79	> 100
DPLG 2102		1.7	55.9	33	42

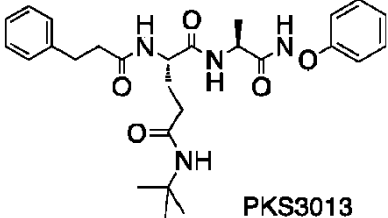
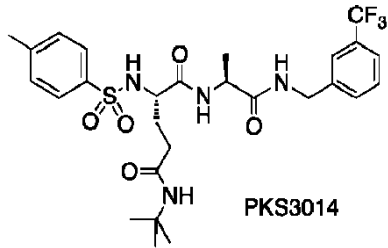
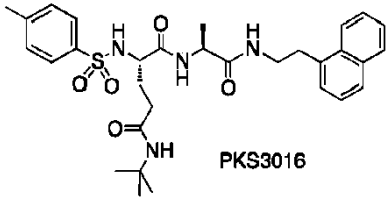
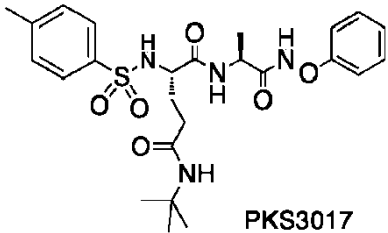
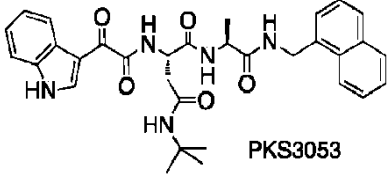
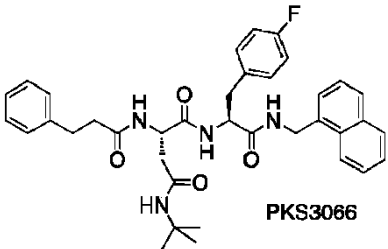
ES 2 748 434 T3

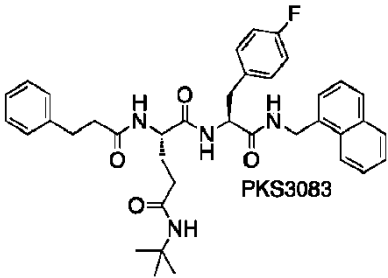
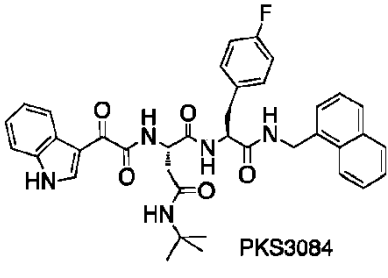
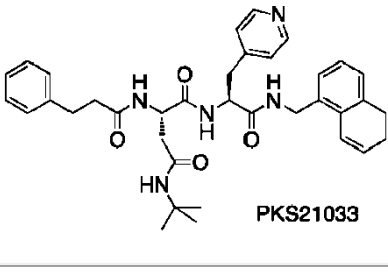
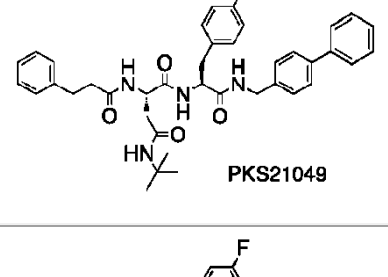
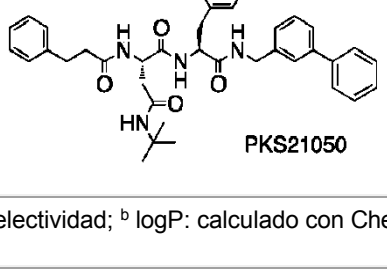
ID	Estructuras	IC50 (µM)		SI <sup>a</sup>	LD50 (µM)
		Hu i - 20S	Hu c - 20S		
DPLG 2105	- 	0.031	1.2	39	18
DPLG 2106	- 	0.14	6.5	46	7.8
DPLG 2109	- 	57.1	> 100	>2	> 100
DPLG 2127	- 	0.023	15.6	680	> 100
DPLG 2130	- 	0.46	79	170	67.8
DPLG 2142	- 	0.028	5.0	180	9.1
DPLG 2143	- 	0.25	19.6	78	> 100

ID	Estructuras	IC50 (µM)		SI <sup>a</sup>	LD50 (µM)
		Hu i - 20S	Hu c - 20S		
DPLG 2144		0.009	0.62	69	1.47
DPLG 2150		0.0044	0.61	139	0.8
DPLG 2160		0.0094	0.098	10	0.05
DPLG 2211		0.245	1.28	5	4.18
DPLG 2219		4.73	> 100	> 21	> 100
DPLG 2220		0.070	1.35	19	6.27

ID	Estructuras	IC50 (µM)		SI <sup>a</sup>	LD50 (µM)
		Hu i - 20S	Hu c - 20S		
DPLG 2224	 <p>PKS2224</p>	0.0043	0.228	53	> 100
DPLG 2226	 <p>PKS2226</p>	1.15	78.1	68	> 100
DPLG 2222	 <p>PKS2222</p>	0.011	0.738	70	> 100
DPLG 2223	 <p>PKS2223</p>	0.0065	0.767	118	4.47
DPLG 2229	 <p>PKS2229</p>	0.069	19.3	236	> 100

ID	Estructuras	IC50 (µM)		SI <sup>a</sup>	LD50 (µM)
		Hu i - 20S	Hu c - 20S		
DPLG 2230	 <p>PKS2230</p>	0.0055	0.498	90	1.11
DPLG 2243	 <p>PKS2243</p>	0.00012	0.0295	246	0.062
DPLG 2244	 <p>PKS2244</p>	0.0125	0.82	66	2.20
DPLG 2255	 <p>PKS2255</p>	0.0015	0.12	80	0.028
DPLG 2256	 <p>PKS2256</p>	0.00009	0.031	343	0.034
DPLG 3012	 <p>PKS3012</p>	0.93	9.65	10.4	4.16

