PC72053

COMPUESTOS DE 6,8-DIOXABICICLO[3.2.1]OCTANO-2,3-DIOL SUSTITUIDOS COMO AGENTES DE DIRECCIONAMIENTO AL ASGPR

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a derivados de 6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3-diol sustituidos, a estructuras cristalinas, a composiciones farmacéuticas y a sus usos como agentes de direccionamiento a un receptor de asialoglicoproteína (ASGPR).

ANTECEDENTES

El suministro de fármacos es un tema serio para algunas entidades moleculares y para algunos sitios de suministro. Por ejemplo, el suministro de grandes moléculas, tales como las moléculas antisentido o ARNi, es difícil ya que tales compuestos generalmente no pueden penetrar en las membranas celulares. Además, las entidades moleculares que están cargadas muy negativamente y son hidrofílicas pueden tener una difusión restringida a través de las membranas celulares. Además, el suministro selectivo de fármacos a sitios de suministro objetivo frecuentemente es un desafío debido a que las moléculas que son permeables a la célula frecuentemente no son selectivas. Una solución para la difusión celular y el suministro direccionado es la conjugación del fármaco con agentes de direccionamiento.

Los agentes de direccionamiento frecuentemente mejoran los atributos farmacéuticos incluyendo su farmacocinética y su farmacodinamia. Los agentes de direccionamiento permiten que la carga útil del fármaco unida al agente de direccionamiento sea distribuida eficientemente y captada por células específicas. Algunos azúcares, tales como galactosa, N-acetilgalactosamina, y otros derivados de galactosa incluyendo aquellos descriptos por M.G. Finn y V. Mascitti et al. en el Journal of the American Chemical Society, 134, 1978 (2012) han sido usados como agentes de direccionamiento para hepatocitos debido a la unión a los receptores de asialoglicoproteína (ASGPR) que se encuentran presentes en la superficie de los hepatocitos. Sin embargo, tales agentes de direccionamiento a veces presentan algunos problemas farmacocinéticos o pueden presentar perfiles farmacocinéticos subóptimos.

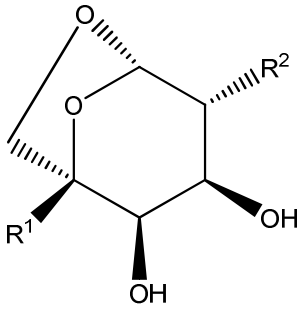
Los estudios farmacocinéticos (PK) de administración por vía intravenosa/oral (IV/PO) se realizan en modelos animales (en general ratas, ratones, perros o primates no humanos) o en seres humanos durante los ensayos clínicos para obtener

información con respecto a cómo se absorbe, se distribuye, se metaboliza y se elimina un fármaco en el cuerpo. En general, el fármaco es formulado con metilcelulosa o polietilenglicol (PEG), azúcar y agua antes de la administración. La muestras de sangre se toman en diferentes puntos de tiempo durante hasta 24 horas, usualmente a través de la vena safena. Las muestras de sangre del brazo dosificador son reunidas, centrifugadas y se recoge el plasma. El plasma es diluido de tal modo que las concentraciones se encuentran dentro del rango dinámico de la curva estándar (1-5000 ng/mL). Las muestras de plasma son analizadas luego con respecto al analito de interés.

En consecuencia, existe aún una necesidad de contar con agentes de suministro de fármacos que logren perfiles farmacocinéticos mejoradas.

SÍNTESIS

Un aspecto de la presente invención incluye compuestos de la fórmula (A)



(A)

en donde

R^1 es -CN,-CH_2-CN,-C≡CH, -CH_2-N_3, -CH_2-NH_2, -CH_2-N(R^4)-S(O)$_2$-R^5, -CH_2-CO_2H, -CO_2H, -CH_2-OH, -CH_2-SH, -CH=CH-R^5, -CH_2-R^5, -CH_2-S-R^5, -CH_2-N(R^4)-R^5, -CH_2-N(R^4)-C(O)-R^5, -CH_2-N(R^4)-C(O)-O-R^5, -CH_2-N(R^4)-C(O)-N(R^4)-R^5, -CH_2-O-R^5, -CH_2-O-C(O)-R^5, -CH_2-O-C(O)-N(R^4)-R^5, -CH_2-O-C(O)-O-R^5, -CH_2-S(O)-R^5, -CH_2-S(O)$_2$-R^5, -CH_2-S(O)$_2$-N(R^4)-R^5, -C(O)-NH_2, -C(O)-O-R^5, -C(O)-N(R^4)-R^5 o arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R^5,

o R^1 es -Z-X-Y, en donde X es un ligador o un sistema de suministro de fármacos, Y está ausente o es un ligando seleccionado del grupo que consiste en una pequeña molécula, una secuencia de aminoácidos, una secuencia de ácidos nucleicos, un anticuerpo, un oligómero, un polímero, material genéticamente derivado, un liposoma, una nanopartícula, matriz, sonda fluorescente o una combinación de ellos y Z está ausente o es -C≡C-, -CH=CH-

, $-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(O)-N(R^4)-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-S(O)-$, $-CH_2-S(O)_2-$, $-CH_2-S(O)_2-N(R^4)-$, $-C(O)-O-$, $-CH_2-N(R^4)-$, $-CH_2-N(R^4)-C(O)-$, $-CH_2-N(R^4)-S(O)_2-$, $-CH_2-N(R^4)-C(O)-O-$, $-CH_2-N(R^4)-C(O)-N(R^4)-$, $-CH_2-O-C(O)-$, $-CH_2-O-C(O)-N(R^4)-$, $-CH_2-O-C(O)-O-$ o arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R^5;

R^2 es ^-OH, $-N_3$, $-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C(O)-R^3$, $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C(O)-OR^3$, tetrazol o triazol, en donde el tetrazol y triazol están opcionalmente sustituidos con R^3

y en donde, cuando R^1 es $-CH_2-OH$, R^2 es $-N_3$, $-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C(O)-R^3$, $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C(O)-OR^3$, tetrazol o triazol, en donde el tetrazol y triazol están opcionalmente sustituidos con R^3;

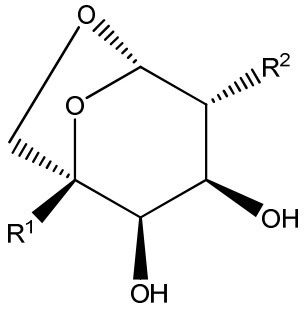
cada R^3 es, de modo independiente, -H, -alquilo (C_1-C_5), alquilo (C_1-C_5) halosustituido o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde un grupo $-CH_2-$ del alquilo o cicloalquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de -O-, -S- y $-N(R^4)-$ y $-CH_3$ del alquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de $-N(R^4)_2$, $-OR^4$ y $-S(R^4)$, en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono;

cada R^4 es, de modo independiente, -H, -alquilo (C_1-C_{20}) o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde uno a seis grupos $-CH_2-$ del alquilo o cicloalquilo separados por al menos dos átomos de carbono puede estar reemplazado por -O-, -S- o $-N(R^4)-$ y $-CH_3$ del alquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de $-N(R^4)_2$, $-OR^4$ y $-S(R^4)$, en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono; y en donde el alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno a seis átomos de halo; y

cada R^5 es, de modo independiente, -H, cicloalquilo (C_3-C_{20}) o alquilo (C_1-C_{20}), en donde uno a seis grupos $-CH_2-$ del alquilo o cicloalquilo separados por al menos dos átomos de carbono puede estar reemplazado por -O-, -S- o $-N(R^4)-$ y $-CH_3$ del alquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de $-N(R^4)_2$, $-OR^4$ y $-S(R^4)$, en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono; y en donde el alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno a seis átomos de halo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la fórmula (A)



(A)

en donde

R^1 es -CN,-CH_2-CN,-C≡CH, -CH_2-N_3, -CH_2-NH_2, -CH_2-N(R^4)-S(O)$_2$-R^5, -CH_2-CO_2H, -CO_2H, -CH_2-OH, -CH_2-SH, -CH=CH-R^5, -CH_2-R^5, -CH_2-S-R^5, -CH_2-N(R^4)-R^5, -CH_2-N(R^4)-C(O)-R^5, -CH_2-N(R^4)-C(O)-O-R^5, -CH_2-N(R^4)-C(O)-N(R^4)-R^5, -CH_2-O-R^5, -CH_2-O-C(O)-R^5, -CH_2-O-C(O)-N(R^4)-R^5, -CH_2-O-C(O)-O-R^5, -CH_2-S(O)-R^5, -CH_2-S(O)$_2$-R^5, -CH_2-S(O)$_2$-N(R^4)-R^5, -C(O)-NH_2, -C(O)-O-R^5, -C(O)-N(R^4)-R^5, -S(O)$_3$H, -S(O)$_2$Cl, S(O)$_2$F o arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R^5,

o R^1 es -Z-X-Y, -Z-Y, -X-Y, -X, -Y o -Z-X, en donde X es un ligador o un sistema de suministro de fármacos, Y es R^6 o es un ligando seleccionado del grupo que consiste en una pequeña molécula, una secuencia de aminoácidos, una secuencia de ácidos nucleicos, un anticuerpo, un oligómero, un polímero, material genéticamente derivado, un liposoma, una nanopartícula, matriz, sonda fluorescente o una combinación de ellos y Z es -C≡C-, -CH=CH-, -CH_2-, -CH_2-O-, -C(O)-N(R^4)-, -CH_2-S-, -CH_2-S(O)-, -CH_2-S(O)$_2$-, -CH_2-S(O)$_2$-N(R^4)-, -C(O)-O-, -CH_2-N(R^4)-, -CH_2-N(R^4)-C(O)-, -CH_2-N(R^4)-S(O)$_2$-, -CH_2-N(R^4)-C(O)-O-, -CH_2-N(R^4)-C(O)-N(R^4)-, -CH_2-O-C(O)-, -CH_2-O-C(O)-N(R^4)-, -CH_2-O-C(O)-O- o arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R^5;

R^2 es $^-$OH, -N_3, -N(R^3)$_2$, -N(R^3)-C(O)-R^3, -N(R^3)-C(O)-N(R^3)$_2$, -N(R^3)-C(O)-OR^3, -N(R^3)-S(O)$_2$-R^3, tetrazol o triazol, en donde el tetrazol y triazol están opcionalmente sustituidos con R^3

y en donde, cuando R^1 es -CH_2-OH, R^2 es -N_3, -N(R^3)$_2$, -N(R^3)-C(O)-R^3, -N(R^3)-C(O)-N(R^3)$_2$, -N(R^3)-C(O)-OR^3, N(R^3)-S(O)$_2$-R^3, tetrazol o triazol, en donde el tetrazol y triazol están opcionalmente sustituidos con R^3;

cada R^3 es, de modo independiente, -H, -alquilo (C_1-C_5), alquilo (C_1-C_5) halosustituido o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde uno o varios grupos -CH_2- del

alquilo o cicloalquilo pueden estar reemplazados cada uno por un grupo heteroatómico seleccionado, de modo independiente, de -O-, -S- y -N(R^4)- y -CH_3 del alquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de -N(R^4)$_2$, -OR^4 y -S(R^4), en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono;

cada R^4 es, de modo independiente, -H, -alquilo (C_1-C_{20}) o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde uno a seis grupos -CH_2- del alquilo o cicloalquilo separados por al menos dos átomos de carbono pueden estar reemplazados cada uno por un heteroátomo seleccionado, de modo independiente, de -O-, -S- o -N(R^4)- y -CH_3 del alquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de -N(R^4)$_2$, -OR^4 y -S(R^4), en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono; y en donde el alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de halo;

cada R^5 es, de modo independiente, -H, cicloalquilo (C_3-C_{20}) o alquilo (C_1-$C_6$0), en donde uno a seis grupos -CH_2- del cicloalquilo o 1 a 20 grupos -CH_2- del alquilo pueden estar reemplazados cada uno por heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de -O-, -S- y -N(R^4)-, en donde los heteroátomos están separados por al menos dos átomos de carbono y -CH_3 del alquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de -N(R^4)$_2$, -OR^4 y -S(R^4), en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono; y en donde el alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de halo; y

cada R^6 es, de modo independiente, H, -C≡CH, -C=CH_2, -CH_3, -N_3, -N(R^4)$_2$, -OH, -S(O)-(R^4), -S(O)$_2$-(R^4), -C(O)-OH, -S-S-arilo, -S-S-heteroarilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en donde cada arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R^5;

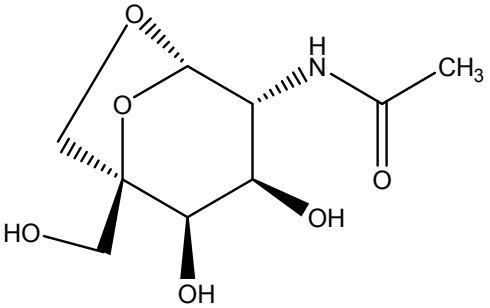
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden (i) un compuesto de la fórmula (A); y (ii) un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención incluye un método de tratamiento de una enfermedad o condición hepática o una enfermedad o condición modulada por el hígado incluyendo angioedema hereditario, tirosinemia familiar de tipo I, síndrome de Alagille, deficiencia de alfa-1-antitripsina, síntesis de ácido biliar y defectos metabólicos, atresia biliar, enfermedad hepática con fibrosis quística, hepatitis

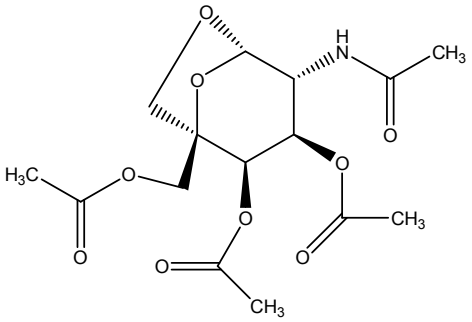
neonatal idiopática, hepatopatías mitocondriales, colestasis intrahepática familiar progresiva, colangitis esclerosante primaria, amiloidosis de transtiretina, hemofilia, hipercolesterolemia familiar homocigota, hiperlipidemia, esteatohepatitis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), hiperglicemia diabetes mellitus de tipo II y enfermedades que implican una producción de glucosa hepática anormalmente elevada similar a la diabetes mellitus de tipo II, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de la fórmula (A) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de la fórmula (B)



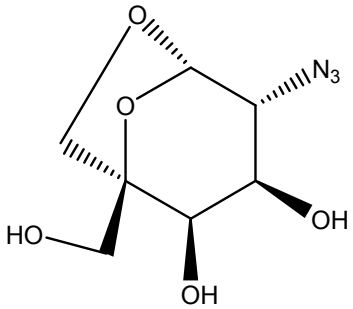
(B) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de la fórmula (C)



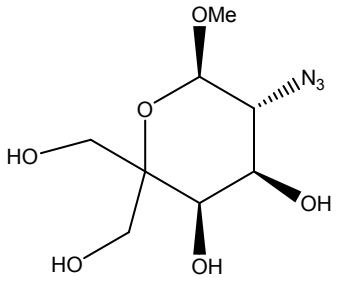
(C) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de la fórmula (D)



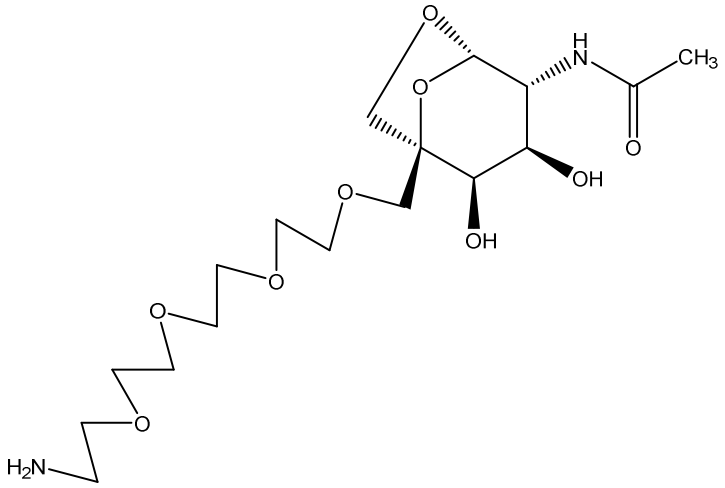
(D) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de la fórmula (E)



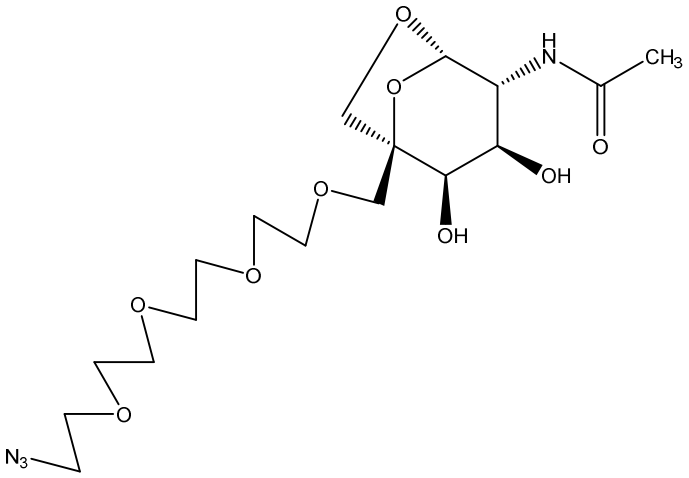
(E) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto más de la presente invención incluye compuestos de la fórmula (F)



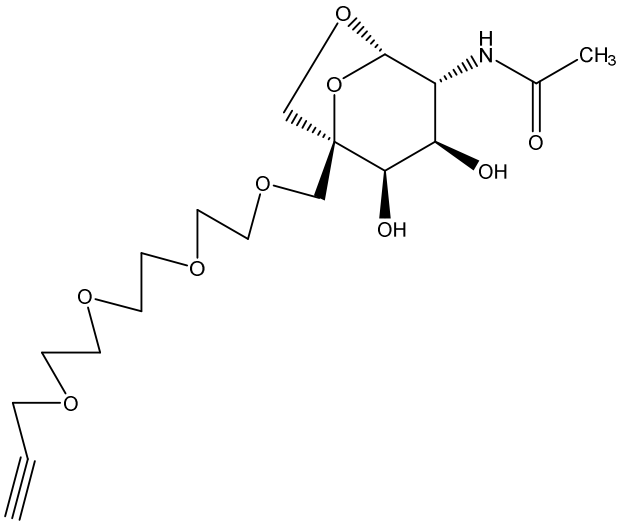
(F) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto más de la presente invención incluye compuestos de la fórmula (G)



(G) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de la fórmula (H)



(H) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se ha de entender que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son sólo ilustrativas y explicativas y no son restrictivas de la invención tal como se reivindica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 representa la estructura cristalina refinada para el compuesto del Ejemplo 23 que se graficó usando el paquete de trazado SHELXTL con elipsoides dibujados a un nivel de confianza del 50%.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se puede entender incluso más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de formas de realización de ejemplo de la invención y los ejemplos incluidos allí.

Antes de revelar y describir los presentes compuestos, composiciones y métodos, se ha de entender que esta invención no se limita a métodos sintéticos específicos de preparación que, de hecho, pueden variar. También se entiende que la terminología usada en la presente es con fines de describir sólo formas de realización particulares y no pretende ser limitativa. El plural y el singular se deben tratar como indistintos, distinto de la indicación de cantidad:

Como se usa en la presente, el término “alquilo” se refiere a un radical hidrocarbonado de la fórmula general C_nH_{2n+1}. El radical alcano puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, la expresión “alquilo (C_1-C_6)” se refiere a un grupo alifático lineal o ramificado monovalente que contiene 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo,

metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo, y similares). De modo similar, la porción de alquilo (es decir, resto de alquilo) de un grupo alcoxi, acilo (por ejemplo, alcanoílo), alquilamino, dialquilamino, alquilsulfonilo y alquiltio tiene la misma definición que antes. Cuando se indica como "opcionalmente sustituido", el radical alcano o resto de alquilo puede no estar sustituido o puede estar sustituido con uno o varios sustituyentes (en general, uno a tres sustituyentes excepto en el caso de sustituyentes de halógeno tales como percloro o perfluoroalquilos) seleccionados, de modo independiente, del grupo de sustituyentes enumerados más abajo en la definición de "sustituido". "Alquilo halosustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o varios átomos de halógeno (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, perfluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, y similares).