ID	Estructuras	IC50 (µM)		SI <sup>a</sup>	LD50 (µM)
		Hu i - 20S	Hu c - 20S		
DPLG 3013	 <p>PKS3013</p>	0.23	0.66	2.9	11.03
DPLG 3014	 <p>PKS3014</p>	0.025	0.42	17	0.96
DPLG 3016	 <p>PKS3016</p>	0.71	2.81	4	6.03
DPLG 3017	 <p>PKS3017</p>	0.099	0.60	6	6.33
DPLG 3053	 <p>PKS3053</p>	0.00075	0.075	100	0.22
DPLG 3066	 <p>PKS3066</p>	0.0053	> 100	> 19000	0.198

ID	Estructuras	IC50 (μM)		SI <sup>a</sup>	LD50 (μM)
		Hu i - 20S	Hu c - 20S		
DPLG 3083	 PKS3083	0.0033	0.3	90	1.20
DPLG 3084	 PKS3084	0.0014	0.037	26	0.084
DPLG 21033	 PKS21033	0.0053	0.438	83	-
DPLG 21049	 PKS21049	0.133	0.70	5	-
DPLG 21050	 PKS21050	0.026	> 100	> 3846	-

<sup>a</sup> SI: índice de selectividad; <sup>b</sup> logP: calculado con ChemDraw.

Tabla 4. IC50s de los dipéptidos N,C que inhiben el proteasoma dentro de las células Karpas 1106p y su LD50 contra Karpas.

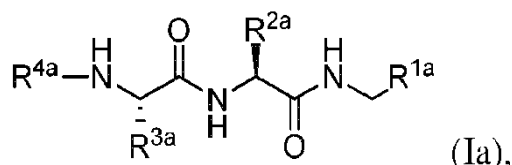


ES 2 748 434 T3

ID	Proteasome - glo® β5 - IC50 (μM)	LD50 (μM) Karpas
DPLG - 3	0.11	2.04
DPLG - 2032	> 100	> 100
DPLG - 2058	0.009	34.4
DPLG - 2083	0.16	0.254
DPLG - 2086	0.005	0.46
DPLG - 2091	0.064	5.3
DPLG - 2106	1.46	7.8
DPLG - 2127	0.16	> 100
DPLG - 2130	1.13	67.8
DPLG - 2150	0.009	0.8
DPLG - 2160	0.019	0.05
Bortezomib	0.0006	0.0017
Karpas: subtipo de linfoma; Proteasome - glo®: prueba de inhibición del proteasoma en células intactas.		

## REIVINDICACIONES

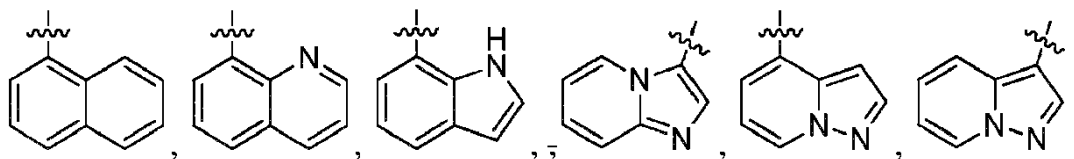
1. Un compuesto de Fórmula (Ia):



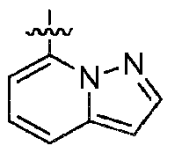
en donde

- 5  $R^{1a}$  se selecciona del grupo que consiste en arilo bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico, y heterociclo no aromático monocíclico y bicíclico, en donde arilo bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico, y heterociclo no aromático monocíclico y bicíclico se puede sustituir opcionalmente de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de este, del grupo que consiste en halógeno, ciano,  $C_{1-6}$  alquilo y  $C_{1-6}$  alcoxi;
- 10  $R^{2a}$  se selecciona del grupo que consiste en  $C_{1-6}$  alquilo,  $-CH_2OC_{1-6}$ alquilo,  $-CH_2Ar$  y heteroarilo, en donde el arilo (Ar) puede estar opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición del grupo que consiste en halógeno, ciano,  $C_{1-6}$  alquilo y  $C_{1-6}$  alcoxi;
- $R^{3a}$  se selecciona del grupo que consiste en  $-CH_2OC_{1-6}$  alquilo,  $-CH_2C(O)NHR^{5a}$  y  $-CH_2C(O)R^{5a}$ ;
- 15  $R^{4a}$  se selecciona del grupo que consiste en  $-C(O)(CH_2)_nPh$ ,  $-C(O)CH_2NR^{6a}R^{7a}$ ,  $-SO_2Ar$ ,  $-SO_2C_{1-6}$ alquilo,  $-C(O)(CH_2)_nHet$ ,  $-C(O)C_{1-6}$  alquilo,  $-C(O)CF_3$ , heteroarilo y  $-(CH_2)_nNR^{6a}R^{7a}$ , en donde arilo (Ar) y heteroarilo (Het) pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición del grupo que consiste en halógeno, ciano,  $C_{1-6}$  alquilo y  $C_{1-6}$  alcoxi;
- $R^{5a}$  se selecciona del grupo que consiste en  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  alcoxi, heterociclo no aromático y  $-CR^{8a}R^{9a}$ ;
- $R^{6a}$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{8a}$  y  $R^{9a}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H,  $C_{1-6}$  alquilo y  $-(CH_2)_kOH$ ;
- 20 o  $R^{6a}$  y  $R^{7a}$  se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de piperidina, pirrolidina, azepano, azetidina o morfolina;
- o  $R^{8a}$  y  $R^{9a}$  se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un anillo de oxetano;
- n es 0, 1, 2 o 3; y
- k es 1, 2 o 3,
- una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

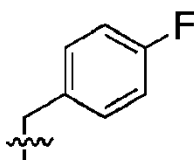
25 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^{1a}$  se selecciona del grupo que consiste en



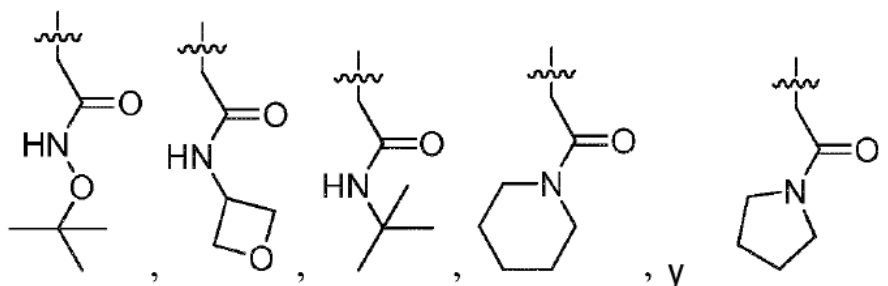
y



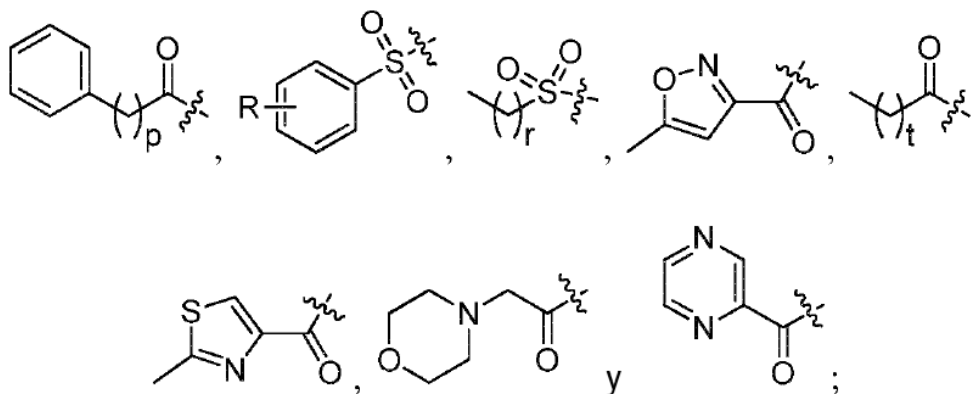
30 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^{2a}$  se selecciona del grupo que consiste en Me,  $-CH_2OMe$  y



4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>3a</sup> se selecciona del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>OMe,



5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>4a</sup> se selecciona del grupo que consiste en trifluoroacetilo,



5

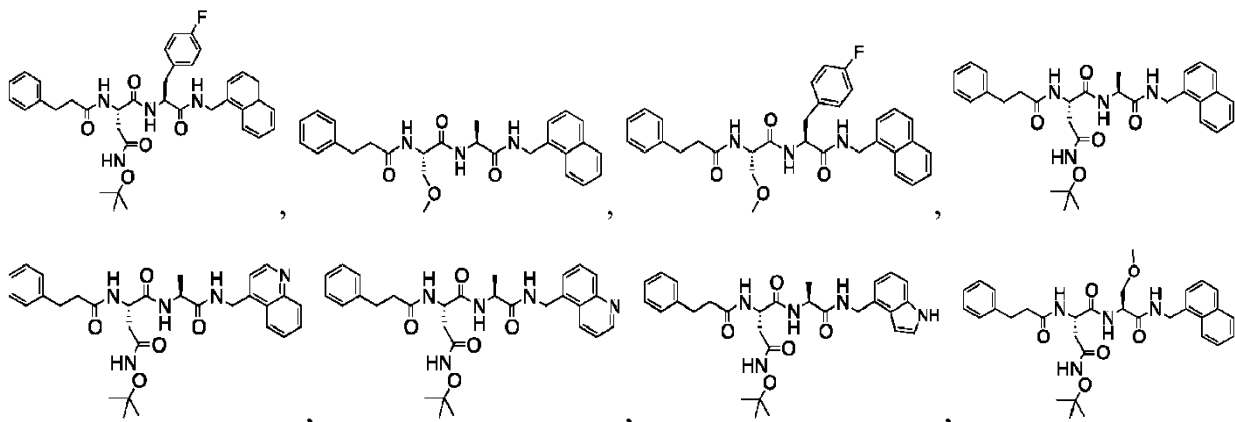
p es 0, 1, 2 o 3;

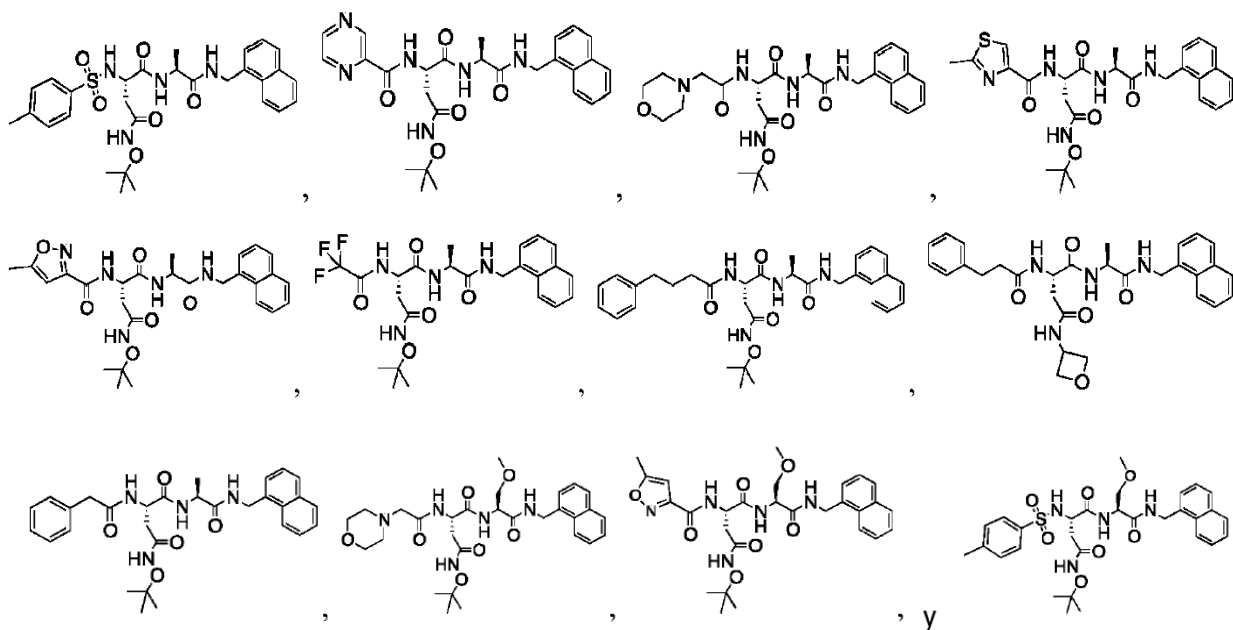
r es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