De modo similar, "alquileno" se refiere a un radical hidrocarbonado divalente de la fórmula general C_nH_{2n} que puede ser lineal o ramificado.

El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado insaturado univalente que tiene uno o varios enlaces dobles de carbono-carbono. El resto de alquenilo puede ser lineal o ramificado. Los grupos alquenilo de ejemplo incluyen etilenilo. "Alquenileno" como se usa en la presente se refiere a un radical hidrocarbonado insaturado divalente que tiene uno o varios enlaces dobles de carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado insaturado univalente que tiene uno o varios enlaces triples de carbono-carbono. El resto de alquinilo puede ser lineal o ramificado. "Alquinileno" como se usa en la presente se refiere a un radical hidrocarbonado insaturado divalente que tiene uno o varios enlaces triples de carbono-carbono que puede ser lineal o ramificado.

El término "arilo" significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en los que tales anillos pueden ser fusionados. Si los anillos son fusionados, uno de los anillos pueden estar completamente insaturados y los anillos fusionados pueden estar completamente saturados, parcialmente insaturados o completamente insaturados. El término "fusionado" significa que un segundo anillo está presente (es decir, unido o formado) por tener dos átomos adyacentes en común (es decir, compartidos) con el primer anillo. El término "fusionado" es equivalente al término "condensado". El término "arilo" comprende radicales aromáticos tales como bencilo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo, benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onilo, 2,3-

dihidro-1*H*-indenilo, y 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo.

El término “cicloalquilo” se refiere a anillos no aromáticos que están completamente hidrogenados y puede existir como un anillo simple, anillo bicíclico o un anillo espiro. A menos que se especifique otra cosa, el anillo carbocíclico es, en general, un anillo de 3 a 20 miembros. Por ejemplo, cicloalquilo incluyen grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, norbornilo (biciclo[2,2,1]heptil), biciclo[2,2,2]octilo, y similares.

El término “heteroarilo” significa un sistema carbocíclico aromático que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de oxígeno, nitrógeno y azufre y que tiene uno, dos o tres anillos en los que tales anillos pueden estar fusionados, en donde fusionado se define como antes. El término “heteroarilo” incluye, pero sin limitar, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridiazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridin-2(1*H*)-onilo, piridazin-2(1*H*)-onilo, pirimidin-2(1*H*)-onilo, pirazin-2(1*H*)-onilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridinilo, 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridinilo, 1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazolilo, 2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazolilo, 5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazolilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazolilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazolilo y 4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazolilo.

La expresión “sistema de suministro de fármaco” se refiere a un medio para suministrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un ligando e incluye, pero no está limitado a, polímeros tales como PEG (poli(etilenglicol) metil éter), PEG-PLA (poli(etilenglicol) metil éter-poli(D,L láctido)), PEG-PLGA (poli(etilenglicol) metil éter-poli(láctido-co-glicólido)), y PEG-PCL (poli(etilenglicol)-poli(ε−caprolactona) metil éter), Quantum Dots (Q dots), liposomas, inmunoliposomas, micelas, nanopartículas y nanogeles. Sistemas de suministro de fármacos ilustrativos se describen en Tiwari, G., “Drug Delivery Systems: an Updated Review”, Int. J. Pharm. Investig. 2 (1) p. 2-11 (Enero 2012), que se incorpora a la presente por referencia para todo propósito.

La expresión “molécula pequeña” significa un compuesto orgánico que tiene un peso molecular entre 100 y 2.000 daltons, incluyendo, pero sin limitación, compuestos sintéticos y productos naturales.

Un “anticuerpo” es una molécula de inmunoglobulina capaz de unirse específicamente a un objetivo, tal como un carbohidrato, polinucleótido, lípido,

polipéptido, etc., a través de al menos un sitio de reconocimiento del antígeno, ubicado en la región variable de la molécula de inmunoglobulina. Como se usa en la presente, el término comprende no sólo anticuerpos policlonales o monoclonales intactos, sino también sus fragmentos (tales como Fab, Fab', F(ab')2, Fv), anticuerpos de cadena (ScFv) y de dominio simple) y proteínas de fusión que comprenden una parte de anticuerpo, y cualquier otra configuración modificada de la molécula de inmunoglobulina que comprende un sitio de reconocimiento del antígeno. Un anticuerpo incluye un anticuerpo de cualquier clase, tal como IgG, IgA, o IgM (o una subclase de estos), y el anticuerpo no necesita ser de cualquier clase particular. Dependiendo de la secuencia de aminoácidos del anticuerpo del dominio constante de sus cadenas pesadas, las inmunoglobulinas pueden ser asignadas a diferentes clases. Hay cinco clases principales de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, y varias de éstas pueden ser divididas adicionalmente en subclases (isotipos), por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2. Los dominios constantes de cadena pesada que corresponden a las diferentes clases de inmunoglobulinas se denomina alfa, delta, épsilon, gamma y mu, respectivamente. Las estructuras de las subunidades y las configuraciones tridimensionales de diferentes clases de inmunoglobulinas son bien conocidas.

Como se usa en la presente, "anticuerpo monoclonal" se refiere a un anticuerpo obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos excepto por posibles mutaciones que se producen naturalmente que pueden estar presentes en cantidades menores. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos, siendo dirigidos contra un sólo sitio antigénico. Además, por contraste con los preparados de anticuerpos policlonales, que incluyen típicamente diferentes anticuerpos dirigidos contra diferentes determinantes (epítopes), cada anticuerpo monoclonal es dirigido contra un solo determinante en el antígeno. El modificador "monoclonal" indica el carácter del anticuerpo como obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogénea, y no debe interpretarse como que requiere la producción del anticuerpo por cualquier método particular. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales a ser usados de acuerdo con la presente invención pueden ser preparados por el método del hibridoma descripto primero por Kohler y Milstein, 1975, Nature 256:495, o pueden ser preparados por métodos de ADN recombinante, tal como se describe en la patente U.S. N.º 4.816.567. Los anticuerpos monoclonales también pueden ser aislados de bibliotecas de fagos generadas usando, por ejemplo,

las técnicas descriptas en McCafferty et al., 1990, Nature 348:552-554.

Una “región variable” de un anticuerpo se refiere a la región variable de la cadena liviana del anticuerpo o la región variable de la cadena pesada del anticuerpo, o bien sola o en combinación. Como es conocido en el arte, las regiones variables de la cadena pesada y de la cadena liviana consisten cada una en cuatro regiones marco (FR) conectadas por tres regiones determinantes de complementariedad (CDR) que contienen regiones hipervariables. Las CDR en cada cadena son mantenidas juntas en estrecha proximidad por las FR y, con las CDR de la otra cadena, contribuyen a la formación del sitio de unión al antígeno de los anticuerpos. Hay al menos dos técnicas para determinar las CDR: (1) una enfoque basado en la variabilidad de las secuencias en especies cruzadas (es decir, Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, (5ta. ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda MD)); y (2) un enfoque basado en estudios cristalográficos de complejos antígeno-anticuerpo (Al-lazikani et al, 1997, J. Molec. Biol. 273:927-948). Como se usa en la presente, una CDR puede referirse a CDR definidas por cualquier enfoque o por una combinación de ambos enfoques.

Como se conoce en el arte, una “región constante” de un anticuerpo se refiere a la región constante de la cadena liviana del anticuerpo o la región constante de la cadena pesada del anticuerpo, o bien solas o en combinación.

La frase “cantidad terapéuticamente efectiva” significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata la enfermedad, la condición o el trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, la condición o el trastorno particular, o (iii) evita o retarda la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, la condición o el trastorno particular descriptos en la presente.

El término “animal” se refiere a seres humanos (hombres o mujeres), animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y caballos), animales que son fuente de alimentos, animales de zoológico, animales marinos, pájaros y otras especies animales similares. “Animales comestibles” se refiere a animales que son fuente de alimentos, tales como vacas, cerdos, ovejas y aves de corral.

La frase “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia o la composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que es tratado con ésta.

Los términos “tratando”, “tratar” o “tratamiento” comprenden tanto el tratamiento

preventivo, es decir, profiláctico, como el tratamiento paliativo.

Como se usa en la presente, "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier material que, cuando se combina con un ingrediente activo, permite que el ingrediente retenga la actividad biológica y no reaccione con el sistema inmunológico del sujeto. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, cualquiera de los portadores farmacéuticos estándar, tales como una solución salina con tampón fosfato, agua, emulsiones tales como emulsión aceite/agua, y varios tipos de agentes humectantes. Los diluyentes preferidos para la administración por aerosol o la administración parenteral son solución salina con tampón fosfato (PBS) o solución salina normal (0,9%). Las composiciones que comprenden tales portadores son formuladas por métodos convencionales bien conocidos (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18va. edición, A. Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990; y Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20va. Ed., Mack Publishing, 2000).

El término “compuestos de la presente invención” (a menos que se identifique específicamente de otra manera) se refiere a compuestos de la fórmula (A), y todos los compuestos enantiómeros, tautómeros y marcados isotópicamente. Los hidratos y solvatos de los compuestos de la presente invención se consideran composiciones de la presente invención, donde el compuesto está asociado con agua o solvente, respectivamente. Los compuestos también pueden existir en uno o más estados cristalinos, es decir, como cocristales, polimorfos, o pueden existir como sólidos amorfos. Todas estas formas están comprendidas por las reivindicaciones.

El término “ligador” es un grupo químico que conecta uno o más otros grupos químicos a través de al menos un enlace covalente. El ligador puede incluir uno o más grupos espaciadores incluyendo, pero no limitado a, alquileno, alquenileno, alquinileno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo y similares. El ligador puede tener carga neutra, carga positiva o carga negativa. Adicionalmente, el ligador puede ser escindible, de tal modo que el enlace covalente del ligador que une al ligador con otro grupo químico dentro del ligador o que se une al ligando puede ser roto o escindido bajo determinadas condiciones (ver, por ejemplo, H. Bruyere, et al., “Tuning the pH Sensitivities of Orthoester based compounds for Drug Delivery Applications by Simple Chemical Modification”, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 20, 2200 (2010) y A.A. Kislukhin et al., “Degradable Conjugates from Oxanorbornadiene Reagents”, Journal of the American Chemical Society, 134, 6491 (2012). Estas condiciones incluyen pH, temperatura,

concentración salina, un catalizador o una enzima. (G. M. Dubowchik et al., “Cathepsin B-Labile Dipeptide Linkers for Lysosomal Release of Doxorubicin from Internalizing Immunoconjugates: Model Studies of Enzymatic Drug Release and Antigen-Specific In Vitro Anticancer Activity”, Bioconjugate Chemistry, 13, 855 (2002), G. Leriche et al., “Cleavable Linkers in Chemical Biology”, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 20, 571 (2012), C.P.R. Hackenberger et al., “Chemoselective Ligation and Modification Strategies for Peptides and Proteins”, Angewandte Chemie International Edition, 47, 10030 (2008); D.M. Patterson et al., “Finding the Right (Bioorthogonal) Chemistry”, ACS Chemical Biology, 9, 592 (2014); C.A. Blencowe et al., “Self-immolative Linkers in Polymeric Delivery Systems”, Polymer Chemistry, 2, 773 (2011). Las divulgaciones de las publicaciones arriba mencionadas se incorporan en la presente por referencia en su totalidad para todo propósito.

En algunas formas de realización, el ligador es escindible en condiciones intracelulares, de tal modo que la escisión del ligador libera a la unidad del ligando del compuesto de la fórmula A en el medio ambiente intracelular. En algunas formas de realización, el ligador es escindible por un agente de escisión que está presente en el medio ambiente intracelular (por ejemplo, dentro de un lisosoma o endosoma o caveolo). Un ejemplo de un ligador escindible es un ligador enzimáticamente escindido, es decir, un ligador peptidilo que es escindido por una enzima peptidasa o proteasa intracelular, incluyendo, pero no limitado a, una proteasa lisosómica o endosómica. En algunas formas de realización, el ligador peptidilo tiene al menos dos aminoácidos de longitud o al menos tres aminoácidos de longitud. Los agentes enzimáticos de escisión incluyen las catepsinas B y D y plasmina, todas las cuales son conocidas por hidrolizar derivados de fármacos dipeptídicos que resultan en la liberación del fármaco activo dentro de las células objetivo (ver, Dubowchik, Gene M. et al., Cathepsin B-Labile Dipeptide Linkers for Lysosomal Release of Doxorubicin, Bioconjugate Chem. 2002, 13, 855-869). Tales ligadores incluyen péptidos y dipéptidos incluyendo aquellos descriptos en las publicaciones arriba mencionadas que se incorporan a la presente por referencia en su totalidad para todo propósito.

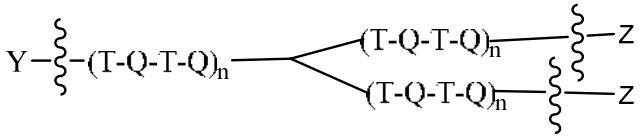
Otros ligadores escindibles pueden ser escindidos por reactivos nucleofílicos/básicos, reactivos reductores, foto-irradiación y reactivos electrofílicos/ácidos (ver, Leriche, Geoffray, et al., Escindible Linkers in Chemical Biology, Bioorganic & Medicinal Chemistry 20 (2012) 571-582).

En otra forma de realización, la unidad de ligador no es escindible y el fármaco es liberado por el compuesto de la fórmula A por degradación. Este proceso es

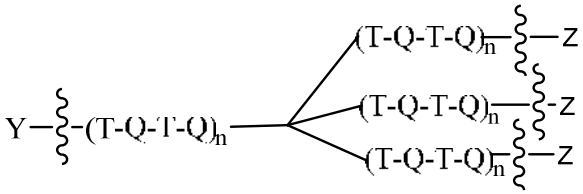
denominado frecuentemente eliminación auto-inmoladora, que funciona por ciclación o reacciones en cascada electrónicas activadas por entropía y termodinámica. Un ejemplo de un ligador no escindible es una especie aromática, rica en electrones, polisustituida, con un grupo amino o hidroxilo u otro grupo dador de electrones que es conjugado con un grupo saliente a una posición bencílica (ver, Blencowe, Christopher A. et al., Self-immolative Linkers in Polymeric Delivery Systems, Polymer Chemistry, 2011, 2, 773-790). Los ligadores de eliminación auto-inmoladores incluyen, pero no están limitados a, ligadores a base de anilina, ligadores a base de N-hidroxianilina, ligadores a base de fenol, ligadores a base de eliminación 1,8, ligadores a base de ciclación (es decir, ligadores a base de hidroxilo, ligadores a base de amino y ligadores a base de tiol), conjugados de polímero-dendrón, y conjugados de polímero (es decir, conjugados poliméricos de N-(2-hidroxipropil)-metacrilamida (HPMA), conjugados poliméricos de poli-etilenglicol (PEG)) (ver, I. Tranoy-Opalinski, et al., Design of Self-Immolative Linkers for Tumour-Activated Prodrug Therapy, Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2008, 8, 618-637; Blencowe, Christopher A. et al., Self-immolative Linkers in Polymeric Delivery Systems, Polymer Chemistry, 2011, 2, 773-790).

Típicamente, el ligador no es escindido sustancialmente en el medio ambiente extracelular. Como se usa en la presente, "no escindido sustancialmente en el entorno extracelular" en el contexto de un ligador significa que no más de 20%, típicamente no más que aproximadamente 15%, más típicamente no más que aproximadamente 10%, y más típicamente aún no más que aproximadamente 5%, no más que aproximadamente 3% o no más que aproximadamente 1 % de los ligadores en una muestra de compuesto de la fórmula A que incluye el grupo X-Y, son escindidos, cuando el compuesto está presente en un entorno extracelular (por ejemplo, plasma). El hecho de que un ligador no esté sustancialmente escindido en el entorno extracelular puede ser determinado, por ejemplo, incubando el compuesto con plasma durante un tiempo predeterminado hasta 24 horas (por ejemplo, 2, 4, 8, 16 o 24 horas) y luego cuantificando la cantidad de ligando libre presente en el plasma.

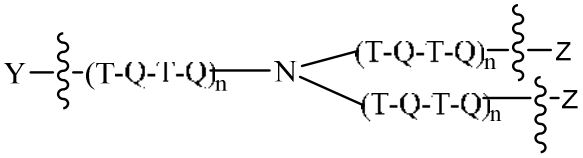
El ligador puede ser un ligador ramificado monovalente, bivalente o trivalente. En una forma de realización, el ligador es un puente disulfuro. En otra forma de realización, el ligador es cualquiera de las estructuras L1-L10, que muestran la unión a Y Z (donde Y Z representan grupos como se presentan en la síntesis):



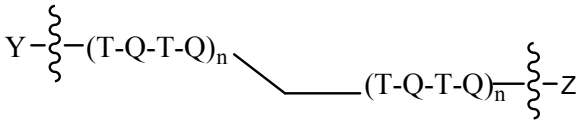
L1



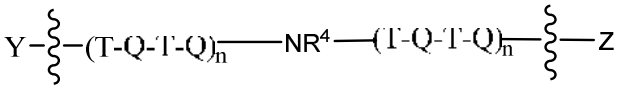
L2



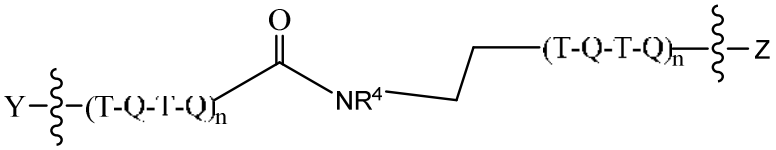
L3



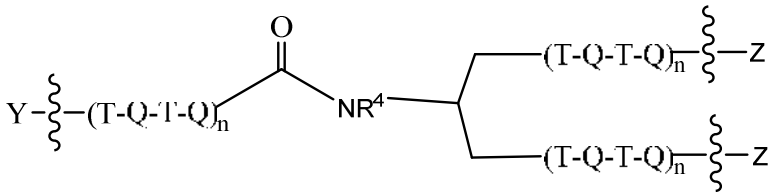
L4



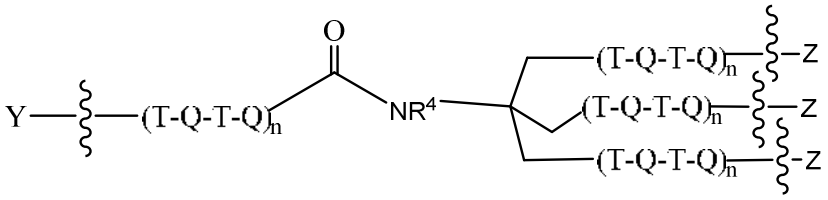
L5



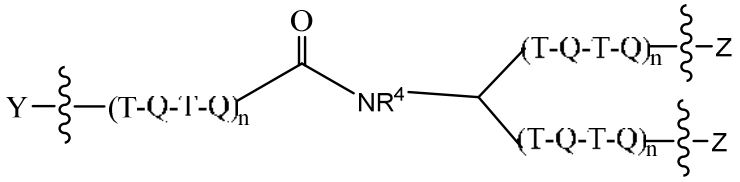
L6



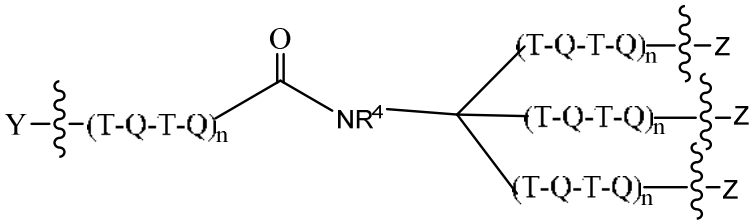
L7



L8



L9



L10

En donde cada T, de modo independiente, está ausente o es alquileno, alquenileno o alquinileno, en donde uno o varios grupos $-CH_2-$ del alquileno, alquenileno o alquinileno pueden estar reemplazados, cada uno de modo independiente, con un grupo heteroatómico seleccionado, de modo independiente, de -O-, -S- y $-N(R^4)-$, en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono;

cada Q, de modo independiente, está ausente o es C(O), $C(O)-NR^4$, $NR^4-C(O)$,$O-C(O)-NR^4$, $NR^4-C(O)-O$, $-CH_2-$, un heteroarilo o un grupo heteroatómico seleccionado de O, S, S-S, S(O), $S(O)_2$ y NR^4, en donde al menos dos átomos de carbono separan los grupos heteroatómicos O, S, S-S, S(O), $S(O)_2$ y NR^4 de cualquier otro grupo heteroatómico;

cada R^4 es, de modo independiente, -H, -alquilo (C_1-C_{20}) o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde uno a seis grupos $-CH_2-$ del alquilo o cicloalquilo separados por al menos dos átomos de carbono puede estar reemplazado por -O-, -S- o $-N(R^4)-$ y $-CH_3$ del alquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de $-N(R^4)2$, $-OR^4$ y $-S(R^4)$, en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono; y en donde el alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de halo; y

cada n es, de modo independiente, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,11,12,13,14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 ó 40. En donde, si n es mayor que 1, cada T y cada Q de cada (T-Q-T-Q) se seleccionan de modo independiente.