t es 0, 1, 2, 3 o 4; y

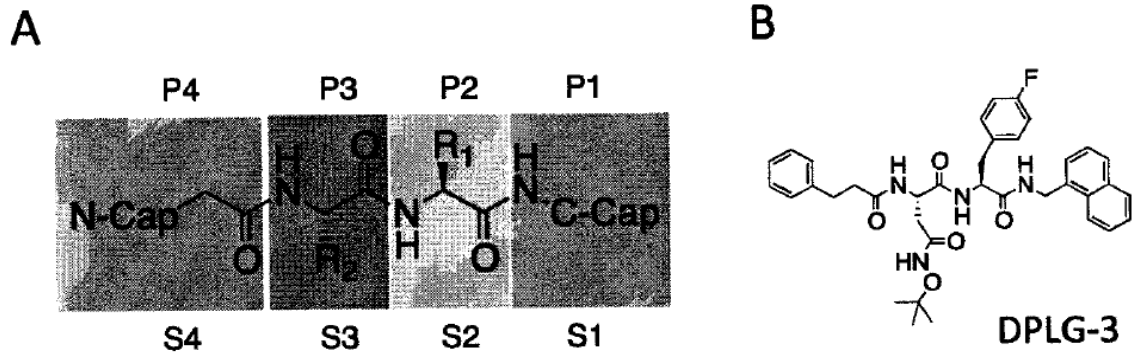
R se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, ciano, C<sub>1-6</sub> alquilo y C<sub>1-6</sub> alcoxi.

10 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:

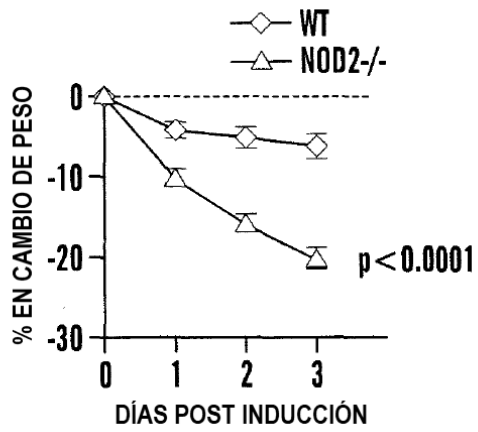




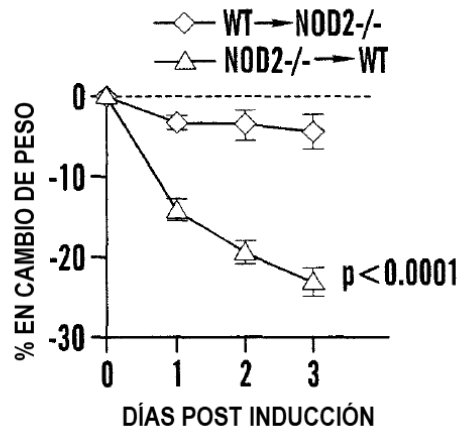
- 5 7. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, para uso en el tratamiento de cáncer, trastornos inmunológicos, trastornos autoinmunes, trastornos neurodegenerativos o trastornos inflamatorios o para proporcionar inmunosupresión para órganos o tejidos trasplantados.
8. El compuesto para el uso de la reivindicación 7, en donde se trata un trastorno autoinmune, seleccionándose dicho trastorno autoinmune del grupo que consiste en artritis, colitis y lupus.
9. El compuesto para el uso de la reivindicación 7, en donde se proporciona inmunosupresión para órganos o tejidos trasplantados, usándose dicha inmunosupresión para prevenir el rechazo del trasplante.
- 10 10. El compuesto para el uso de la reivindicación 7, en donde se trata un trastorno inflamatorio, dicho trastorno inflamatorio es la enfermedad de Crohn.
11. El compuesto para el uso de la reivindicación 7, en donde se trata el cáncer, seleccionándose dicho cáncer del grupo que consiste en trastornos neoplásicos, malignidades hematológicas y malignidades linfocíticas.
- 15 12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.