En una forma de realización, Q es un heteroarilo seleccionado de 1H-1,2,3-triazolilo, priridinilo y 1,2,3,4-tetrazolilo.

La longitud del ligador podría ser ajustada por el valor de n para optimizar la accesibilidad a la molécula objetivo. En algunos casos, la longitud óptima del ligador podría ser designada analizando el sitio de interacción fármaco-objetivo o el espacio requerido para escindir adecuadamente el compuesto de la fórmula (A).

Por “material derivado genéticamente” se entiende que incluye proteínas (incluyendo una proteína Cas9), plásmidos (incluyendo un plásmido que codifica la proteína Cas9 o una proteína cas9 y una secuencia guía), secuencias de ARN tales como secuencias de mARN, siARN y ribonucleoproteínas Cas9. La ribonucleoproteína Cas9 puede comprender dos elementos ligados o unidos: (a) un primer elemento que comprende un elemento de reconocimiento que puede incluir una secuencia tracr mate y al menos una secuencia guía para la inserción corriente arriba de la secuencia tracr mate o una secuencia guía simple (sgARN), donde, cuando es expresada, la secuencia guía dirige la unión específica de la secuencia de la ribonucleoproteína Cas9 a una secuencia objetivo en una célula eucariótica, y (b) un segundo elemento que comprende una secuencia de proteína Cas9 y opcionalmente una o más secuencias de localización nucleares (NLSs), tal como aproximadamente o más que aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o más NLS. En algunas formas de realización, el segundo elemento comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 NLS en, o cerca del extremo amino, el extremo carboxi o una combinación de estos (por ejemplo, una o más NLS en el extremo amino y una o más NLS en el extremo carboxi). Cuando se encuentran presentes más de una NLS, cada una puede ser seleccionada independientemente de las otras, de tal modo que una sola NLS puede estar presente en más de una copia y/o en combinación con una o más de otras NLS presentes en una o más copias. Una “secuencia guía” es cualquier secuencia de polinucleótido que tiene suficiente complementariedad con una secuencia de polinucleótido objetivo para hibridarse con la secuencia objetivo y dirigir la unión específica de la secuencia de una ribonucleoproteína Cas9 a la secuencia objetivo. Las proteínas, los plásmidos y las ribonucleoproteínas Cas9 ilustrativas se describen en el documento US20140068797, publicado el 6 de marzo de 2014; el documento US

2015031134, publicado el 29/01/2015; y el documento US 2015079681, publicado el 19/03/2015, todos los cuales se incorporan en la presente en su totalidad para todo propósito.

En algunas formas de realización, la secuencia guía comprende al menos 8 nucleótidos, donde el grado de complementariedad entre la secuencia guía y su secuencia objetivo correspondiente, cuando están alineadas óptimamente usando un algoritmo de alineamiento adecuado, es de aproximadamente o más que aproximadamente 50%, 60%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97,5%, 99%, o más. El alineamiento óptimo puede ser determinado con el uso de cualquier algoritmo adecuado para alinear secuencias, ejemplos ilustrativos de los cuales incluyen el algoritmo de Smith-Waterman, el algoritmo de Needleman-Wunsch, los algoritmos basados en la transformada de Burrows-Wheeler (por ejemplo, el alineador de Burrows Wheeler), ClustalW, Clustal X, BLAT, Novoalign (Novocraft Technologies, ELY (Illumina, San Diego, Calif.), SOAP (disponible en soap.genomics.org.cn), y Maq (disponible en maq.sourceforge.net).

Las secuencias de la proteína Cas9 de diferentes especies incluyendo *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, y *S. thermophilus* presentan una arquitectura conservada que tiene un dominio de endonucleasa homing HNH y un dominio de endonucleasa RuvC/RNaseH dividido, por lo que cada proteína Cas9 comparte 4 motivos primarios: los motivos 1, 2, y 4, que son motivos tipo RuvC y el motivo 3, que es un motivo HNH. Para *Steptococcus pyogenes* (SEQ ID No:8), el motivo 1 es SEQ ID NO:260, el motivo 2 es SEQ ID NO:261, el motivo 3 es SEQ ID NO:262, y el motivo 4 es SEQ ID NO:263. Por lo tanto, por “secuencia de proteína Cas9” se entiende un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 4 motivos dentro de la secuencia que tienen al menos aproximadamente 75 por ciento, al menos aproximadamente 80 por ciento, al menos aproximadamente 85 por ciento, al menos aproximadamente 90 por ciento, al menos aproximadamente 95 por ciento, al menos aproximadamente 99 por ciento o 100 por ciento de identidad de secuencia de aminoácidos con respecto a los motivos 1, 2, 3, y 4 de la secuencia de aminoácidos de Cas9 de cualquiera de las SEQ ID NOs:260-263, o con respecto a las partes correspondientes en cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NOs:1-829. En otra forma de realización, la secuencia de aminoácidos Cas9 tiene al menos aproximadamente 75 por ciento, al menos aproximadamente 80 por ciento, al menos aproximadamente 85 por ciento, al menos aproximadamente 90 por ciento, al menos aproximadamente 95 por ciento, al menos aproximadamente 99 por

ciento o 100 por ciento de identidad de secuencia de aminoácidos con respecto a los aminoácidos en las posiciones 7 a 166 o 731 a 1003 de la SEQ ID NO:8 o los aminoácidos correspondientes de los presentados en las SEQ ID NOs:1-7, 9-829.

La secuencia de la proteína Cas9 puede ser modificada de tal modo de ser optimizada por el codón para la expresión en una célula eucariótica o para incluir modificaciones a la secuencia para impactar en su función. En algunas formas de realización, la secuencia de proteína Cas9 dirige la escisión de una o dos hebras de ADN en la ubicación de la secuencia objetivo tal como con una nickasa Cas9 (es decir, Cas9-D10A) usada en combinación con la o las secuencias guía, por ejemplo, dos secuencias guía, que tienen como objetivo las hebras sentido y antisentido, respectivamente, del ADN objetivo, permitiendo de este modo que ambas hebras sean melladas y dando por resultado una unión de extremos no homóloga. La Cas9-D10A con una secuencia guía simple puede crear indels. Sin embargo, en otras formas de realización, la secuencia de proteína Cas9 no tiene actividad de escisión de hebras de ADN, tal como con el uso selectivo de dominios Cas (dCas) catalíticamente inactivos. En otras formas de realización, la secuencia de la proteína Cas9 es modificada para permitir la unión covalente con la proteína Cas9 o la ribonucleoproteína Cas9, incluyendo modificaciones de los residuos de lisina y cisteína. En otras formas de realización, la ribonucleoproteína Cas9 es capaz de dirigir la escisión de las hebras de ARN, como se describe en O/'Connell, Mitchell R., et al., Programmable RNA recognition and cleavage by CRISPR/Cas9, Nature, 2014, 516, p263-266.

Las modificaciones de la secuencia de la proteína Cas9 pueden incluir una mutación D1OA (aspartato a alanina en la posición de aminoácido 10 de la SEQ ID NO: 8) (o la mutación correspondiente de cualquiera de las proteínas presentadas en las SEQ ID NOs: 1-829) que puede escindir la hebra complementaria del ADN objetivo pero tiene una capacidad reducida para escindir la hebra no complementaria del ADN objetivo (resultando así en una sola ruptura de hebra en lugar de una ruptura de hebra doble). Otra modificación es una mutación H840A (histidina a alanina en la posición de aminoácido 840 de la SEQ ID NO: 8) (o la mutación correspondiente de cualquiera de las proteínas presentadas como SEQ ID NOs:1-829) que puede escindir la hebra no complementaria del ADN objetivo pero tiene una capacidad reducida para escindir la hebra complementaria del ADN objetivo (resultando así en una ruptura de hebra simple en lugar de una ruptura de hebra doble). El uso de la variante D1OA o H840A de Cas9 (o las mutaciones correspondientes en cualquiera de las proteínas presentadas como SEQ ID NOs: 1-829) puede alterar el resultado biológico esperado

porque la unión de extremos no homólogos es mucho más probable que ocurra cuando están presentes rupturas de hebras dobles como opuesto a rupturas de hebras simples.

Otros residuos pueden ser mutados para inactivar también una nucleasa particular del motivo 1, 2, 3 ó 4. Como ejemplos no limitativos, los residuos D10, G12, G17, E762, H840, N854, N863, H982, H983, A984, D986 y/o A987 (o las mutaciones correspondientes de cualquiera de las proteínas presentadas como SEQ ID NOs: 1-829) pueden ser modificados. Las mutaciones pueden incluir sustituciones, adiciones y eliminaciones, o cualquier combinación de estos. En algunos casos, la mutación convierte el aminoácido mutado en otro aminoácido, tal como alanina. Otras modificaciones incluyen una modificación de base, una modificación de estructura, y/o una modificación de una unión internucleósido.

Por “secuencia de localización nuclear” (NLS) se entiende una secuencia de aminoácido que ayuda a la ribonucleoproteína Cas9 a entrar en el núcleo de una célula eucariótica. En consecuencia, una NLS comprende típicamente una o más secuencias cortas de lisinas o argininas cargadas positivamente expuestas en la superficie de la proteína. NLS ilustrativas incluyen, pero no están limitadas a, una secuencia NLS derivada de: la NLS del antígeno T grande del virus SV40, que tiene la secuencia de aminoácidos PKKKRKV (SEQ ID NO: 830); la NLS de nucleoplasmina (por ejemplo, la nucleoplasmina bipartita NLS con la secuencia KRPAATKKAGQAKKKK (SEQ ID NO: 831); la c-myc NLS que tiene la secuencia de aminoácidos PAAKRVKLD (SEQ ID NO: 832) o RQRRNELKRSP (SEQ ID NO: 833); la hRNPA1 M9 NLS que tiene la secuencia NQSSNFGPMKGGNFGGRSSGPYGGGGQYFAKPRNQGGY (SEQ ID NO: 834); la secuencia RMRIZFKNKGKDTAELRRRRVEVSVELRKAKKDEQILKRRNV (SEQ ID NO: 835) del dominio IBB de importina-alfa; las secuencias VSRKRPRP (SEQ ID NO: 836) y PPKKARED (SEQ ID NO: 837) de la proteína T de mioma; la secuencia PQPKKKPL (SEQ ID NO: 838) de p53 humano; la secuencia SALIKKKKKMAP (SEQ ID NO: 839) de c-abl IV de ratón; las secuencias DRLRR (SEQ ID NO: 840) y PKQKKRK (SEQ ID NO: 841) del virus de la influenza NS1; la secuencia RKLKKKIKKL (SEQ ID NO: 842) del antígeno delta del virus de la hepatitis; la secuencia REKKKFLKRR (SEQ ID NO: 843) de la proteína Mx1 de ratón; la secuencia KRKGDEVDGVDEVAKKKSKK (SEQ ID NO: 844) de la poli(ADP-ribosa) polimerasa humana; la secuencia RKCLQAGMNLEARKTKK (SEQ ID NO: 845) del glucocorticoide (humano) de los receptores hormonales esteroides; la secuencia

MAPKKKRKVGIHRGVP (SEQ ID NO:846); y la secuencia PKKKRKVEDPKKKRKVD (SEQ ID NO:847).

En una forma de realización de un compuesto de la fórmula (A), R^1 es Z-X-Y y R^2 es -NH-C(O)-CH_3.

En otra forma de realización de un compuesto de la fórmula (A), Y es una secuencia de ARN.

En otra forma de realización de un compuesto de la fórmula (A), Y es una secuencia de siARN.

En otra forma de realización, un compuesto de la fórmula (A) es capaz de unirse a un receptor presente en un hepatocito.

En otra forma de realización, el receptor presente en un hepatocito es un receptor de asialoglicoproteína.

En una forma de realización de la composición farmacéutica, dicho compuesto o dicha sal terapéuticamente aceptable de ésta está presente en una cantidad terapéuticamente efectiva.

Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados por vías de síntesis que incluyen procesos análogos a aquellos bien conocidos en el arte de la química, particularmente a la luz de la descripción allí contenida. Los materiales de partida generalmente se pueden obtener de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se pueden preparar fácilmente usando métodos bien conocidos por los expertos en el arte (por ejemplo, preparados por métodos descriptos en general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, Nueva York (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4ta. edición, editorial Springer-Verlag, Berlín, incluyendo suplementos (también disponibles a través de la base de datos Beilstein online)).

Para propósitos ilustrativos, los esquemas de reacción ilustrados más abajo proporcionan vías potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención así como también sus intermediarios de síntesis clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, ver la sección de Ejemplos más abajo. Los expertos en el arte apreciarán que se podrán usar otras vías de síntesis para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque se ilustran materiales de partida y reactivos específicos en los esquemas y se comentan más abajo, otros materiales de partida y reactivos pueden ser sustituidos fácilmente para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos descriptos más abajo pueden ser

modificados en base a esta divulgación usando la química convencional bien conocida por los expertos en el arte.

En la preparación de compuestos de la presente invención, puede ser necesaria la protección de la funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de intermediarios. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos amino-protectores adecuados (NH-Pg o NPg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *t*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz), 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc) y ftalimida (Pht). Un "grupo hidroxi-protector" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxi que bloquea o protege la funcionalidad hidroxi. Los grupos hidroxilo-protectores (O-Pg) adecuados incluyen, por ejemplo, alilo, acetilo (Ac), sililo (como trimetilsililo (TMS) o *ter*-butildimetilsililo (TBS)), bencilo (Bn), *para*-metoxibencilo (PMB), tritilo (Tr), *para*-bromobenzoilo, *para*-nitrobenzoilo y similares (bencilideno, cetales cíclicos, ortoésteres, ortoamidas para protección de 1,2- o 1,3-dioles). La necesidad de tal protección es fácilmente determinada por un experto en el arte. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, ver, T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

El Esquema 1 muestra los procedimientos generales que se podrían usar para proporcionar los compuestos de la presente invención. En la etapa 1 del Esquema 1, el intermediario sintético (**I-a**), que puede ser preparado por los procedimientos descriptos por H. Paulsen y M. Paal en Carbohydrate Research, **135**, 53 (1984), es persililado en condiciones clásicas [usando cloruro de trimetilsililo y piridina a temperatura ambiente (aproximadamente 23 °C)] seguido por escisión selectiva del grupo trimetilsililo que protege al alcohol primario (por tratamiento en condiciones básicas tales como carbonato de potasio en un solvente alcohólico tal como metanol a una temperatura que oscila entre aproximadamente -10 grados Celsius a temperatura ambiente) para revelar un intermediario de alcohol primario (**I-b**). En la etapa 2 del Esquema 1, el grupo hidroximetileno adicional hallado en el intermediario (**I-c**) puede ser introducido en el glicósido por medio de una oxidación de Parikh-Doering descripta por J. R. Parikh y William v. E. Doering en Journal of the American Chemical Society, **89**, 5505-5507 (1967) seguido por tratamiento con una fuente de formaldehído (por ejemplo, solución de formaldehído en agua, paraformaldehído sólido) en presencia de un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio, alcóxido de sodio) en agua o en un solvente alcohólico a una temperatura que oscila entre aproximadamente

temperatura ambiente a aproximadamente 60 grados Celsius. Esto se denomina reacción de aldol-Cannizzaro. También se pueden usar modificaciones de este proceso conocidas por los expertos en el arte. Por ejemplo, otros oxidantes, como el ácido 2-yodoxibenzoico estabilizado descripto por Ozanne, A. et al. en Organic Letters, **5**, 2903 (2003), la oxidación de Swern descripta en Kanji Omura y Daniel Swern en Tetrahedron, **34**, 1651 (1978), así como también otros oxidantes conocidos por los expertos en el arte también pueden ser usados. La secuencia de aldol Cannizzaro ha sido descripta por Robert Schaffer en el Journal of The American Chemical Society, **81**, 5452 (1959) y Amigues, E.J., et al., en Tetrahedron, **63**, 10042 (2007). Las condiciones experimentales de la etapa 2 en el Esquema 1 también promueven la escisión de los grupos trimetilsililo que protegen a los alcoholes secundarios. En la etapa 3 del Esquema 1, el intermediario (I-c) es tratado con un ácido orgánico o inorgánico (por ejemplo, ácido sulfúrico) o una resina ácida en un solvente como agua a una temperatura que oscila entre aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100 grados Celsius para producir el compuesto (**1**) de la presente invención. En la etapa 4 del Esquema 1, el compuesto (**1**) puede ser tratado con un agente reductor conocido por reducir grupos azido a la amina correspondiente (por ejemplo, hidrogenación catalítica mediada por un metal de transición, uso de trifenilfosfina en agua en condiciones experimentales clásicas bien conocidas por los expertos en el arte). El tratamiento subsiguiente en presencia de un agente acilante (por ejemplo, anhídrido acético o cloruro de acetilo en presencia de piridina o trietilamina en un solvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano a una temperatura que oscila entre 0 y 80 grados Celsius) proporciona el compuesto (**2**) de la presente invención. En la etapa 5 del Esquema 1, el tratamiento del compuesto (**2**) en presencia de un alcóxido (por ejemplo, metóxido de sodio) en un solvente, o una mezcla de solventes, tal como un solvente alcohólico o tetrahidrofurano a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0 a temperatura ambiente proporciona el compuesto (**3**) de la presente invención. Además, los compuestos así obtenidos pueden ser fácilmente funcionalizados luego a otros compuestos reivindicados de la presente invención usando secuencias de manipulación de grupos protectores y funcionales bien conocidos conocidas por los expertos en el arte. Así, en las etapas 6 y 7 del Esquema 1, grupos hidroxilo secundarios en los compuestos (**1**) y (**3**) respectivamente pueden ser protegidos adicionalmente por un grupo protector adecuado (por ejemplo, como un cetal cíclico después del tratamiento con 2,2-dimetoxipropano en condiciones ácidas en un solvente tal como N,N-dimetilformamida

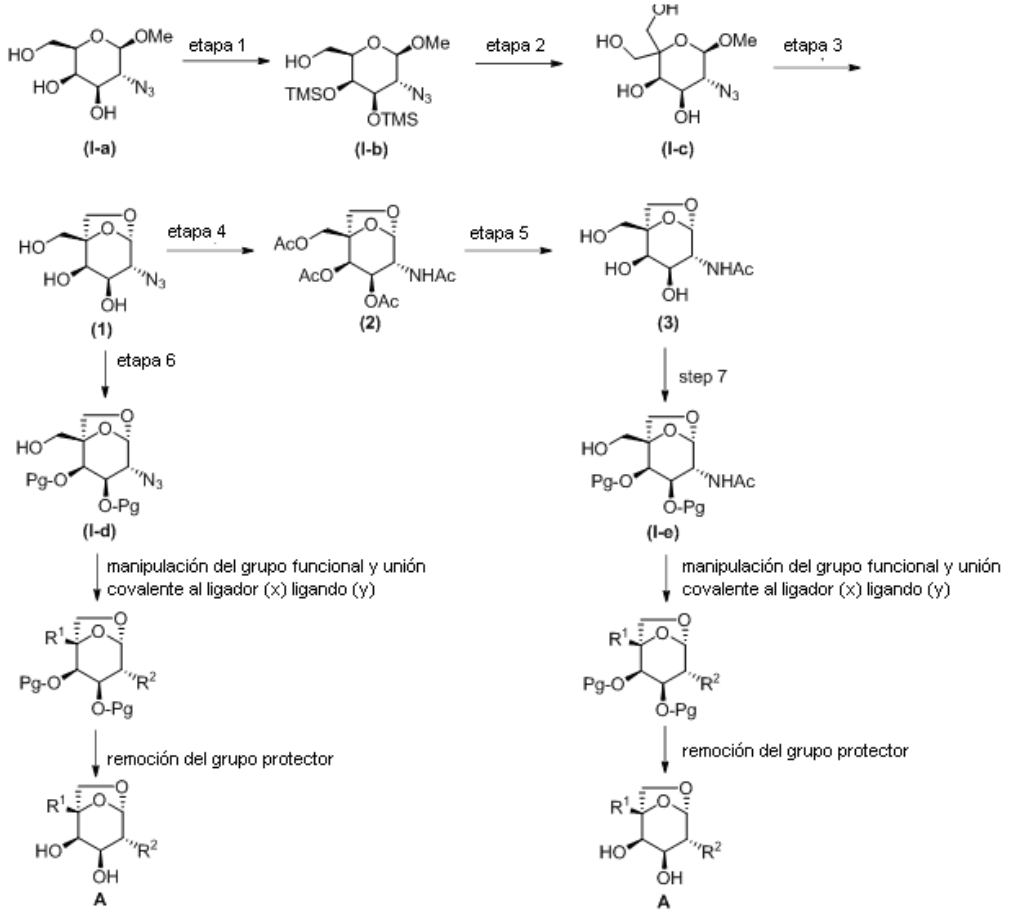
a una temperatura que oscila entre aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 90 grados Celsius) para acceder a intermediarios tales como (**I-d**) y (**I-e**). A su vez, usando transformaciones de síntesis y manipulaciones de grupos funcionales y protectores bien conocidas por los expertos en el arte, (**I-d**) y (**I-e**) son cebados para funcionalización y derivación adicional del grupo hidroxilo primario para unir el ligador X deseado y el ligando Y de interés para producir los compuestos que contienen XY reivindicados en la presente invención. La remoción de los grupos protectores (por ejemplo, Pg), usando reactivos y condiciones bien conocidas por los expertos en el arte (por ejemplo, en el caso donde los dos Pg forman un cetal cíclico tal como un acetónido, puede ser removido en condiciones ácidas usando un ácido tal como ácido acético en un solvente o mezcla de solventes tal como ácido acético, un solvente alcohólico, agua, tetrahidrofurano a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente y aproximadamente 80 grados Celsius), para revelar los grupos hidroxilo secundarios lleva a compuestos que contienen XY reivindicados en la presente invención. Por ejemplo, la alquilación del grupo hidroxilo primario en (**I-e**) puede llevar a, después de la manipulación y la remoción del grupo protector, los compuestos que contienen xY unidos a éter correspondientes reivindicados en esta invención. A los compuestos que contienen X-Y unidos a ésteres, unidos a carbonato y unidos a carbamato reivindicados en la presente invención también se puede acceder convenientemente desde (**3**) o el intermediario (**I-e**) usando los reactantes y reactivos apropiados bien conocidos por los expertos en el arte. La conversión del grupo hidroxilo primario en (**I-e**) al triflato correspondiente (**III-e-1**) seguida por el desplazamiento nucleofílico con el nucleófilo apropiado puede llevar a, después de la manipulación y remoción del grupo protector, los compuestos que contienen XY unidos a éter y tioéter correspondientes reivindicados en esta invención. La oxidación del intermediario tioéter también puede llevar a los compuestos que contienen XY unidos a sulfóxido y sulfona correspondientes reivindicados en esta invención. Además, el desplazamiento del triflato primario en (**III-e-1**) por tioacetato de potasio seguido por hidrólisis de tioéster puede proporcionar el tiol correspondiente (**III-e-2**) que proporciona el compuesto (**IV-e-1**) de la presente invención después de la manipulación y remoción del grupo protector; la alquilación adicional del tiol (**III-e-2**) y la manipulación y remoción del grupo protector también puede producir los compuestos que contienen XY unidos a tioéter reivindicados en esta invención. (**III-e-2**) también puede ser convertido al cloruro de sulfonilo correspondiente y tratado con la amina apropiada para producir, después de la manipulación y remoción del grupo

protector, los compuestos que contienen XY unidos a sulfonamida de la presente invención. El desplazamiento del triflato primario (**III-e-1**) con azida de sodio también puede producir el compuesto que contiene azida correspondiente (**III-e-3**) el que después de manipulación y remoción del grupo protector proporciona el compuesto (**IV-e-2**) de la presente invención. La reducción del compuesto (**III-e-3**) puede producir la amina primaria correspondiente (**III-e-4**) cebada para funcionalización adicional (por ejemplo, formación de una unión amida, aminación reductora, formación de sulfonamida, formación de urea, formación de carbamato, etc.) para unir el sustituyente XY y producir los compuestos reivindicados en esta invención después de la manipulación y remoción del grupo protector. (**III-e-4**) también puede producir el compuesto (**IV-e-3**) de la presente invención después de la manipulación y remoción del grupo protector. El tratamiento del intermediario de azida mencionado más arriba (**III-e-3**) con un intermediario sintético o reactivo que contiene alquino o nitrilo seguido por manipulación y remoción del grupo protector en condiciones bien conocidas por los expertos en el arte también puede producir compuestos que contienen XY unidos a triazol o tetrazol reivindicados en esta invención, respectivamente. La oxidación del grupo hidroxilo primario en (**I-e**) al aldehído correspondiente (**III-e-5**) seguido por aminación reductora, en condiciones clásicas conocidas por los expertos en el arte, con la amina apropiada, o la olefinación (tal como tipo Wittig, Horner-Wadsworth-Emmons, Petterson, Julia y sus modificaciones) seguido por reducción de la olefina formada (usando, por ejemplo, una hidrogenación catalítica mediada por metal o una reducción mediada por diimida bien conocida por los expertos en el arte), puede llevar a los compuestos que contienen X-Y unidos por nitrógeno o carbono deseados reivindicados en esta invención después de manipulación del grupo protector, y manipulación y remoción del grupo protector, respectivamente. La conversión del aldehído (**III-e-5**) al alquino correspondiente (**III-e-6**) (usando una reacción del tipo Corey-Fuchs o usando un reactivo del tipo Seyferth-Gilbert) seguido por manipulación y remoción del grupo protector puede llevar al compuesto (**IV-e-4**) reivindicado en la presente invención. A su vez, el tratamiento del alquino (**III-e-6**) o (**IV-e-4**) con un intermediario sintético o un reactivo que contiene azida seguido por manipulación y remoción del grupo protector en condiciones bien conocidas por los expertos en el arte también puede producir los compuestos que contienen XY unidos a triazol reivindicados en esta invención. El alquino (**III-e-6**) también puede servir como un intermediario sintético útil para acceder a otros compuestos reivindicados en esta invención después del tratamiento con los reactivos apropiados bajo acoplamientos

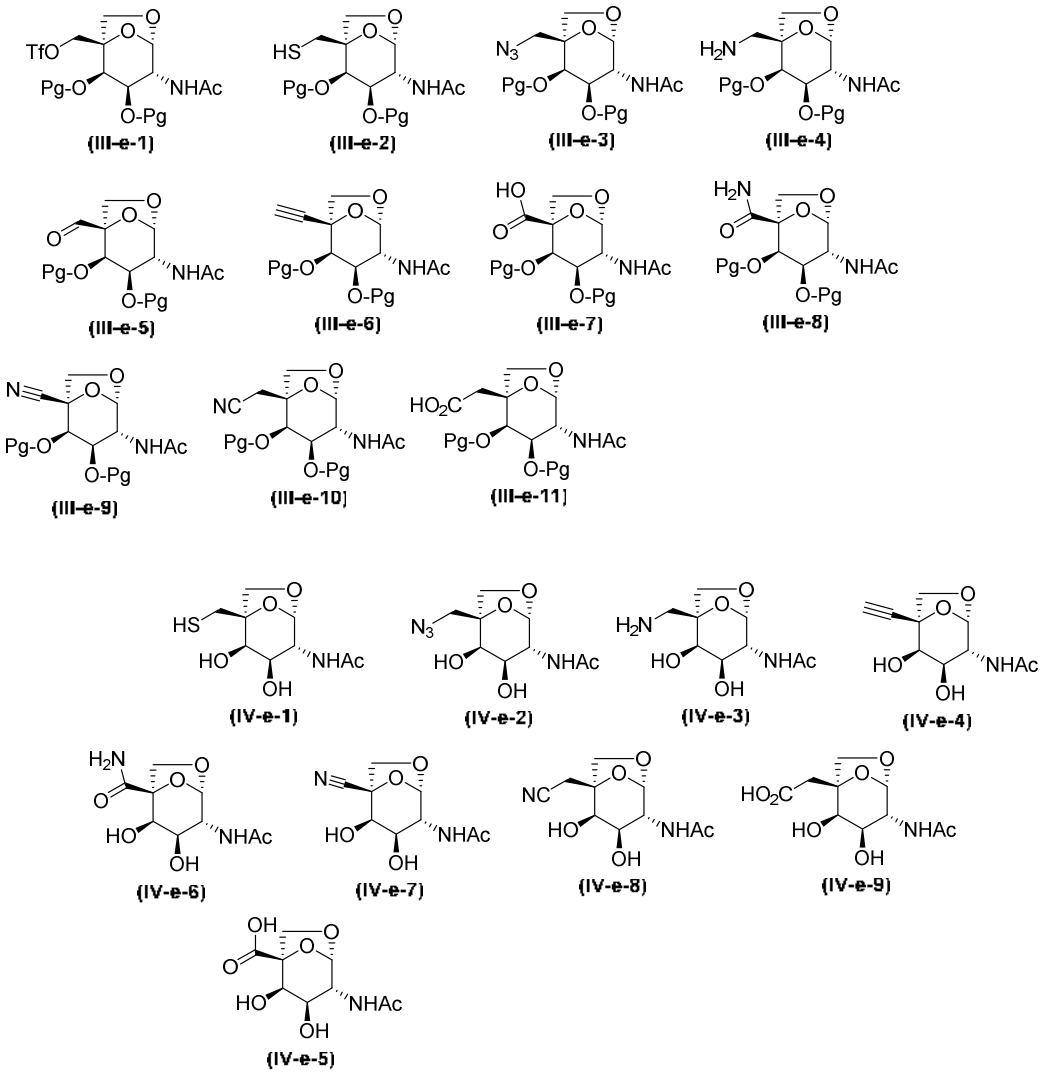
cruzados mediados por metal conocidos por los expertos en el arte (tal como una reacción de Sonogashira). La oxidación del grupo hidroxilo primario en (**I-e**) al ácido correspondiente (**III-e-7**) proporciona, usando transformaciones sintéticas bien conocidas por los expertos en el arte, acceso a un compuesto que contienen XY unido a un éster y una amida reivindicado en esta invención, después de la remoción del grupo protector. La manipulación y la remoción del grupo protector en (**III-e-7**) también proporcionan fácil acceso al compuesto (**IV-e-5**) de la presente invención. La conversión de (**IV-e-5**) o (**III-e-7**) a la amida primaria correspondiente en condiciones bien conocidas por los expertos en el arte proporciona directamente el compuesto (**IV-e-6**) reivindicado en la presente invención o el compuesto (**III-e-8**), que después de la manipulación y la remoción del grupo protector da (**IV-e-6**). Además, la deshidratación de la funcionalidad amida en (**III-e-8**) puede proporcionar el nitrilo correspondiente (**III-e-9**) el que después de la manipulación y la remoción del grupo protector proporciona el compuesto (**IV-e-7**) de la presente invención. El desplazamiento del triflato primario (**III-e-1**) con un anión de cianuro también puede producir el compuesto que contiene nitrilo correspondiente (**III-e-10**) el que después de la manipulación y la remoción del grupo protector proporciona el compuesto (**IV-e-8**) de la presente invención. A su vez, la hidrólisis del nitrilo en (**IV-e-8**) o (**III-e-10**) puede proporcionar acceso directamente al ácido (**IV-e-9**) o al (**III-e-11**) que después de la manipulación y la remoción del grupo protector proporciona (**IV-e-9**). Los compuestos que contienen alquino, tales como (**III-e-6**)/(**IV-e-4**), los compuestos que contienen una amida primaria, tales como (**III-e-8**)/(**IV-e-6**), los compuestos que contienen nitrilo, tales como (**III-e-9**)/(**IV-e-7**)/(**III-e-10**)/(**IV-e-8**), el compuesto que contiene un ácido tal como (**III-e-7**)/(**IV-e-5**)/(**III-e-11**)/(**IV-e-9**), los compuestos que contienen un aldehído tales como (**III-e-5**) también pueden ser funcionalizados adicionalmente y se hacen reaccionar con el reactivo apropiado y un intermediario sintético en condiciones bien conocidas por los expertos en el arte (y resumidos en J. A. Joule y K. Mills, Heterocyclic Chemistry, 5ta. edición, Wiley Ed., (2010); J. J. Li, Name Reactions in heterocyclic chemistry, Wiley, (2005); M. R. Grimmett Advances in Heterocyclic Chemistry, **27**, 241, (1981); I. G. Turchi et al., Chemical Reviews, **75**, 389, (1975); K. T. Potts, Chemical Reviews, **61**, 87, (1961); R. H. Wiley, Organic Reactions, **6**, 367, (1951); L. B. Clapp, Advances in Heterocyclic Chemistry, **20**, 65, (1976); A. Hetzheim et al., Advances in Heterocyclic Chemistry, **7**, 183, (1967); j. Sandstrom, Advances in Heterocyclic Chemistry, **9**, 165, (1968); S. J. Wittenberger, Organic Preparations and Procedures International, **26**, 499, (1994); M. G. Finn et al., Angewandte Chemie International Edition, **48**, 9879, (2009)) para

producir los compuestos que contienen XY unidos a un anillo de 5 y 6 miembros adicional (tal como isoxazol, isotiazol, pirazol, oxazol, tiazol, imidazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-triazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, tetrazol, 1,2,3-triazol) reivindicados en esta invención. A los compuestos que contienen XY unidos a un anillo arilo reivindicados en esta invención también se puede acceder desde los alquilos tales como (**III-e-6**) y (**IV-e-4**), o un análogo heterosustituido de estos alquinos (es decir, reemplazando el hidrógeno del alquino en (**III-e-6**)/(**IV-e-4**) por OR^4, $N(R^4)_2$, SR^4; a estos compuestos se puede acceder usando las condiciones y los reactivos conocidos por los expertos en el arte), a través de una reacción de benzofusión conocida por los expertos en el arte (tal como una benzofusión tipo Danheiser o Dotz).

La química similar descripta más arriba para (**3**) y (**I-e**) también puede ser aplicada a (**1**) y al intermediario (**I-d**) para proporcionar compuestos adicionales reivindicados en la presente invención. Ver la sección de ejemplos para mayores detalles.



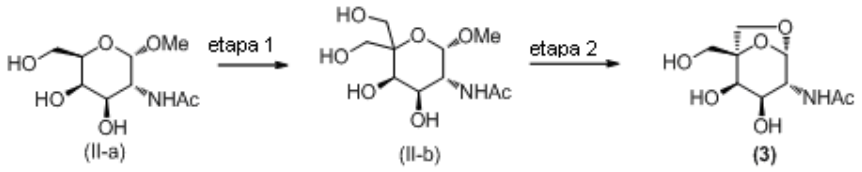
Esquema 1.



El uso de anhídrido trifluoroacético en la etapa 4 del Esquema 1 también puede proporcionar acceso a N-((1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida, compuesto (**24**) de la presente invención.

Alternativamente, los compuestos de la presente invención, tales como (**3**), podrían ser preparados por la secuencia descripta en el Esquema 2. Así el metil 2-acetamido-2-desoxi-α-D-galactopiranósido (**II-a**) podría ser sometido a un protocolo de oxidación/aldol-Cannizzaro, similar al ya descripto por A. W. Mazur en la EP0341062 (1989), para producir el intermediario (**II-b**). El tratamiento de (**II-b**) en condiciones ya descriptas más arriba y conocidas por los expertos en el arte en las etapas 3 (formación de cetal con puente), 4 (acetilación), y 5 (hidrólisis de éster) del Esquema 1

proporciona el compuesto (**3**). Al compuesto (**1**) también se podría acceder desde (**I-a**) (o su epímero en la posición anomérica) usando la misma propuesta descripta en el Esquema 2.



Esquema 2.

Particularmente cuando R^1 contiene una cadena derivada de PEG, alifática, los compuestos oligoméricos o poliméricos derivados de PEG de la presente invención pueden ser funcionalizados, se hacen reaccionar y son formulados adicionalmente bajo las condiciones conocidas por los expertos en el arte para acceder a los compuestos adicionales reivindicados en la presente invención que pueden ser usados e incorporados en la formulación de sistemas de suministro de fármacos hepatoselectivos, tales como nanopartículas poliméricas PLGA-b-PEG biodegradables (ver, Erica Locatelli et al., Journal of Nanoparticle Research, **14**, 1316, (2012)) y plataformas basadas en lípidos, tales como liposomas, nanopartículas de lípidos, nanopartículas de lípidos de ácidos nucleicos estables (ver, Sara Falsini et al., Journal of Medicinal Chemistry, **57**, 1138 (2014)).

Las mezclas diastereoméricas pueden ser separadas en sus diastereoisómeros individuales en base a sus diferencias químicas físicas por métodos bien conocidos por los expertos en el arte, tal como por cromatografía y/o cristalización fraccionada, destilación, sublimación. Los enantiómeros pueden ser separados convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o un cloruro ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales a los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisoméros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y son considerados parte de esta invención. Los enantiómeros también pueden ser separados por medio del uso de una columna de HPLC (cromatografía líquida de alta presión) quiral.

También es posible que los intermediarios y compuestos de la presente invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas esas formas están comprendidas en el alcance de la invención. El término “tautómero” o “forma tautomérica” se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son

interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros por transferencia de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen las interconversiones a través de la migración de un protón, tales como isomerizaciones de ceto-enol e imina-enamina. Un ejemplo específico de un tautómero por transferencia de protones es la parte imidazol donde el protón puede migrar entre los dos nitrógenos del anillo. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de unión. El equilibrio entre la forma cerrada y abierta de algunos intermediarios (y/o mezclas de intermediarios) es reminiscente del proceso de mutarrotación que involucra aldosas, conocido por los expertos en el arte.

La presente invención también comprende compuestos marcados isotópicamente de la presente invención que son idénticos a aquellos mencionados en la presente, salvo por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa que se encuentra usualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{123}I, ^{125}I y ^{36}Cl, respectivamente.

Algunos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención (por ejemplo, aquellos marcados con ^{3}H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular del compuesto y/o el sustrato. Los isótopos tritiados (es decir, ^{3}H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^{2}H) pueden dar algunas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor vida media *in vivo* o requerimientos de dosis reducidos) y por lo tanto pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones, tales como ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C, y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del sustrato. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención pueden ser preparados generalmente siguiendo los procedimientos análogos a los divulgados en los Esquemas y/o en los Ejemplos presentados en la presente más abajo, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de

enfermedades, condiciones y/o trastornos; por lo tanto, otra forma de realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la presente invención (incluyendo las composiciones y los procesos usados aquí) también se pueden usar en la elaboración de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descriptas en la presente.

Las composiciones de esta invención pueden presentarse en soluciones líquidas (por ejemplo, soluciones inyectables y de infusión). La forma preferida depende del modo de administración y la aplicación terapéutica previstos. Las composiciones típicas se encuentran en la forma de soluciones inyectables o de infusión, tales como las composiciones similares a las usadas para la inmunización pasiva de seres humanos. Un modo de administración es parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intradérmica e intraesternal) o por técnicas de infusión, en la forma de líquido inyectable estéril o suspensiones oleosas. Como apreciará el experto en el arte, la vía y/o el modo de administración variarán dependiendo de los resultados deseados. En una forma de realización preferida, el anticuerpo es administrado por inyección o infusión intravenosa. En otra forma de realización preferida, el anticuerpo es administrado por inyección intramuscular o subcutánea.

Las composiciones terapéuticas son típicamente estériles e inestables bajo las condiciones de elaboración y almacenamiento.

La composición puede ser formulada como una solución, microemulsión, dispersión o liposoma. Las soluciones inyectables estériles pueden ser preparadas incorporando el compuesto de la presente invención en la cantidad requerida en un diluyente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados más arriba, según se requiera, seguido por esterilización (por ejemplo, esterilización por filtración). En general, las dispersiones son preparadas incorporando el compuesto activo en un portador estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de aquellos enumerados más arriba. Tales suspensiones pueden ser formuladas de acuerdo con el arte conocido usando aquellos adecuados para la dispersión de agentes humectantes y agentes de suspensión u otros agentes aceptables. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico, parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los portadores y

solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos, estériles, se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar ácidos grasos n-3 poliinsaturados en la preparación de inyectables.