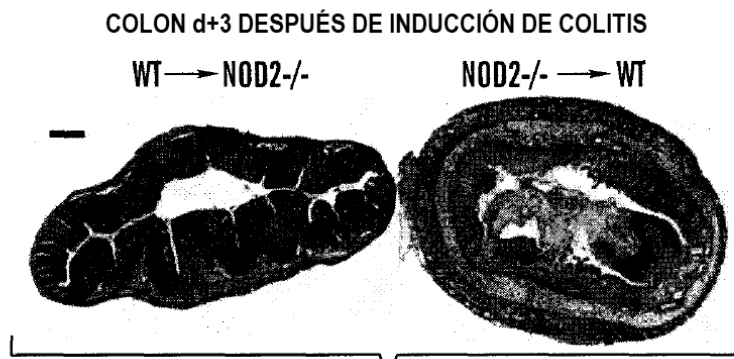
**FIGURAS 1A-1B**



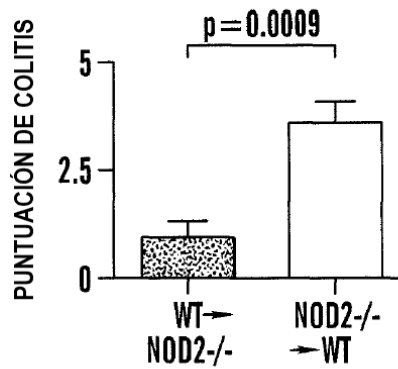
**FIG. 2A**



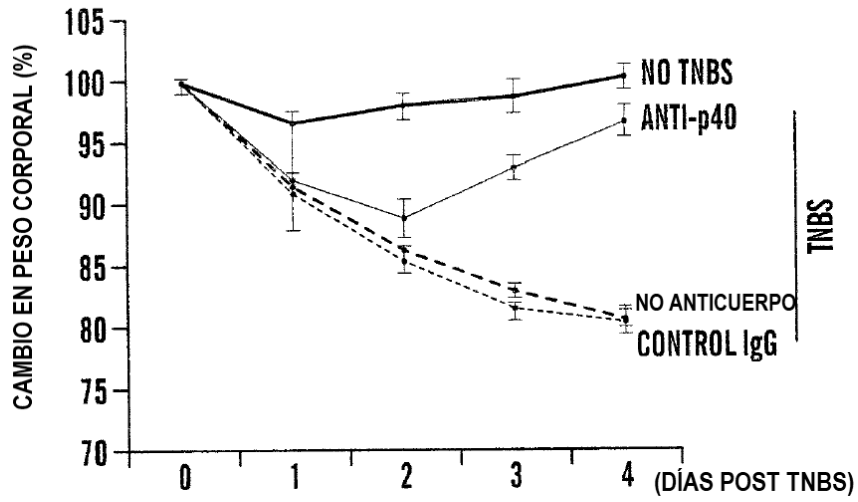
**FIG. 2B**



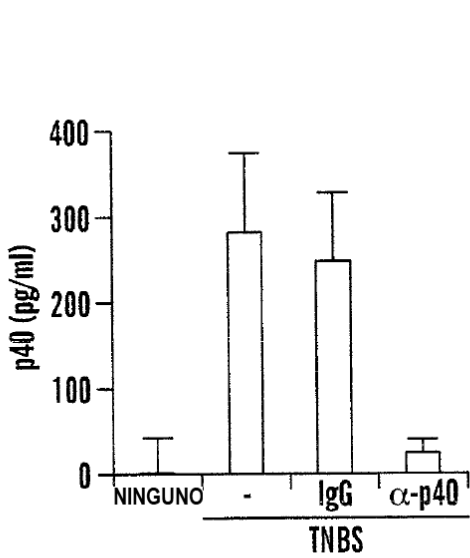
**FIG. 2C**



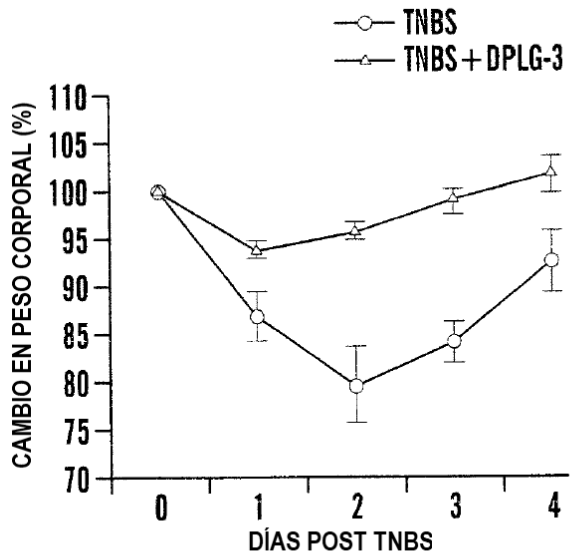