En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son secados al vacío y secados por congelación que da un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución filtrada en forma estéril previamente de éste. La fluidez apropiada de una solución puede ser mantenida, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y por el uso de tensioactivos.

La absorción prolongada de composiciones inyectables puede lograrse incluyendo en la composición un agente que retarda la absorción, por ejemplo, sales monoestearato y gelatina o formulando la composición en formas de absorción prolongada, tales como, formas de depósito, liposomas, microesferas poliméricas, geles poliméricos, e implantes.

Otros métodos para la administración del compuesto de la presente invención descriptos en la presente incluyen parches dérmicos que liberan las medicaciones directamente en la piel de un sujeto. Tales parches pueden contener el compuesto de la presente invención en una solución liquida, opcionalmente con tampón, disuelta y/o dispersada en un adhesivo, o dispersada en un polímero.

El compuesto puede ser administrado una vez, pero también puede ser administrado múltiples veces. Por ejemplo, el compuesto puede ser administrado desde una vez por día a una vez cada seis meses o más. La administración puede ser en un esquema tal como tres veces por día, dos veces por día, una vez por día, una vez cada dos días, una vez cada tres días, una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez por mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses y una vez cada seis meses.

El compuesto también puede ser administrado en forma continua a través de una minibomba. El compuesto puede ser administrado en el sitio de la parte del cuerpo afectada por la enfermedad o en un sitio distante del sitio de la parte del cuerpo afectada por la enfermedad. El compuesto puede ser administrado una vez, al menos dos veces o durante al menos el período de tiempo hasta que la enfermedad haya sido

tratada, mejorada o curada. El compuesto puede ser administrado generalmente tanto tiempo como se encuentre presente la enfermedad. El compuesto típicamente tendría que ser administrado como parte de una composición farmacéutica como se describió más arriba.

Las composiciones de la invención pueden incluir una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad profilácticamente efectiva del compuesto de la invención. Para la preparación de la composición, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto presente en la composición puede ser determinada, por ejemplo, teniendo en cuenta los volúmenes de dosis deseados y los modos de administración, la naturaleza y la severidad de la condición a ser tratada, y la edad y el tamaño del sujeto.

Ilustrativamente, los rangos de dosis no limitativos para la administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención a un sujeto son desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg (expresados en términos de miligramos (mg) de compuesto de la fórmula (A) administrados por kilogramo (kg) del peso del sujeto), desde aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, desde aproximadamente 1,0 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, desde aproximadamente 5,0 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, o aproximadamente 15 mg/kg. Para los propósitos de la presente invención, un sujeto humano promedio pesa aproximadamente 70 kg. Los rangos intermedios para cualquiera de las dosificaciones mencionadas en la presente, por ejemplo, aproximadamente 0,02 mg/kg - 199 mg/kg, también pretenden ser parte de esta invención. Por ejemplo, los rangos de valores que usan una combinación de cualquiera de los valores mencionados como límites superiores y/o inferiores pretenden ser incluidos.

Los regímenes de dosis también pueden ser ajustados para proporcionar la respuesta óptima deseada (por ejemplo, una respuesta terapéutica o profiláctica) administrando varias dosis divididas a un sujeto en el tiempo o la dosis puede ser reducida o aumentada proporcionalmente como lo indican las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular las composiciones parenterales en forma de dosis unitaria para mayor facilidad de administración y uniformidad de dosificación.

La forma de dosis unitaria como se usa en la presente se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para los sujetos mamíferos a ser tratados; cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el

portador farmacéutico requerido. La memoria para las formas de dosis unitarias de la invención son dictadas por, y dependen directamente de, (a) las características únicas del compuesto o parte y el efecto terapéutico o profiláctico particular a ser alcanzado, y (b) las limitaciones inherentes en el arte de formar un compuesto con un anticuerpo como éste para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

Las composiciones líquidas de la presente invención pueden ser preparadas como formas de dosis unitarias. Por ejemplo, una dosis unitaria por frasco ampolla puede contener desde 1 a 1000 mililitros (ml) de diferentes concentraciones del compuesto de la fórmula (A). En otras formas de realización, una dosis unitaria por frasco ampolla puede contener aproximadamente 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, 6 ml, 7 ml, 8 ml, 9 ml, 10 ml, 15 ml, 20 ml, 30 ml, 40 ml, 50 ml o 100 ml de diferentes concentraciones del compuesto de la fórmula (A). Si es necesario, estos preparados pueden ser ajustados a una concentración deseada agregando un diluyente estéril a cada frasco ampolla. Las composiciones líquidas de la presente invención también pueden ser preparadas como formas de dosis unitarias en bolsas o contenedores estériles, que son adecuados para la conexión a una línea de administración intravenosa o catéter.

Otra formulación típica es preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un portador, diluyente o excipiente. Los portadores, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en el arte e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles y/o expandibles en agua, materiales hidrofílicos o hidrofóbicos, gelatina, aceites, solventes, agua, y similares. El portador, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y el propósito para el cual se aplica el compuesto de la presente invención. Los solventes son seleccionados generalmente en base a solventes reconocidos por los expertos en el arte como seguros (GRAS) para ser administrados a un mamífero. En general, los solventes seguros son solventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros solventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los solventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc. y mezclas de estos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, lubricantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco

(es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de éste) o auxiliar para la elaboración del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

Las formulaciones pueden ser preparadas usando procedimientos de disolución y mezclado convencionales. Por ejemplo, la sustancia del fármaco a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejización conocido)) es disuelto en un solvente adecuado en la presencia de uno o más de los excipientes descriptos más arriba. El compuesto de la presente invención es formulado típicamente en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosis fácilmente controlable del fármaco y para dar al paciente un producto elegante y fácil de manipular.

Las composiciones farmacéuticas también incluyen solvatos e hidratos de los compuestos de la fórmula (I). El término “solvato” se refiere a un complejo molecular de un compuesto representado por la fórmula (I) (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de éste) con una o más moléculas de solvente. Tales moléculas de solvente son aquellas usadas comúnmente en el arte farmacéutico, que son conocidos por ser inocuos para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, etilenglicol, y similares. El término “hidrato” se refiere al complejo donde la molécula de solvente es agua. Los solvatos y/o hidratos existen preferentemente en forma cristalina. Otros solventes pueden ser usados como intermediarios en la preparación de solvatos más deseables, tales como metanol, metil t-butil éter, acetato de etilo, acetato de metilo, (S)-propilenglicol, (R)-propilenglicol, 1,4-butino-diol, y similares. Las formas cristalinas también pueden existir como complejos con otras moléculas pequeñas inocuas, tales como L-fenilalanina, L-prolina, ácido L-piroglutámico y similares, como cocristales o solvatos o hidratos del material cocristalino. Los solvatos, hidratos y compuestos cocristalinos pueden ser preparados usando los procedimientos descriptos en la publicación PCT N.º WO 08/002824, incorporada a la presente por referencia, u otros procedimientos bien conocidos por los expertos en el arte.

La composición farmacéutica (o formulación) para la aplicación puede ser envasada en una variedad de formas según el método usado para la administración del fármaco. En general, un artículo para la distribución incluye un contenedor que tiene en su interior la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los contenedores adecuados son bien conocidos por los expertos en el arte e incluyen materiales tales como frascos (de plástico y de vidrio), sachets, ampollas, bolsas de

plástico, cilindros de metal, y similares. El contenedor también puede incluir un conjunto a prueba de manipulación indebida para evitar un acceso indiscreto al contenido del envase. Además, el contenedor tiene depositado sobre el mismo una etiqueta que describe el contenido del contenedor. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

Las formas de realización de la presente invención son ilustradas por los siguientes Ejemplos. Debe entenderse, sin embargo, que las formas de realización de la invención no están limitadas a los detalles específicos de estos Ejemplos, ya que otras variaciones de estos serán conocidas, o evidentes, a la luz de la presente divulgación, para un experto en el arte.

EJEMPLOS

A menos que se especifique de otro modo, los materiales de partida se pueden adquirir generalmente de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, Inglaterra), Tyger Scientific (Princeton, NJ), AstraZeneca Pharmaceuticals (Londres, Inglaterra), y Accela ChemBio (San Diego, CA).

Procedimientos experimentales generales

Los espectros NMR fueron registrados en un Varian Unity™ 400 (disponible de Varian Inc., Palo Alto, CA) a temperatura ambiente a 400 MHz para protones. Los desplazamientos químicos son expresados en partes por millón (delta) con relación al solvente residual como una referencia interna. Las formas de picos son denotadas como sigue: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; bs o br.s., singlete ancho; 2s, dos singletes; br.d., doblete ancho. En algunos casos sólo se dan los picos ^{1}H NMR representativos. La cromatografía en columna se realizó con o bien gel de sílice Baker™ (40 micrones; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) o Silica Gel 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ) en columnas de vidrio o en columnas Flash 40 Biotage™ (ISC, Inc., Shelton, CT). Se realizó MPLC (cromatografía líquida de media presión) usando un sistema de purificación SP a Biotage™ o se usaron Combiflash® Companion® de Teledyne™ Isco™; Biotage™ SNAP cartucho KPsil o Redisep Rf silica (de Teledyne™ Isco™) bajo baja presión de nitrógeno. Excepto donde se indicó de otra manera, todas las reacciones se realizaron bajo una atmósfera inerte de gas nitrógeno usando solventes anhidros. Además, excepto donde se indicó de otra manera, todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente (~23°C). Cuando se realiza TLC (cromatografía en capa

delgada), R_f se define como la relación de la distancia recorrida por el compuesto dividido por la distancia recorrida por el eluyente. R_t (tiempo de retención). Reactor de hidrogenación de flujo continuo H-Cube®: Un reactor de hidrogenación independiente de mesa, que combina la microquímica de flujo continuo con generación de hidrógeno según requerimiento endógeno y un sistema de cartucho de catalizador descartable.

LC/MS TDE (ESI): Todos los datos fueron reunidos en un detector de espectrometría de masa Agilent 1100 LC con MSD TDE (Agilent modelo G1969A) que funcionaba con una fuente de ionización por electrospray. El instrumento LC incluye una bomba binaria (Agilent modelo G1312A) con límite de presión superior de 400 bar unida a un automuestreador (Agilent modelo G1313A) que usa una bandeja externa para la presentación de la muestra. El compartimiento de la columna (Agilent modelo G1316A) que está unido al conjunto de diodos (Agilent modelo G1315A). La adquisición y manipulación de datos del instrumento se realizó con Agilent MassHunter TDE/Q-TDE B.02 (B11285) Parches 1.2.3. *Condiciones de elución:* Columna: No se usó una columna. Inyección de flujo: Volumen de inyección: 1,0 microL; Caudal: 0,5 mL/min. Tiempo de corrida: 1,0 min; Solvente: metanol (0,1% de ácido fórmico y 0,05% de formato de amonio). *Condiciones TDE:* Fuente de ionización: Fuente de ionización por electroneobulización en modo positivo; Temperatura del gas: 325ºC; Gas de secado: 6 L/min; Nebulizador: 50 psg; VCap: 3500V; Rango de masa 110-100 m/z; tasa de adquisición: 0,99 espectro/s: Tiempo de adquisición; 1012,8 ms/espectro. Todos los solventes eran de grado HPLC Chromasolv, de Sigma Aldrich (St. Louis, Missouri). Una gran parte de los productos químicos y tampones fueron adquiridos de Sigma Aldrich, todos con 97% de pureza o mayor.

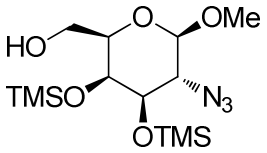
Método C, corrida de 1,5 minutos, LRMS (espectroscopia de masa de baja resolución): Waters Acquitt HSS T3, 2,1mmx50mm, C_18, 1,7 µm; fase móvil: A: 0,1% de ácido fórmico en agua (v/v); fase móvil B: 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo (v/v); flujo 1,25 ml/minuto; condiciones iniciales: A-95%:B-5%; mantenido inicialmente a 0,0-0,1 minutos; rampa lineal al A-5%:B-95% durante 0,1-1,0 minutos; mantenido al A-5%:B-95% de 1,0-1,1 minutos; retorno a las condiciones iniciales 1,1-1,5 minuto.

Método C, corrida de 3,0 minutos, LRMS (espectroscopia de masa de baja resolución): Waters Acquity HSS T3, 2,1mmx50mm, C_18, 1,7 µm; fase móvil: A: 0,1% de ácido fórmico en agua (v/v); fase móvil B: 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo (v/v); Flujo 1,25 ml/minutos; condiciones iniciales: A-95%:B-5%; mantenido inicialmente de 0,0-0,1 minutos; rampa lineal al A-5%:B-95% durante 0,1-2,6 minutos; mantenido al A-5%:B-95% de 2,6-2,95 minutos; retorno a las condiciones iniciales de

2,95-3,0 minutos.

Procedimientos

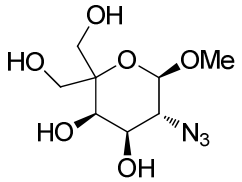
((2R,3S,4R,5R,6R)-5-azido-6-metoxi-3,4-bis((trimetilsilil)oxi)tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol (**I-b**)



(I-b)

(2R,3R,4R,5R,6R)-5-azido-2-(hidroximetil)-6-metoxitetrahidro-2H-piran-3,4-diol (**I-a**) (5 g, 23 mmol) se disolvió en piridina anhidra (100 mL) y se añadió cloruro de trimetilsililo (17,5 mL, 139 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y luego la piridina se evaporó. El residuo se extrajo en acetato de etilo/agua. La fase acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 9,9 g (98% de rendimiento) del correspondiente compuesto per-sililado en forma de un aceite amarillo. El material se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. A una solución del compuesto per-sililado anterior (9,71 g, 22,3 mmol) en metanol anhidro (45 mL) enfriado hasta 0 grados Celsius se añadieron 9,06 mL de una solución de carbonato de potasio en metanol (0,032M). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego se neutralizó por adición de 17 microL de ácido acético. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Agua se añadió y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía flash (30% de acetato de etilo/hexanos) sobre gel de sílice para obtener 6,77 g (84%) de (**I-b**) en forma de un aceite. $[\alpha]_D$ 7 (*c* 1, cloroformo); ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) delta ppm 0,14 (s, 9H), 0,20 (s, 9H), 1,80 (br. s., 1H), 3,36 - 3,42 (m, 1H), 3,45 (dd, *J* = 7,3, 4,6 Hz, 1H), 3,54 (dd, *J* = 10,0, 8,0 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,65 (dd, *J* = 11,3, 4,7 Hz, 1H), 3,77 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 11,2, 7,3 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CLOROFORMO-*d*) delta ppm 0,27 (3C), 0,6 (3C), 57,3, 62,6, 64,0, 71,1, 73,7, 75,2, 103,4; HRMS (ESI) calc. para $C_{13}H_{29}N_3O_5Si_2$ (*m/z*) $[M + Na]^+$ 386,1538, experimental 386,1539.

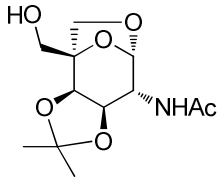
(3R,4R,5R,6R)-5-azido-2,2-bis(hidroximetil)-6-metoxitetrahidro-2H-piran-3,4-diol (**I-c**)



(I-c)

(**I-b**) (7,73 g, 21,3 mmol) se disolvió en diclorometano (70 mL). Dimetilsulfóxido (10,6 mL, 150 mmol) y trietilamina (9 mL, 60 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 grados Celsius. Complejo de trióxido de azufre-piridina (10,2 g, 64 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 0 grados Celsius durante 1 hora y luego se calentó hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se neutralizó con una solución saturada de cloruro de sodio y se diluyó con diclorometano. La fase acuosa se extrajo 3 veces con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron para obtener el correspondiente aldehído. El aldehído se disolvió en etanol anhidro (106 mL) y se añadieron paraformaldehído en polvo (40,3 g, 425 mmol) seguido de solución de etóxido de sodio al 21% en peso en etanol (16 mL, 42,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego el etanol se evaporó. A la mezcla cruda se añadió metanol y el sólido se filtró y se enjuagó bien con metanol. Al filtrado que contiene el producto deseado se añadió gel de sílice y el metanol se evaporó. La carga seca resultante se secó a alto vacío y se cargó en una columna. El material crudo se purificó por cromatografía flash (10% de metanol/diclorometano) sobre gel de sílice para dar 3,03 g de (**I-c**) en forma de un aceite incoloro (57% en 2 etapas). $[\alpha]_D$ -20 (*c* 1,25, metanol); ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 3,46 (dd, *J* = 10,2, 8,1 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,64 - 3,80 (m, 5H), 3,80 - 3,83 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H); ^{13}C RMN (100 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 57,2, 61,2, 63,6, 65,9, 69,9, 71,2, 80,9, 101,2; HRMS (ESI) calc. para $C_8H_{15}N_3O_6$ (*m/z*) $[M + Na]^+$ 272,0853, experimental 272,0856.

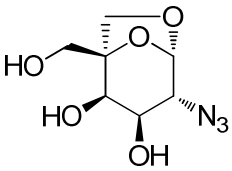
N-((3aR,4S,7S,8R,8aR)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetilhexahidro-4,7-epoxi[1,3]dioxolo[4,5-d]oxepin-8-il)acetamida (**I-e-1**)



(I-e-1)

A una solución de compuesto (**3**) (230 mg, 0,986 mmol) en 6,6 mL de dimetilformamida se añadió 2,2-dimetoxipropano (0,8 mL, 6 mmol) seguido por ácido (+/-)-canfor-10-sulfónico (101 mg, 0,435 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 grados Celsius durante 24 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se añadió metanol (1,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se neutralizó con trietilamina (56 microL). El solvente se evaporó y el residuo se coevaporó 3 veces con tolueno. El material crudo se purificó por cromatografía flash (15/1 acetato de etilo/metanol) sobre gel de sílice para obtener el compuesto (**I-e-1**) en forma de un sólido blanco (246 mg, 91% de rendimiento). P. f.: 164,7-166,0 °C; $[\alpha]_D$ 147 (*c* 1, metanol); ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 1,34 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 3,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,86 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,91 - 3,94 (m, 1H), 4,14 - 4,19 (m, 1H), 4,29 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 22,7, 26,9, 28,5, 56,8, 61,9, 70,2, 76,1, 76,6, 83,0, 102,6, 112,5, 173,6; HRMS (ESI) calc. para $C_{12}H_{19}NO_6$ (*m/z*) $[M + H]^+$ 274,1285, experimental 274,1274.

(1S,2R,3R,4R,5S)-4-azido-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octano-2,3-diol (**1**)

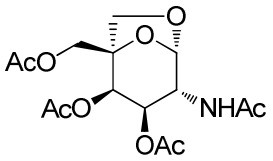


(1)

El tetra-ol (**I-c**) (3 g, 12 mmol) se disolvió en agua (40 mL) y se añadió ácido sulfúrico concentrado (6,7 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 grados Celsius durante 40 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se neutralizó por adición de hidróxido de amonio concentrado. El agua se evaporó y el metanol se añadió a la mezcla resultante. El sólido se filtró y se enjuagó bien con metanol. Al filtrado que contiene el producto deseado se añadió gel de sílice y metanol se evaporó. La carga seca resultante se secó a alto vacío y se cargó en una columna. El material crudo se

purificó por cromatografía flash (10% de metanol/diclorometano) sobre gel de sílice para dar 2,2 g (84%) de (**1**) en forma de un aceite incoloro. $[\alpha]_D$ 160 (*c* 1,1, metanol); ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 3,35 (dd, *J* = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,80 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,83 - 3,89 (m, 2H), 3,90 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 5,32 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 61,9, 66,1, 69,5, 69,6, 71,0, 85,3, 102,7; HRMS (ESI) calc. para $C_7H_{11}N_3O_5$ (*m/z*) $[M + Na]^+$ 240,0591, experimental 240,0596.