**FIG. 2D**



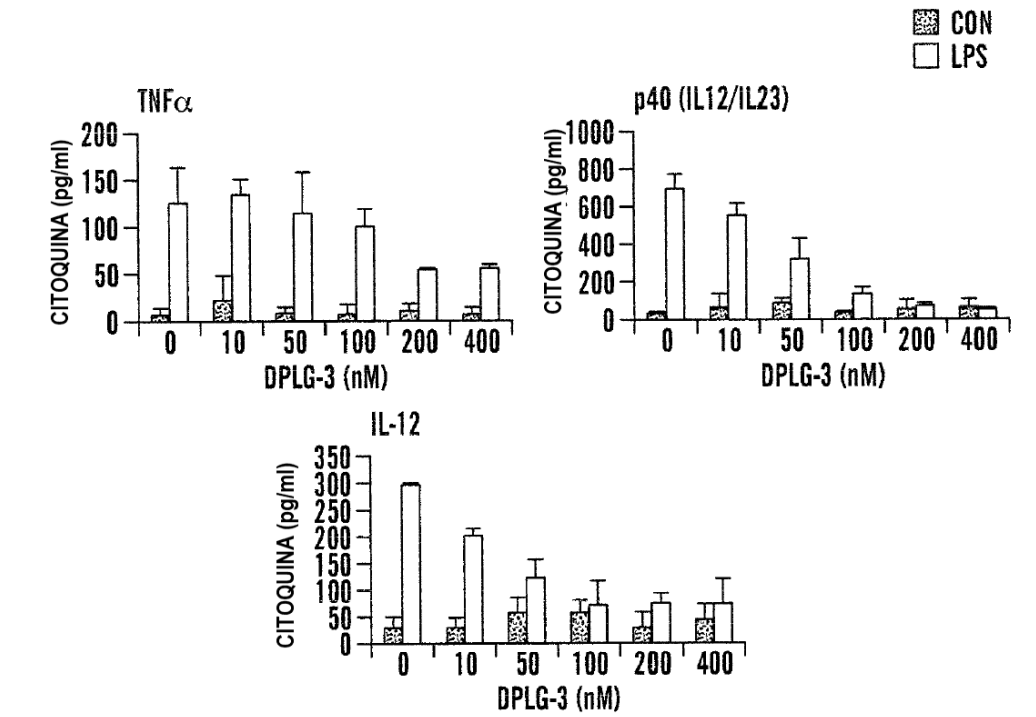
**FIG. 3A**



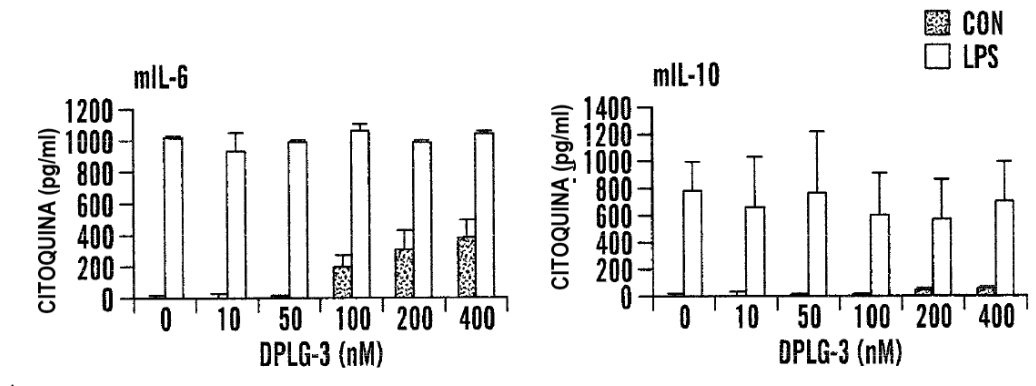
**FIG. 3B**



**FIG. 3C**

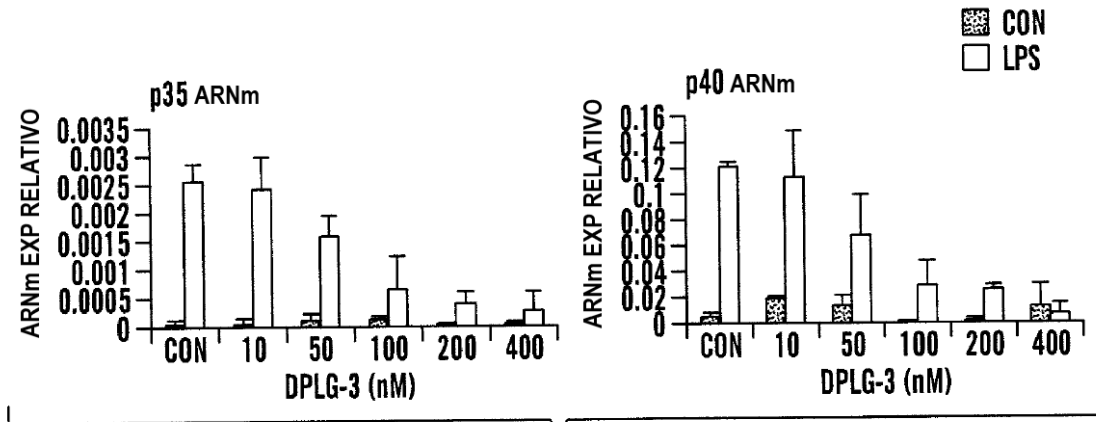


**FIG. 4A**

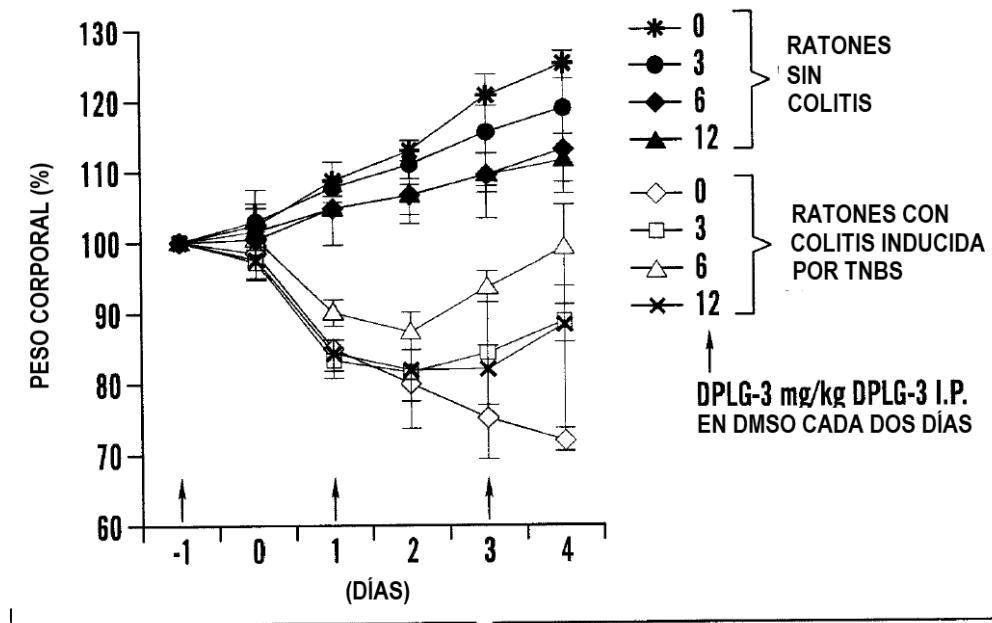