Diacetato de (1R,2R,3R,4R,5S)-4-acetamido-1-(acetoximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-2,3-diílo (**2**)

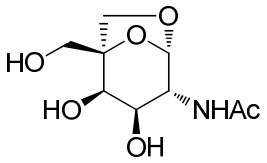


(2)

En un recipiente de base redonda, el compuesto (**1**) (1,93 g, 8,9 mmol) se disolvió en etanol (45 mL) y el sistema se inundó con nitrógeno. Catalizador de Lindlar (1,89 g, 0,9 mmol) se añadió y el sistema se inundó con nitrógeno y luego con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (usando un balón) durante 24 horas. El paladio se filtró usando una membrana de nylon y se enjuagó bien con metanol y luego agua. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua y se liofilizó. El material crudo resultante se disolvió luego en piridina (40 mL) y se añadió anhídrido acético (9 mL, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y la piridina se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El material crudo se purificó por cromatografía flash (3% de metanol/diclorometano) sobre gel de sílice para dar (**2**) (3,19 g, cuant.). $[\alpha]_D$ 75 (*c* 1, cloroformo); ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 1,95 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 5,13 (dd, *J* = 10,4, 4,4 Hz, 1H), 5,35 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 20,6, 20,7 (2C), 22,6, 53,3, 63,0, 68,9, 69,1, 70,3, 82,6, 103,0, 171,8, 171,9, 172,1, 173,8; HRMS (ESI) calc. para $C_{15}H_{21}NO_9$ (*m/z*) $[M + H]^+$

360,1289, experimental 360,1290.

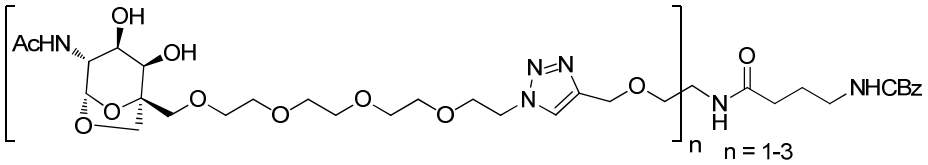
N-((1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-4-il)acetamida (**3**)



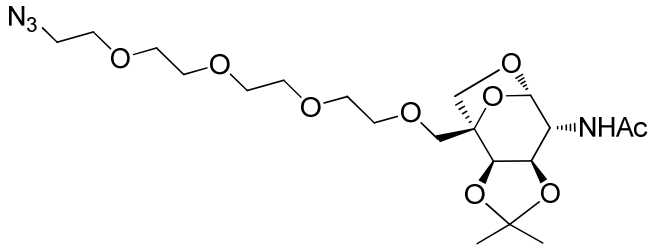
(3)

El compuesto (**2**) (3,19 g, 8,88 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL) y metóxido de sodio 0,5M en metanol (100 mL, 50 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se neutralizó por adición de resina H^+ Amberlite™ IR-120. La resina se filtró y el solvente se evaporó para dar 1,71 g de (**3**) en forma de un sólido blanco (83%). P. f.: 175,7-176,1 °C; $[\alpha]_D$ 164 (*c* 1, metanol); ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 1,99 (s, 3H), 3,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,70 - 3,73 (m, 1H), 3,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,81 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 9,9, 1,1 Hz, 1H), 5,22 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H); ^{13}C RMN (100 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 22,7, 56,4, 62,1, 69,2, 69,3, 70,6, 85,1, 102,8, 174,1; HRMS (ESI) calc. para $C_9H_{15}NO_6$ (*m/z*) $[M + H]^+$ 234,0972, experimental 234,0974.

(4-((2-((1-(1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-acetamido-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-1-il)-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)etil)amino)-4-oxobutil)carbamato de bencilo (**4**), (4-((1,3-bis((1-(1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-acetamido-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-1-il)-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)propan-2-il)amino)-4-oxobutil)carbamato de bencilo (**5**), (4-((1,3-bis((1-(1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-acetamido-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-1-il)-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-2-(((1-(1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-acetamido-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-1-il)-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)metil)propan-2-il)amino)-4-oxobutil)carbamato de bencilo (**6**)

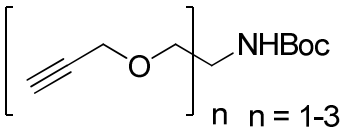


(**4**) n = 1
(**5**) n = 2
(**6**) n = 3



(I-e-2)

En un vial de microondas se disolvió el compuesto (**I-e-1**) (50 mg, 0,18 mmol) en 1 mL de diclorometano. El hidróxido de sodio acuoso 12,5 M (0,5 mL) se añadió seguido por 15-corona-5-éter (5 microL, 0,02 mmol) y 1-azido-2-(2-(2-(2-yodoetoxi)etoxi)etoxi)etano (descrito en J. Am. Chem. Soc. **132**, 1523 (2010)) (301 mg, 0,915 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 55 °C durante 24 horas. La fase orgánica se eliminó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía flash (5% de metanol/acetato de etilo) sobre gel de sílice para obtener el compuesto (I-e-2) en forma de un aceite (52 mg, 60% de rendimiento). $[\alpha]_D$ 74 (*c* 1, cloroformo); ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 1,34 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 3,37 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,62 - 3,71 (m, 14H), 3,75 - 3,80 (m, 2H), 3,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H) 3,90 - 3,97 (m, 2H), 4,12 - 4,19 (m, 1H), 4,31 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 22,7, 26,9, 28,5, 51,9, 56,7, 70,9, 71,1, 71,3, 71,6, 71,7, 71,8, 71,81, 71,82, 72,7, 76,1, 76,5, 82,1, 102,4, 112,4, 173,6; HRMS (ESI) calc. para $C_{20}H_{34}N_4O_9$ (*m/z*) $[M + H]^+$ 475,2399, experimental 475,2386.



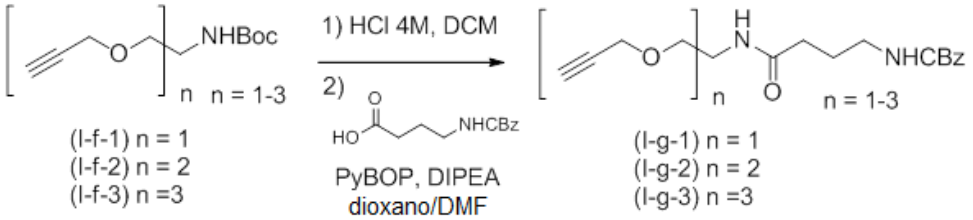
(I-f-1) n = 1
(I-f-2) n = 2
(I-f-3) n =3

El Intermediario (**I-f-1**) se conoce y se describe en el documento WO06120545.

El Intermediario (**I-f-2**) se puede sintetizar de la siguiente manera: A una solución de Boc-serinol (1000 mg, 5,1 mmol) en tetrahidrofurano (21 mL) se añadió a temperatura ambiente yoduro de tetrabutilamonio (287 mg, 0,76 mmol), yoduro de sodio (153 mg, 1,02 mmol) y bromuro de propargilo (1,8 mL, 16 mmol, 80% en tolueno). Hidróxido de potasio (569 mg, 10,1 mmol) se añadió en porciones durante 30 minutos y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo

una vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromotagrafía flash (30% de acetato de etilo/hexanos) sobre gel de sílice para obtener el compuesto (**I-f-2**) en forma de un aceite (530 mg, 39% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*/TMS) delta ppm 1,44 (s, 9H), 2,44 (t, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,53 - 3,67 (m, 4H), 3,92 (br. s., 1H), 4,16 (d, *J* = 2,5 Hz, 4H), 4,90 (br. s., 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CLOROFORMO-*d*/TMS) delta ppm 28,4 (3C), 49,5, 58,5 (2C), 68,6 (2C), 74,6 (2C), 77,2, 79,5 (2C), 155,4; HRMS (ESI) calc. para $C_{14}H_{21}NO_4$ (*m/z*) $[M + H]^+$ 268,1543, experimental 268,1536.

El Intermediario (**I-f-3**) se conoce y se describe en R. Roy et al. J. Org. Chem. **73**, 5602 (2008).



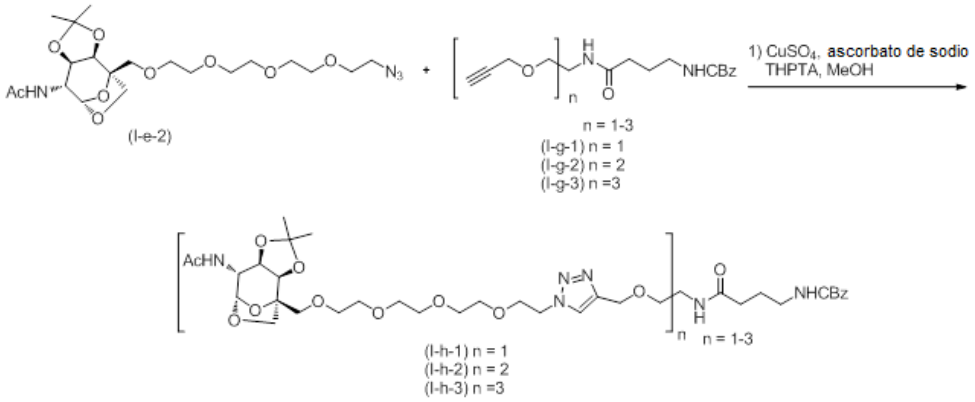
El compuesto (**I-f-1**), (**I-f-2**) o (**I-f-3**) (1 equiv.) se disolvió en diclorometano (0,2 M) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (5 a 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 horas y luego el solvente se evaporó. El residuo se secó a alto vacío durante 1 hora. El intermediario resultante se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. El intermediario resultante anterior (1 equiv.) y ácido 4-(((benciloxi)carbonil)amino)butanoico (1 equiv.) se disolvieron en una mezcla de dioxano y dimetilformamida (0,09M, 3:1). Hexafluorofosfato de (Benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (1,2 equiv.) se añadió seguido por N,N-diisopropiletilamina (5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Diclorometano y agua se añadieron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se disolvió en una cantidad mínima de tolueno, se cargó en una columna y se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

Intermediario (**I-g-1**): condiciones de purificación: 100% de acetato de etilo, cuantitativo, aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*/TMS) delta ppm 1,80 - 1,91 (m, 2H), 2,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,46 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,22 - 3,31 (m, 2H), 3,43 - 3,51 (m, 2H), 3,56 - 3,64 (m, 2H), 4,16 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 5,07 (br. s., 1H), 5,10 (s,

2H), 6,09 (br. s., 1H), 7,28 - 7,42 (m, 5H); ^{13}C RMN (100 MHz, CLOROFORMO-*d*/TMS) delta ppm 25,9, 33,7, 39,1, 40,5, 58,3, 66,7, 68,7, 74,8, 79,4, 128,1, 128,5 (4C), 136,6, 156,7, 172,5; HRMS (ESI) calc. para $C_{17}H_{22}N_2O_4$ (*m/z*) $[M + H]^+$ 319,1652, experimental 319,1646.

Intermediario (**I-g-2**): condiciones de purificación: 70% de acetato de etilo/hexanos, 65 mg, aceite (76% de rendimiento), aceite. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*/TMS) delta ppm 1,79 - 1,91 (m, 2H), 2,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,44 (t, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,20 - 3,29 (m, 2H), 3,54 - 3,69 (m, 4H), 4,16 (d, *J* = 1,5 Hz, 4H), 4,22 - 4,33 (m, 1H), 5,10 (br. s, 3H), 6,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,28 - 7,42 (m, 5H); ^{13}C RMN (100 MHz, CLOROFORMO-*d*/TMS) delta ppm 25,8, 33,7, 40,4, 48,2, 58,4 (2C), 66,6, 68,3 (2C), 74,7 (2C), 79,4 (2C), 128,1, 128,5 (4C), 136,6, 156,6, 172,2; HRMS (ESI) calc. para $C_{21}H_{26}N_2O_5$ (*m/z*) $[M + H]^+$ 387,1914, experimental 387,1904.

Intermediario (**I-g-3**): condiciones de purificación: 70% de acetato de etilo/hexanos, 42 mg, aceite (60% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) delta ppm 1,76 - 1,88 (m, 2H), 2,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,44 (t, *J* = 2,3 Hz, 3H), 3,18 - 3,30 (m, 2H), 3,84 (s, 6H), 4,14 (d, *J* = 2,3 Hz, 6H), 5,10 (s, 2H), 5,12 (br. s., 1H), 5,89 (br. s., 1H), 7,28 - 7,40 (m, 5H); ^{13}C RMN (100 MHz, CLOROFORMO-*d*/TMS) delta ppm 25,7, 34,3, 40,3, 58,6 (3C), 59,2, 66,6, 68,5 (3C), 74,6 (3C), 79,5 (3C), 128,1, 128,5 (4C), 136,6, 156,6, 172,6; HRMS (ESI) calc. para $C_{25}H_{30}N_2O_6$ (*m/z*) $[M + H]^+$ 455,2177, experimental 455,2167.



Intermediario (**I-h-1**):

tris(3-hidroxipropiltriazolilmetil)amina (THPTA; ver M. G. Finn et al. en Angewandte Chemie International Edition **48**, 9879 (2009)) (2 mg, 0,005 mmol) y sulfato de cobre (1 mg, 0,004 mmol) se disolvieron en agua (50 microL) y luego se añadieron a una solución de (**I-e-2**) (42 mg, 0,089 mmol) y alquino (I-g-1) (40 mg, 0,125 mmol) en metanol (0,9 mL). A continuación, ascorbato de sodio (1,8 mg, 0,009 mmol), se

disolvió en agua (30 microL), se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se evaporó y el material crudo se purificó por cromatografía flash (5%-10% de metanol en diclorometano) sobre gel de sílice para obtener el compuesto deseado (**I-h-1**) en forma de un aceite (54 mg, 76% de rendimiento); $[\alpha]_D$ 48,2 (*c* 0,54, metanol); ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 1,33 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,70 - 1,83 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,21 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,13 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,37 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,51 - 3,70 (m, 14H), 3,71 - 3,95 (m, 7H), 4,15 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,56 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,22 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 5H), 8,01 (s, 1 H); ^{13}C RMN (100 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 22,7, 27,0, 27,4, 28,5, 34,4, 40,5, 41,4, 51,6, 56,7, 62,4, 64,9, 67,5, 70,0, 70,5, 70,8, 71,1, 71,5, 71,6, 71,65, 71,7, 71,73, 72,6, 73,8, 76,2, 76,5, 82,1, 102,4, 112,4, 126,1, 129,0, 129,1, 129,6, 138,6, 146,1, 159,0, 173,6, 175,7; HRMS (ESI) calc. para $C_{37}H_{56}N_6O_{13}$ (*m/z*) $[M + H]^+$ 793,3978, experimental 793,3959.

Intermediario (**I-h-2**)

THPTA (22 mg, 0,051 mmol) y sulfato de cobre (2,5 mg, 0,01 mmol) se disolvieron en agua (70 microL) y luego se añadieron a una solución de (**I-e-2**) (48 mg, 0,1 mmol) y alquino (**I-g-2**) (20 mg, 0,051 mmol) en metanol (1 mL). A continuación, ascorbato de sodio (4 mg, 0,02 mmol), se disolvió en agua (30 microL), se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se evaporó y el residuo se extrajo en diclorometano y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Intermediario (**I-h-3**)

THPTA (34 mg, 0,079 mmol) y sulfato de cobre (4 mg, 0,016 mmol) se disolvieron en agua (200 microL) y luego se añadieron a una solución de (**I-e-2**) (50 mg, 0,1 mmol) y alquino (**I-g-3**) (24 mg, 0,053 mmol) en metanol (1 mL). A continuación, ascorbato de sodio (6,5 mg, 0,032 mmol), se disolvió en agua (30 microL), se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se evaporó y el residuo se extrajo en diclorometano y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Procedimiento general para remoción de acetónido:

El compuesto (I-h-1), (I-h-2) o (I-h-3) (0,030-0,068 mmol) se disolvió en una mezcla de ácido acético, metanol y agua (1,6-1,8 mL, 0,5 mL, 0,5 mL respectivamente) y se agitó a 70 °C durante 24 horas. El solvente se evaporó y el residuo se coevaporó dos veces con tolueno. El material crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

Ejemplo (**4**):

Condiciones de purificación: 10 % de metanol en diclorometano, 43,3 mg, aceite (85% de rendimiento). $[\alpha]_D$ 45 (*c* 1, metanol); ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 1,72 - 1,83 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,22 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,13 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,37 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,52 - 3,79 (m, 20H), 3,85 - 4,00 (m, 3H), 4,57 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,21 (s, 1H), 7,24 - 7,41 (m, 5H), 8,02 (s, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 22,8, 27,4, 34,4, 40,4, 41,4, 51,6, 56,4, 64,9, 67,5, 69,0, 70,0, 70,1, 70,4, 70,5, 71,4, 71,5 (2C), 71,6, 71,65, 71,7, 72,5, 84,3, 102,6, 126,0, 129,0 (2C), 129,1, 129,6 (2C), 138,6, 145,8, 159,0, 174,0, 175,8; HRMS (ESI) calc. para $C_{34}H_{52}N_6O_{13}$ (*m/z*) $[M + H]^+$ 753,3665, experimental 753,3679.

Ejemplo (**5**):

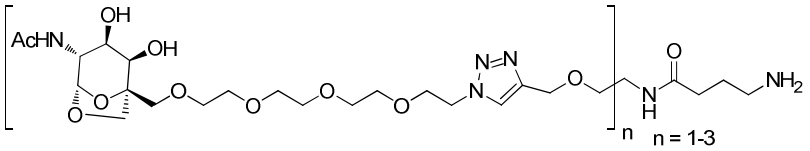
Condiciones de purificación: 20 % de metanol en diclorometano, 25 mg, aceite (20% de rendimiento en 2 etapas). $[\alpha]_D$ 56 (*c* 1,25, metanol); ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 1,72 - 1,81 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 2,23 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,13 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,50 - 3,80 (m, 36H), 3,85 - 3,91 (m, 6H), 3,92 - 4,00 (m, 4H), 4,13 - 4,25 (m, 1H), 4,52 - 4,63 (m, 8H), 5,07 (s, 2H), 5,21 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 7,23 - 7,40 (m, 5H), 8,01 (s, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 22,6 (2C), 27,2, 34,2, 41,2, 50,2, 51,4 (2C), 56,2 (2C), 65,0 (2C), 67,3, 68,8 (2C), 69,9 (2C), 70,0 (2C), 70,2 (2C), 70,3 (2C), 71,2 (2C), 71,3 (4C), 71,4 (2C), 71,5 (2C), 71,52 (2C), 72,3 (2C), 84,1 (2C), 102,4 (2C), 125,8 (2C), 128,8 (2C), 128,9, 129,4 (2C), 138,4, 145,6 (2C), 158,8, 173,8 (2C), 175,3; HRMS (ESI) calc. para $C_{55}H_{86}N_{10}O_{23}$ (*m/z*) $[M + H]^+$ 1255,5940, experimental 1255,5925.

Ejemplo (**6**):

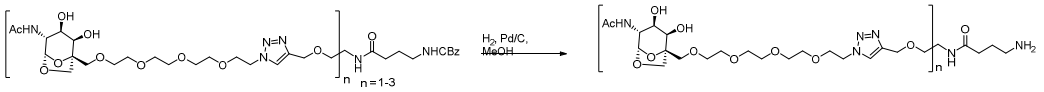
Condiciones de purificación: 20 % de metanol en diclorometano, 31 mg, aceite (18% de rendimiento en 2 etapas). $[\alpha]_D$ 53 (*c* 1, metanol); ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 1,65 - 1,78 (m, 2H), 1,98 (s, 9H), 2,19 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H),

3,11 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,51 - 3,80 (m, 54H), 3,86 - 3,91 (m, 9H), 3,91 - 3,99 (m, 6H), 4,51 - 4,63 (m, 12H), 5,06 (s, 2H), 5,21 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 7,24 - 7,40 (m, 5H), 7,98 (s, 3H); HRMS (ESI) calc. para $C_{76}H_{120}N_{14}O_{33}$ (*m/z*) $[M + 2H]^+/2$ 879,4144, experimental 879,4148.

N-(2-((1-(1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-acetamido-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-1-il)-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)etil)-4-aminobutanamida (**7**),
4-amino-N-{1,3-bis[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]propan-2-il}butanamida (**8**), 4-amino-N-(1,3-bis[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)butanamida (**9**)



(**7**) n = 1
(**8**) n = 2
(**9**) n = 3



(**4**) n = 1
(**5**) n = 2
(**6**) n = 3

(**7**) n = 1
(**8**) n = 2
(**9**) n = 3

En un recipiente de base redonda, compuesto (**4**), (**5**) o (**6**) (1 equiv.) se disolvió en metanol (0,01 M) y el recipiente se inundó con nitrógeno. Paladio sobre carbón (10%, 0,7 equiv.) se añadió y el recipiente se inundó con nitrógeno y luego con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12-24 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (se usó un balón relleno con hidrógeno). El paladio se filtró usando un 0,45 microm PTFE Acrodisc Cr y se enjuagó una vez con metanol. El solvente se evaporó.