**FIG. 4B**



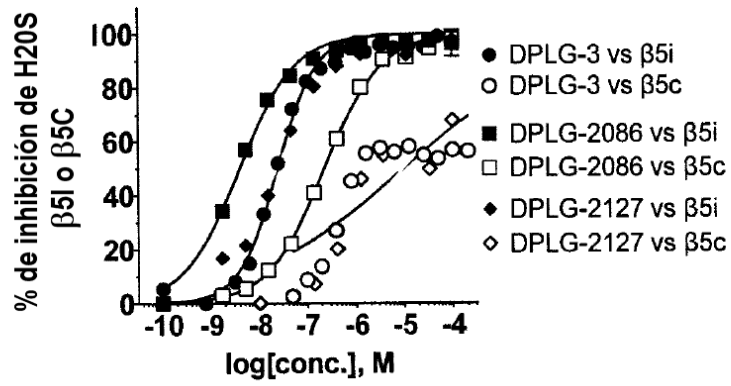


**FIG. 4C**

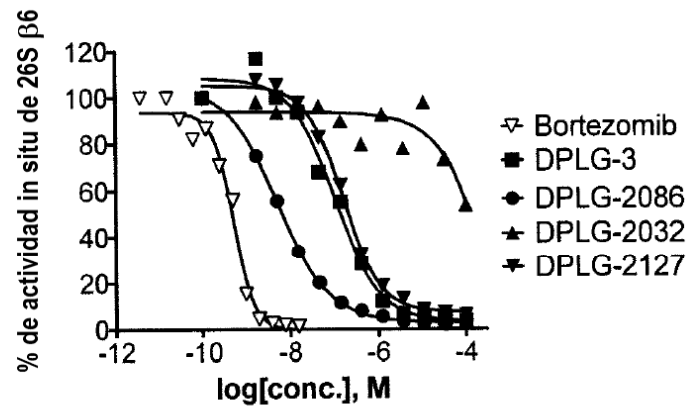


**FIG. 4D**

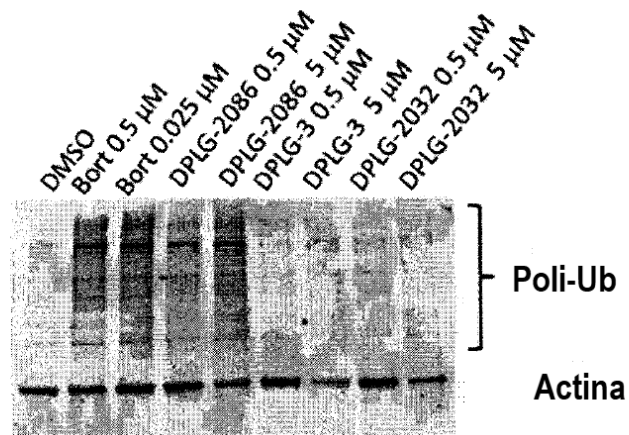
A



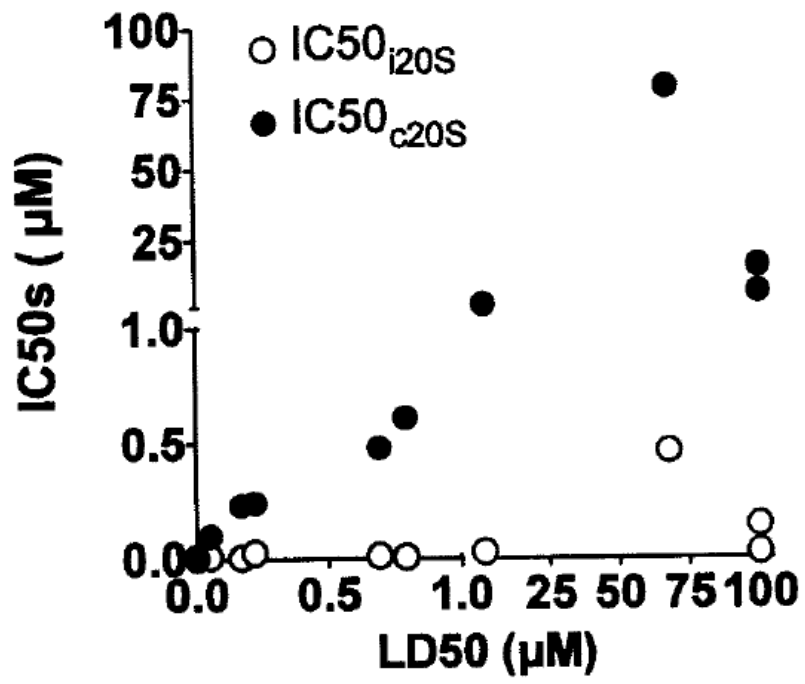
B



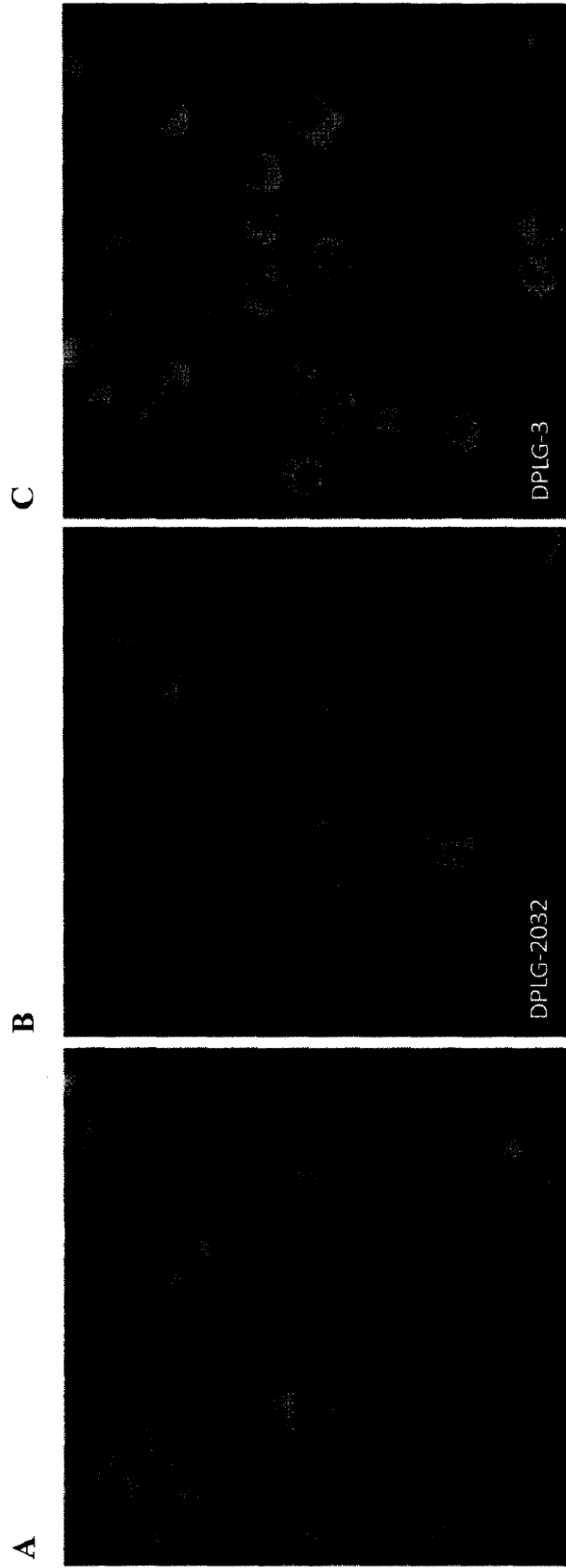