Ejemplo (**7**):
25,5 mg, aceite, 76% de rendimiento; $[\alpha]_D$ 57,6 (*c* 1,25, metanol); ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 1,70 - 1,81 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,24 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H),

2,67 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,36 - 3,41 (m, 2H), 3,51 - 3,80 (m, 19H), 3,84 - 4,01 (m, 4H), 4,59 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 5,21 (s, 1H), 8,03 (s, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 22,8, 29,6, 34,5, 40,4, 42,0, 51,6, 56,4, 64,9, 69,0, 70,0, 70,1, 70,5, 70,6, 71,4, 71,5 (2C), 71,6, 71,66, 71,7, 72,5, 84,3, 102,6, 126,0, 145,8, 174,1, 175,9; HRMS (ESI) calc. para $C_{26}H_{46}N_6O_{11}$ (*m/z*) $[M + H]^+$ 619,3297, experimental 619,3278.

Ejemplo (**8**):

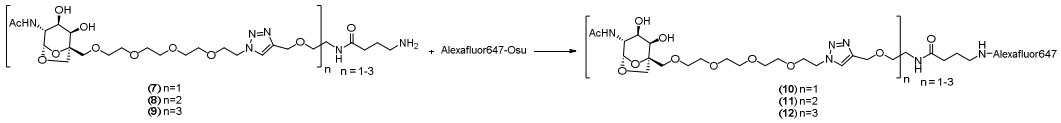
El material crudo se disolvió en 0,5 mL de metanol/agua (50:50) y se inyectó en una columna de HPLC. Cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa (HPLC) se realizó usando una columna preparativa Waters XBridge BEH $C_1$8 OBD, 130 Å, 5 microm, 19 mm X 100 mm (Waters, número de pieza 186002978), eluyendo con un gradiente de pendiente lineal a 17 mL/min de tasa de flujo. El gradiente de solvente: acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (2:98:0,1) a (22:58:0,1) en 40 min. Las fracciones recolectadas se analizaron por LCMS analítica y las fracciones a 25,7-27,3 minutos juzgadas por tener una adecuada pureza se reunieron y se evaporaron para obtener 10,7 mg de (**8**) en forma de un aceite, 49% de rendimiento; $[\alpha]_D$ 56 (*c* 1, metanol); ^{1}H RMN (500 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 1,86 - 1,95 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 2,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,50 - 3,80 (m, 36H), 3,84 - 4,00 (m, 10H), 4,17 - 4,26 (m, 1H), 4,57 - 4,62 (m, 8H), 5,21 (s, 2H), 8,03 (s, 2 H); ^{13}C RMN (100 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 22,8 (2C), 29,2, 34,5, 41,8, 50,4, 51,6 (2C), 56,4 (2C), 65,1 (2C), 69,0 (2C), 70,1 (2C), 70,3 (2C), 70,5 (2C), 70,6 (2C), 71,4 (2C), 71,5 (4C), 71,6 (2C), 7,67, (2C), 71,7 (2C), 72,5 (2C), 84,3 (2C), 102,6 (2C), 126,1 (2C), 145,8 (2C), 174,1 (2C), 175,6; HRMS (ESI) calc. para $C_{47}H_{80}N_{10}O_{21}$ (*m/z*) $[M + H]^+$ 1121,5572, experimental 1121,5558.

Ejemplo (**9**):

El material crudo se disolvió en 0,5 mL de metanol/agua (50:50) y se inyectó en columna de HPLC. Cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa (HPLC) se realizó usando una columna preparativa Waters XBridge BEH $C_1$8 OBD, 130 Å, 5 microm, 19 mm X 100 mm (Waters, número de pieza 186002978), eluyendo con un gradiente de pendiente lineal a 17 mL/min de tasa de flujo. El gradiente de solvente: acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (2:98:0,1) a (22:58:0,1) en 40 min. Las fracciones recolectadas se analizaron por LCMS analítica y las fracciones a 30,3-32,0 minutos juzgadas por tener una adecuada pureza se reunieron y se evaporaron para

obtener 15 mg de (**9**) en forma de un aceite, 63% de rendimiento; $[\alpha]_D$ 59,1 (*c* 1,1, metanol); ^{1}H RMN (500 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 1,84 - 1,92 (m, 2H), 2,00 (s, 9H), 2,31 - 2,38 (m, 2H), 2,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,54 - 3,80 (m, 54H), 3,86 - 3,93 (m, 9H), 3,93 - 4,00 (m, 6H), 4,57 (s, 6H), 4,60 (t, *J* = 4,9 Hz, 6H), 5,22 (s, 3H), 8,02 (s, 3H); HRMS (ESI) calc. para $C_{68}H_{114}N_{14}O_{31}$ (*m/z*) $[M + H]^+$ 1623,7847, experimental 1623,7803.

<u>Ejemplos (10), (11) y (12); conjugados de Alexa fluor® 647</u>



El éster succinimidílico de ácido carboxílico Alexa Fluor® 647 era de Invitrogen (número de catálogo A-20106). El peso molecular fue reportado por Invitrogen de ser de ~1250. El peso molecular del compuesto rotulado como Alexa647 se estimó en base al hallado $[M + H]^+$ de 955,07 de éster succinimidílico de ácido carboxílico Alexa Fluor 647 de LCMS. Coeficiente de extinción para λ_{max} 650 es de ~270000 ± 20000, que varía de lote a lote.

Procedimiento general para purificación por HPLC:

La cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa (HPLC) se realizó usando una columna preparativa Waters XBridge BEH C_18 OBD, 130 Å, 5 microm, 19 mm X 100 mm (Waters, número de pieza 186002978), eluyendo con un gradiente de pendiente lineal a 17 mL/min de tasa de flujo. El gradiente de solvente: acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (2:98:0,1) a (22:78:0,1) en 40 min. Las fracciones recolectadas se analizaron por LCMS analítica y las juzgadas por tener una adecuada pureza se reunieron y se evaporaron.

Ejemplo (**10**):

A una solución de compuesto (**7**) (3,0 mg, 4,8 micromol) en dimetilsulfóxido (200 microL) se añadieron El éster succinimidílico de ácido carboxílico Alexa Fluor® 647 (5,0 mg, 4 micromol) y N,N-diisopropiletilamina (10 microL, 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se purificó directamente por HPLC preparativa. Las fracciones recolectadas se analizaron por LCMS analítica y las juzgadas por tener una adecuada pureza se reunieron (R_t = 22,7-24 minutos). 3,2 mg de (**10**) se obtuvieron (55% de rendimiento). La solución se

alicuotó y se evaporó en una centrífuga al vacío y el producto se almacenó a 4 °C. MS (ESI) calc. (m/z) para $[M + H]^+$ ~ 1456, experimental 1456,82.

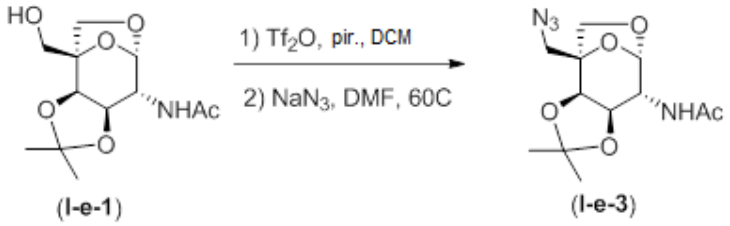
Ejemplo (**11**):

A una solución de compuesto (**8**) (6,0 mg, 5 micromol) en dimetilsulfóxido (200 microL) se añadieron El éster succinimidílico de ácido carboxílico Alexa Fluor® 647 (5,0 mg, 4 micromol) y N,N-diisopropiletilamina (10 microL, 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se purificó directamente por HPLC preparativa. Las fracciones recolectadas se analizaron por LCMS analítica y las juzgadas por tener una adecuada pureza se reunieron (R_t = 25,3-26,7 minutos). 4,8 mg de (**11**) se obtuvieron (62% de rendimiento). La solución se alicuotó y se evaporó en una centrífuga al vacío y el producto se almacenó a 4 °C. MS (ESI) calc. (m/z) para $[M + H]^+$ ~ 1958, experimental 1958,74.

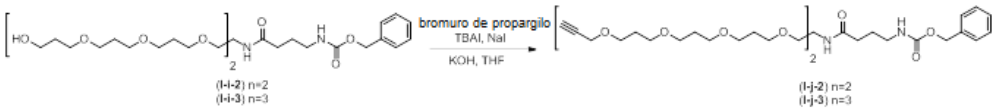
Ejemplo (**12**):

A una solución de compuesto (**9**) (9,8 mg, 6 micromol) en dimetilsulfóxido (200 microL) se añadieron El éster succinimidílico de ácido carboxílico Alexa Fluor® 647 (5,0 mg, 4,8 micromol) y N,N-diisopropiletilamina (10 microL, 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se purificó directamente por HPLC preparativa. Las fracciones recolectadas se analizaron por LCMS analítica y las juzgadas por tener una adecuada pureza se reunieron (R_t = 27,7 minutos). 5,2 mg de (**12**) se obtuvieron (52% de rendimiento). La solución se alicuotó y se evaporó en una centrífuga al vacío y el producto se almacenó a 4 °C. MS (ESI) calc. (m/z) para $[M + H]^+$ ~ 2460, experimental 2461,18.

4-amino-N-[1,31-bis(1-{[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2,6,10,14,18,22,26,30-octaoxahentriacontan-16-il]butanamida (**13**) y 4-amino-N-{1,31-bis(1-{[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)-16-[15-(1-{[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2,6,10,14-tetraoxapentadec-1-il]-2,6,10,14,18,22,26,30-octaoxahentriacontan-16-il}butanamida (**14**)



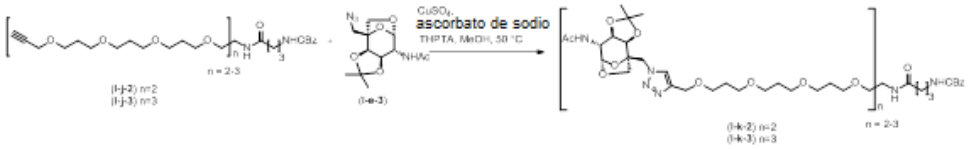
El compuesto (**I-e-1**) (247 mg, 0,904 mmol) se disolvió en diclorometano (15 mL) y piridina se añadió (1,46 mL, 18,1 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -20 °C y anhídrido trifluorometansulfónico (0,23 mL, 1,4 mmol) en diclorometano (0,6 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó mientras se dejaba calentar hasta 0 grados C durante 50 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa de 1 M cloruro de hidrógeno, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material crudo se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. Azida sódica (270 mg, 4,1 mmol) se añadió a una solución del triflato anterior en dimetilformamida (4,1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. El solvente se evaporó y el material crudo se purificó por cromatografía flash (15/1 de acetato de etilo/metanol) sobre gel de sílice para obtener el compuesto deseado (**I-e-3**) en forma de un aceite amarillo (227 mg, 92% de rendimiento). $[\alpha]_D$ 127 (*c* 1, metanol); ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) delta ppm 1,34 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 3,67 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,02 - 4,10 (m, 2H), 4,11 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CLOROFORMO-*d*) delta ppm 23,2, 26,2, 27,7, 51,0, 54,2, 69,3, 74,8, 76,1, 80,6, 101,2, 111,6, 170,1; HRMS (ESI) calc. para $C_{12}H_{18}N_4O_5$ (*m/z*) $[M + H]^+$ 299,1350, experimental 299,1344.



El compuesto (**I-j-2**) y (**I-j-3**) se podría preparar a partir de bromuro de propargilo, (**I-i-2**) (asequible en comercios a partir de Dalton Pharma; DC-001760) y (**I-i-3**) (B. Ernst et al. en Bioorganic & Medicinal Chemistry, **16**, 5216 (2008)) respectivamente, siguiendo el mismo procedimiento descrito para la formación del compuesto (**I-f-2**).

El compuesto (**l-j-2**): condiciones de purificación: 20% de acetato de etilo/hexanos, 85 mg, aceite (8% de rendimiento); ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*/TMS) delta ppm 1,77 - 1,90 (m, 14 H), 2,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,43 (t, *J* = 2,3 Hz, 2H), 3,20 - 3,29 (m, 2H), 3,39 - 3,55 (m, 24H), 3,60 (t, *J* = 6,3 Hz, 4H), 4,13 (d, *J* = 2,5 Hz, 4H), 4,15 - 4,24 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 5,16 (br. s., 1H), 6,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,28 - 7,41 (m, 5H); ^{13}C RMN (100 MHz, CLOROFORMO-*d*/TMS) delta ppm 25,8, 29,8 (2C), 29,9 (2C), 30,0 (2C), 33,7, 40,4, 48,5, 58,1 (2C), 66,6, 67,2 (2C), 67,6 (2C), 67,7 (2C), 67,8 (2C), 67,9 (2C), 68,3 (2C), 69,0 (2C), 74,2 (2C), 79,9 (2C), 128,1, 128,5 (4C), 136,6, 156,6, 172,1; HRMS (ESI) calc. para $C_{39}H_{62}N_2O_{11}$ (*m/z*) $[M + H]^+$ 735,4426, experimental 735,4424.

El compuesto (**l-j-3**): condiciones de purificación: 85% de acetato de etilo/hexanos, 32,6 mg, aceite, (71% de rendimiento); ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*/TMS) delta ppm 1,75 - 1,90 (m, 20H), 2,18 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,43 (t, *J* = 2,4 Hz, 3H), 3,23 (q, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,40 - 3,53 (m, 30H), 3,59 (t, *J* = 6,3 Hz, 6H), 3,67 (s, 6H), 4,13 (d, *J* = 2,3 Hz, 6H), 5,08 (s, 2H), 5,27 (br. s., 1H), 5,85 (s, 1H), 7,27 - 7,40 (m, 5H); ^{13}C RMN (100 MHz, CLOROFORMO-*d*/TMS) delta ppm 25,7, 29,7 (3C), 29,9 (3C), 30,0 (3C), 34,4, 40,4, 58,1 (3C), 59,8, 66,5, 67,1 (3C), 67,6 (3C), 67,7 (3C), 67,8 (3C), 67,82 (3C), 68,4 (3C), 69,1 (3C), 74,2 (3C), 79,9 (3C), 128,0, 128,4 (4C), 136,6, 156,6, 172,3; HRMS (ESI) calc. para $C_{52}H_{84}N_2O_{15}$ (*m/z*) $[M + H]^+$ 977,5944, experimental 977,5943.



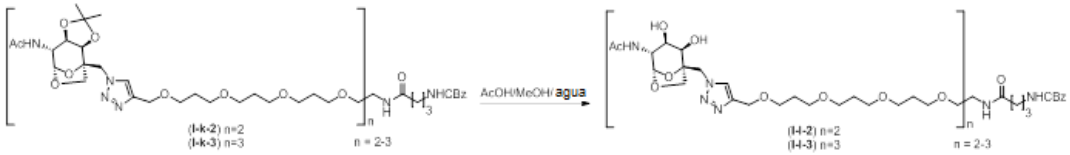
El compuesto (**l-k-2**):

THPTA (22,6 mg, 0,052 mmol) y sulfato de cobre (2,5 mg, 0,01 mmol) se disolvieron en agua (200 microL) y luego se añadieron a una solución de (**l-e-3**) (45 mg, 0,152 mmol) y (**l-j-2**) (51 mg, 0,069 mmol) en metanol (1,1 mL). A continuación, ascorbato de sodio (4,2 mg, 0,021 mmol), se disolvió en agua (100 microL), se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 50 grados Celsius durante 24 horas. El solvente se evaporó y el material crudo se purificó por cromatografía flash (5% de metanol en diclorometano) sobre gel de sílice para obtener el compuesto deseado (**l-k-2**) en forma de un aceite (72 mg, 78% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 1,34 (s, 6H), 1,52 (s, 6H), 1,73 - 1,86 (m, 12H), 1,97 (s, 6H), 2,24 (t, *J* = 7,4 Hz,

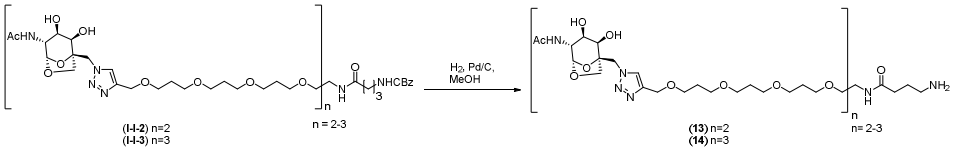
2H), 3,15 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,43 - 3,54 (m, 22H), 3,58 (t, *J* = 6,3 Hz, 4H), 3,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,97 (dd, *J* = 6,2, 1,9 Hz, 2H), 4,11 - 4,23 (m, 5H), 4,58 (s, 4H), 4,78 (s, 6H), 4,91 (d, *J* = 14,1 Hz, 2H), 4,98 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,24 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 7,25 - 7,40 (m, 5H), 7,99 (s, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 22,7 (2C), 26,8 (2C), 27,5, 28,4 (2C), 31,1 (4C), 31,2 (2C), 34,5, 41,4, 50,6, 51,0 (2C), 56,3 (2C), 64,8 (2C), 67,5 (2C), 68,7 (2C), 68,8 (2C), 68,9 (3C), 69,0 (2C), 69,4 (2C), 69,7 (2C), 70,9 (2C), 76,3 (2C), 76,6 (2C), 81,5 (2C), 102,5 (2C), 112,8 (2C), 127,2 (2C), 129,0 (2C), 129,1, 129,6 (2C), 138,6, 146,3 (2C), 159,0, 173,5 (2C), 175,5; HRMS (ESI) calc. para $C_{63}H_{98}N_{10}O_{21}$ (*m/z*) $[M + H]^+$ 1331,6981, experimental 1331,6971.

El compuesto (**I-k-3**):

THPTA (16 mg, 0,037 mmol) y sulfato de cobre (1,7 mg, 0,007 mmol) se disolvieron en agua (100 microL) y luego se añadieron a una solución de (**I-e-3**) (32,5 mg, 0,109 mmol) y (**I-j-3**) (32 mg, 0,033 mmol) en metanol (1,1 mL). A continuación, ascorbato de sodio (3 mg, 0,015 mmol) se disolvió en agua (100 microL), se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 50 grados Celsius durante 24 horas. El solvente se evaporó y el material crudo se purificó por cromatografía flash (10% de metanol en diclorometano) sobre gel de sílice para obtener el compuesto deseado (**I-k-3**) en forma de un aceite (43,5 mg, 70% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 1,33 (s, 9H), 1,52 (s, 9H), 1,71 - 1,87 (m, 18H), 1,97 (s, 9H), 2,20 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,15 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,43 - 3,52 (m, 28H), 3,58 (t, *J* = 6,3 Hz, 6H), 3,67 (s, 6H), 3,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 3H), 3,97 (dd, *J* = 6,0, 1,8 Hz, 3H), 4,14 - 4,22 (m, 5H), 4,58 (s, 6H), 4,78 (s, 8H), 4,91 (d, *J* = 14,6 Hz, 3H), 4,97 (d, *J* = 14,6 Hz, 3H), 5,07 (s, 2H), 5,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 7,26 - 7,38 (m, 5H), 7,98 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 22,7 (3C), 26,9 (3C), 27,7, 28,4 (3C), 31,1 (3C), 31,2 (3C), 31,3 (3C), 35,2, 41,3, 51,0 (3C), 56,3 (3C), 61,8, 64,9 (3C), 67,5 (3C), 68,7 (3C), 68,8 (3C), 68,9 (3C), 69,0 (4C), 69,6 (3C), 69,7 (3C), 70,0 (3C), 76,3 (3C), 76,6 (3C), 81,5 (3C), 102,5 (3C), 112,8 (3C), 127,2 (3C), 129,0 (2C), 129,1, 129,7 (2C), 138,6, 146,4 (3C), 159,0, 173,5 (3C), 175,6; HRMS (ESI) calc. para $C_{88}H_{138}N_{14}O_{30}$ (*m/z*) $[M + H]^+$ 1871,9776, experimental 1871,9713.



El compuesto (**I-k-2**) o (**I-k-3**) (0,068 mmol) se disolvió en una mezcla de ácido acético, metanol y agua (2,5-3 mL, 0,6-0,9 mL, 0,6-0,9 mL respectivamente) y se agitó a 70 grados Celsius durante 24 horas. El solvente se evaporó y el residuo se coevaporó dos veces con tolueno. El material crudo obtenido se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.