C



FIGURAS 5A-5C



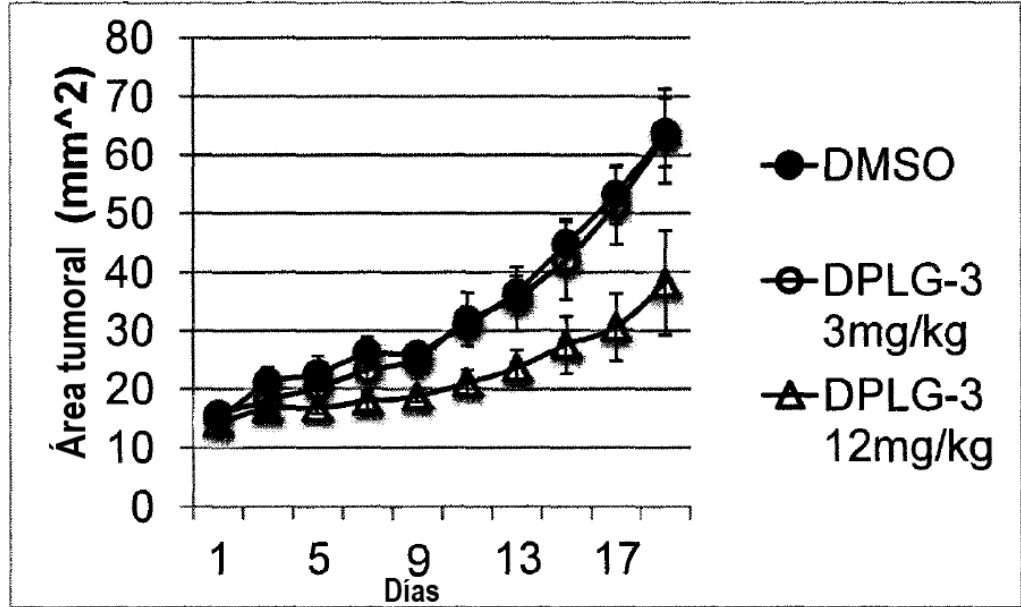
**FIGURA 6**



**FIGURAS 7A-7C**

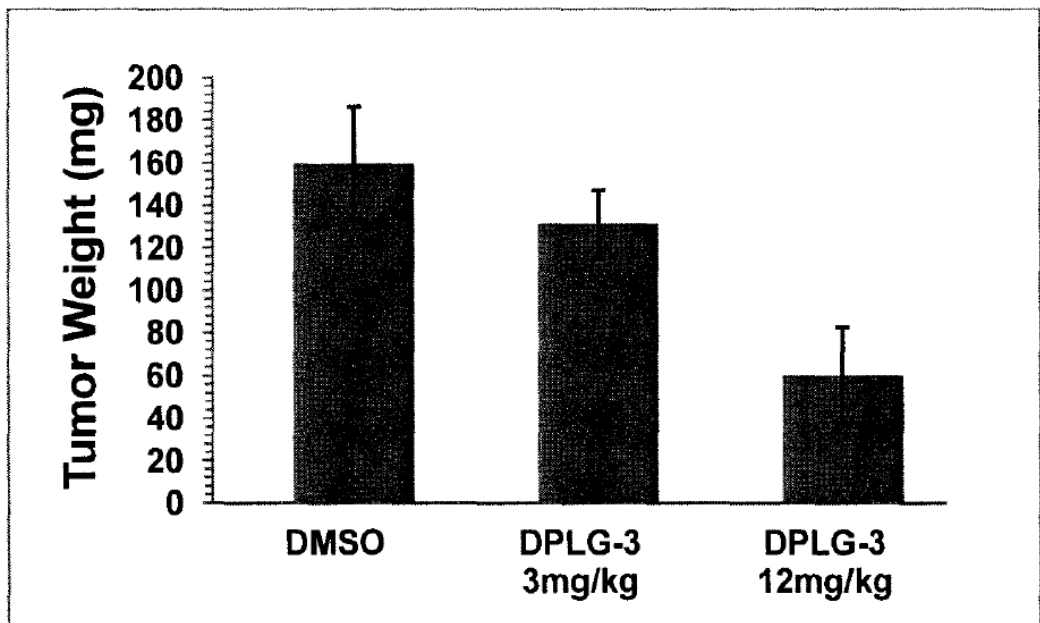
A

DPLG-3 dependiente de la dosis redujo el crecimiento del Tumor 4T1 en ratones



B

Peso tumoral (mg)



FIGURAS 8A-8B