En un recipiente de base redonda, compuesto (**I-l-2**) o (**I-l-3**) (1 equiv.) se disolvió en metanol (0,01 M) y el recipiente se inundó con nitrógeno. Paladio sobre carbón (10%, 0,7 equiv.) se añadió y el recipiente se inundó con nitrógeno y luego con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (se usó un balón relleno con hidrógeno). El paladio se filtró usando a 0,45 microm PTFE Acrodisc Cr y se enjuagó una vez con metanol. El solvente se evaporó.

Ejemplo (**13**):

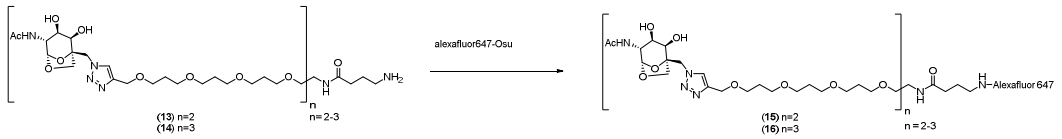
El material crudo se disolvió en 0,5 mL de metanol/agua (50:50) y se inyectó en una columna de HPLC. Cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa (HPLC) se realizó usando una columna preparativa Waters XBridge BEH C_18 OBD, 130 Å, 5 microm, 19 mm X 100 mm (Waters, número de pieza 186002978), eluyendo con un gradiente de pendiente lineal a 17 mL/min de tasa de flujo. El gradiente de solvente: acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (2:98:0,1) a (22:58:0,1) en 40 min. Las fracciones recolectadas se analizaron por LCMS analítica y las fracciones a 34,7-35,6 minutos juzgadas por tener una adecuada pureza se reunieron y se evaporaron para obtener 12,8 mg de (**13**) en forma de un aceite, (17% de rendimiento en 2 etapas); ^{1}H RMN (500 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 1,73 - 1,87 (m, 12H), 1,88 - 1,96 (m, 2H), 1,98 (s, 6H), 2,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,45 - 3,55 (m, 24H), 3,59 (t, J = 6,3 Hz, 4H), 3,71 - 3,75 (m, 4H), 3,77 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,96 - 4,02 (m, 2H), 4,13 - 4,20 (m, 1H), 4,58 (s, 4H), 4,91 - 4,95 (m, 4H), 5,20 (d,

J = 1,5 Hz, 2H), 7,98 (s, 2H); HRMS (ESI) calc. para $C_{49}H_{84}N_{10}O_{19}$ (*m/z*) $[M + H]^+$ 1117,5987, experimental 1117,5977.

Ejemplo (**14**):

El material crudo se disolvió en 0,5 mL de metanol/agua (50:50) y se inyectó en una columna de HPLC. Cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa (HPLC) se realizó usando una columna preparativa Waters XBridge BEH C_18 OBD, 130 Å, 5 microm, 19 mm X 100 mm (Waters, número de pieza 186002978), eluyendo con un gradiente de pendiente lineal a 17 mL/min de tasa de flujo. El gradiente de solvente: acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (2:98:0,1) a (42:58:0,1) en 40 min. Las fracciones recolectadas se analizaron por LCMS analítica y las fracciones a 24,7-25,6 minutos juzgadas por tener una adecuada pureza se reunieron y se evaporaron para obtener 5,5 mg de (**14**) en forma de un aceite (10% de rendimiento en 2 etapas); ^1H RMN (500 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 1,75 - 1,86 (m, 18H), 1,87 - 1,94 (m, 2H), 1,98 (s, 9H), 2,37 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 3H), 3,46 - 3,53 (m, 31H), 3,59 (t, *J* = 6,3 Hz, 6H), 3,68 (s, 6H), 3,72 - 3,76 (m, 5H), 3,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 3H), 3,97 - 4,02 (m, 3H), 4,59 (s, 6H), 4,90 - 4,96 (m, 6H), 5,20 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H) 7,98 (s, 3H); HRMS (ESI) calc. para $C_{71}H_{120}N_{14}O_{28}$ (*m/z*) $[M + H]^+$ 1617,8469, experimental 1617,8415.

Ejemplos (**15**) y (**16**); conjugados de Alexa fluor® 647 (AF647)



El éster succinimidílico de ácido carboxílico Alexa Fluor® 647 era de Invitrogen (número de catálogo A-20106). El peso molecular fue reportado por Invitrogen por ser de ~1250. El peso molecular del compuesto rotulado como Alexa647 se estimó en base al hallado $[M + H]^+$ de 955,07 de éster succinimidílico de ácido carboxílico Alexa Fluor 647 de LCMS. Coeficiente de extinción para λ_{max} 650 es ~270000 ± 20000, que varía de lote a lote.

Procedimiento general para purificación por HPLC:

Cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa (HPLC) se realizó usando una columna preparativa Waters XBridge BEH C_18 OBD, 130 Å, 5 microm, 19 mm X 100 mm (Waters, número de pieza 186002978), eluyendo con un gradiente de

pendiente lineal a 17 mL/min de tasa de flujo. El gradiente de solvente: acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (2:98:0,1) a (22:78:0,1) en 40 min. Las fracciones recolectadas se analizaron por LCMS analítica y las juzgadas por tener una adecuada pureza se reunieron y se evaporaron.

Ejemplo (**15**):

A una solución de compuesto (**13**) (4,5 mg, 4 micromol) en dimetilsulfóxido (200 microL) se añadieron El éster succinimidílico de ácido carboxílico Alexa Fluor® 647 (5,0 mg, 4 micromol) y N,N-diisopropiletilamina (10 microL, 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se purificó directamente por HPLC preparativa. Las fracciones recolectadas se analizaron por LCMS analítica y las juzgadas por tener una adecuada pureza se reunieron (R_t = 37,3-39 minutos). 4,0 mg de (**15**) se obtuvieron (50% de rendimiento). La solución se alicuotó y se evaporó en una centrífuga al vacío y el producto se almacenó a 4 grados Celsius. MS (ESI) calc. (m/z) para $[M + H]^+$ ~ 1955, experimental 1955,32.

Ejemplo (**16**):

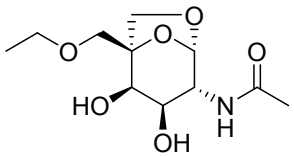
A una solución de compuesto (**14**) (5,2 mg, 3,2 micromol) en dimetilsulfóxido (200 microL) se añadieron El éster succinimidílico de ácido carboxílico Alexa Fluor® 647 (5,0 mg, 4 micromol) y N,N-diisopropiletilamina (10 microL, 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se purificó directamente por HPLC preparativa. Las fracciones recolectadas se analizaron por LCMS analítica y las juzgadas por tener una adecuada pureza se reunieron (R_t = 24,3-25,3 minutos). 4,0 mg de (**16**) se obtuvieron (51% de rendimiento). La solución se alicuotó y se evaporó en una centrífuga al vacío y el producto se almacenó a 4 °C. MS (ESI) calc. (m/z) para $[M + H]^+$ ~ 2455, experimental 2456,90.

Condiciones generales de alquilación / desprotección para acceder a los ejemplos (17)-(21):

A una solución de (**I-e-1**) en diclorometano se añadió el yodoalquilo deseado, hidrógeno-sulfato de tetrabutilamonio y solución acuosa 12,5 M de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua y diclorometano y la fase acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se

concentró a presión reducida. El material resultante se puede usar crudo en la siguiente reacción o se puede purificar usando cromatografía flash sobre gel de sílice. El material resultante se disolvió en una mezcla de acético/metanol/agua (3:1:1 v/v) y la solución se calentó hasta 60 - 70 grados Celsius durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se coevaporó dos veces con tolueno y el material crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice o cromatografía en fase inversa.

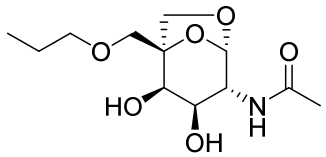
N-[(1S,2R,3R,4R,5S)-1-(etoximetil)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida (**17**)



(**17**)

(**17**) se sintetizó como se describió en el procedimiento general anterior usando yodoetano (20 equiv.). El producto crudo se disolvió en metanol y a él se añadió carbón activado. La mezcla se agitó durante 15 minutos, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol (15:1). Las fracciones que contenían el producto deseado se recolectaron y se concentraron a presión reducida. Al material crudo se añadió acetato de etilo/metanol (15:1) que dio como resultado un precipitado que se filtró dando como resultado 9,1 mg (32% de rendimiento) del producto deseado en forma de un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 5,23 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 3,97 (dd, J = 9,7, 1,4 Hz, 1 H), 3,94 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 3,88 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 3,79 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 3,73 (dd, J = 9,8, 4,3 Hz, 1 H), 3,66 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 3,60 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,59 (dq, J = 9,6, 7,1 Hz, 1 H), 3,55 (dq, J = 9,6, 7,1 Hz, 1 H), 2,00 (s, 3 H), 1,19 (t, J = 6,9 Hz, 3 H). LCMS (APCI) *m/z*: 262,1 [M+H] (100 %).

N-[(1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-dihidroxi-1-(propoximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida (**18**)

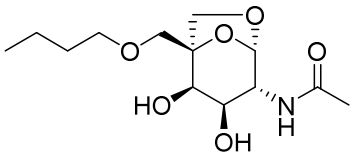


(**18**)

(**18**) se sintetizó como se describió en el procedimiento general anterior usando

yodopropano (20 equiv.). El producto crudo se purificó usando cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol (15:2) dando como resultado 13,9 mg (80% de rendimiento) del producto deseado en forma de un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 5,23 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 3,97 (dd, *J* = 9,7, 1,4 Hz, 1 H), 3,95 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 3,89 (d, *J* = 4,3 Hz, 1 H), 3,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 3,73 (dd, *J* = 9,8, 4,3 Hz, 1 H), 3,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 3,59 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 3,49 (dt, *J* = 9,3, 6,5 Hz, 1 H), 3,46 (dt, *J* = 9,3, 6,5 Hz, 1 H), 2,01 (s, 3 H), 1,60 (qt, *J* = 7,4, 6,5 Hz, 2 H), 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H). LCMS (APCI) *m/z*: 276,2 [M+H] (100 %).

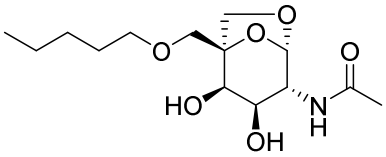
N-[(1S,2R,3R,4R,5S)-1-(butoximetil)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida (**19**)



(**19**)

(**19**) se sintetizó como se describió en el procedimiento general anterior usando yodobutano (20 equiv.). El producto crudo deseado se purificó usando cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol (15:1) dando como resultado 18 mg (100% de rendimiento) del producto deseado en forma de un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 5,23 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 3,97 (dd, *J* = 9,6, 1,3 Hz, 1 H), 3,94 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 3,88 (d, *J* = 4,3 Hz, 1 H), 3,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 3,73 (dd, *J* = 9,8, 4,3 Hz, 1 H), 3,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 3,59 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 3,54 (dt, *J* = 9,3, 6,5 Hz, 1 H), 3,50 (dt, *J* = 9,3, 6,5 Hz, 1 H), 2,00 (s, 3 H), 1,52 - 1,61 (m, 2 H), 1,34 - 1,45 (m, 2 H), 0,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H). LCMS (APCI) *m/z*: 290,2 [M+H] (100 %).

N-{(1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-dihidroxi-1-[(pentiloxi)metil]-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il}acetamida (**20**)

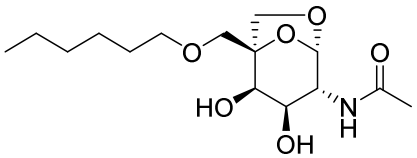


(**20**)

(**20**) se sintetizó como se describió en el procedimiento general anterior usando yodopentano (20 equiv.). El producto crudo deseado se purificó usando cromatografía

flash sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol (15:1) dando como resultado 17 mg (68% de rendimiento) del producto deseado en forma de un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 5,23 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 3,97 (dd, *J* = 9,8, 1,3 Hz, 1 H), 3,94 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 3,88 (d, *J* = 4,3 Hz, 1 H), 3,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 3,73 (dd, *J* = 9,8, 4,3 Hz, 1 H), 3,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 3,59 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 3,53 (dt, *J* = 9,3, 6,5 Hz, 1 H), 3,49 (dt, *J* = 9,3, 6,5 Hz, 1 H), 2,01 (s, 3 H), 1,53 - 1,63 (m, 2 H), 1,29 - 1,41 (m, 4 H), 0,89 - 0,97 (m, 3 H). LCMS (APCI) *m/z*: 304,1 [M+H] (100 %).

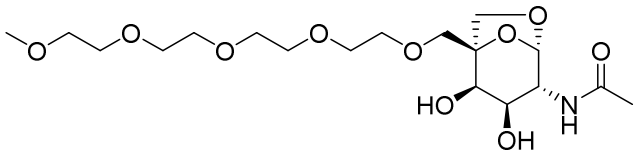
N-{(1S,2R,3R,4R,5S)-1-[(hexiloxi)metil]-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il}acetamida (**21**)



(**21**)

(**21**) se sintetizó como se describió en el procedimiento general anterior usando yodohexano (20 equiv.). El producto crudo deseado se purificó usando cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol (15:1) dando como resultado 56 mg de producto en forma de un aceite. El material se repurificó usando cromatografía en fase inversa dando como resultado 7,1 mg (15% de rendimiento) del producto deseado en forma de un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 5,23 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 3,96 (dd, *J* = 10,1, 1,3 Hz, 1 H), 3,94 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 3,88 (d, *J* = 4,3 Hz, 1 H), 3,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 3,73 (dd, *J* = 9,8, 4,3 Hz, 1 H), 3,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 3,59 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 3,53 (dt, *J* = 9,3, 6,5 Hz, 1 H), 3,49 (dt, *J* = 9,3, 6,5 Hz, 1 H), 2,00 (s, 3 H), 1,53 - 1,62 (m, 2 H), 1,27 - 1,50 (m, 6 H), 0,89 - 0,97 (m, 3 H). LCMS (APCI) *m/z*: 318,1 [M+H] (100 %).

N-[(1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-dihidroxi-1-(2,5,8,11,14-pentaoxapentadec-1-il)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida (**22**)

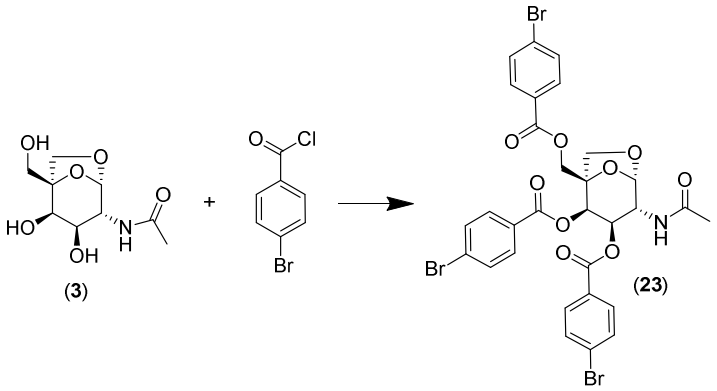


(**22**)

A una solución de (**I-e-1**) en diclorometano (3 mL) se añadió piridina (0,3 mL, 4

mmol), la mezcla se enfrió hasta -20 grados Celsius y anhídrido trifluorometansulfónico (0,047 mL, 0,28 mmol) en diclorometano (0,6 mL) se añadió. La mezcla de reacción se dejó calentar a -10 grados Celsius durante 1 hora, se diluyó con diclorometano y sucesivamente se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el material crudo deseado que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. A una solución de 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ol (207 mg, 0,994 mmol) en *N,N*-dimetilformamida enfriada hasta 0 grados Celsius se añadió hidruro de sodio (39,9 mg, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. El trifluorometansulfonato de ((3aR,4R,7S,8R,8aR)-8-acetamido-2,2-dimetiltetrahidro-4,7-epoxi[1,3]dioxolo[4,5-d]oxepin-4(5H)-il)metilo crudo anterior en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 25 minutos a 0 grados Celsius. La reacción se neutralizó con metanol y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 5 minutos. La mezcla resultante luego se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol (15:2) dando como resultado 85 mg (100%) del producto deseado. Una solución de N-((3aR,4S,7S,8R,8aR)-2,2-dimetil-4-(2,5,8,11,14-pentaoxapentadecil)hexahidro-4,7-epoxi[1,3]dioxolo[4,5-d]oxepin-8-il)acetamida (85 mg, 0,18 mmol) en una mezcla de acético/metanol/agua (3,9:1,3:1,3 v/v) se calentó hasta 70 grados Celsius durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el material crudo resultante se coevaporó dos veces con tolueno y se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 10% de metanol/diclorometano dando como resultado 15 mg del producto deseado (**22**) en forma de un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 5,22 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 3,96 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 3,95 (dd, *J* = 9,9, 1,3 Hz, 1 H), 3,89 (d, *J* = 4,3 Hz, 1 H), 3,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 3,59 - 3,74 (m, 17 H), 3,53 - 3,56 (m, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 1,99 (s, 3 H). LCMS (APCI) *m/z*: 424,2 [M+H] (13 %), 441,3 [M+NH_4] (100 %).

Bis(4-bromobenzoato) de (1R,2R,3R,4R,5S)-4-acetamido-1-(((4-bromobenzoil)oxi)metil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-2,3-diílo (**23**)



A una solución de (**3**) (9 mg) en N,N-dimetilformamida anhidra (500 microL) enfriada a temperatura ambiente se añadieron N,N-diisopropiletilamina (34 microL) y 4-(dimetilamino)piridina (4,3 mg) seguido por cloruro de p-bromobenzoilo (44 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. Se añadió agua, la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con solución acuosa 0,5 M de ácido clorhídrico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró y el material crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0-100% de acetato de etilo en heptano para obtener 23 mg de producto (**23**) (80% de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, CDCl3): delta (ppm) 7,89 - 7,95 (m, 2 H), 7,78 - 7,84 (m, 2 H), 7,54 - 7,66 (m, 6 H), 7,41 - 7,46 (m, 2 H), 5,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 5,80 (d, *J* = 4,3 Hz, 1 H), 5,60 (d, *J* = 1,1 Hz, 1 H), 5,44 (dd, *J* = 10,2, 4,5 Hz, 1 H), 4,54 - 4,64 (m, 3 H), 4,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 3,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 1,95 (s, 3 H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl3) delta ppm 170,6, 165,6, 165,0, 164,9, 132,1, 131,9, 131,8, 131,4, 131,2, 131,2, 129,3, 129,0, 128,9, 127,7, 127,5, 127,4, 101,8, 81,6, 69,5, 68,8, 68,4, 62,5, 52,7, 23,2. Se obtuvieron cristales individuales por técnica de difusión por vapor usando metanol y heptano como solventes. Análisis de rayos X de cristal individual: la recopilación de datos se realizó en un difractómetro Bruker APEX a temperatura ambiente. La recopilación de datos consistía en 3 barridos omega y ángulo estrecho y tres de ángulo amplio; cada uno con 0,5 etapa. Además, 2 barridos phi se recolectaron para mejorar la calidad de la corrección de absorción. La estructura es un gemelo no merohédrico; refinado ignorando el segundo dominio. La estructura se resolvió por métodos directos usando SHELX software suite (ver **SHELXTL**, Versión 5.1, Bruker AXS, 1997) en el grupo espacial P2(1). La estructura se refinó luego por el método de cuadrados mínimos de matriz total. Se hallaron todos los átomos no hidrógeno y se refinaron usando parámetros de desplazamiento anisotrópico. El átomo de hidrógeno ubicado en el nitrógeno se colocó en esta

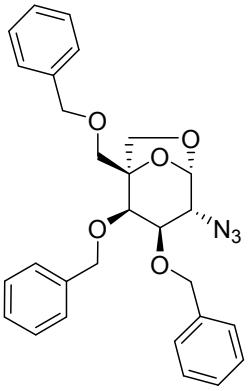
posición y se obligó en una posición razonable. Los átomos de hidrógeno restantes se colocaron en posiciones calculadas y se dejaron estar en sus átomos portadores. El refinamiento final incluía parámetros de desplazamiento isotrópico para todos los átomos de hidrógeno. El análisis de la estructura absoluta usando métodos de probabilidad (R.W.W. Hooft et al. J. Appl. Cryst., **41**, 96-103 (2008)) se realizó usando PLATON (A.L. Spek, J. Appl. Cryst., **36**, 7-13 (2003)). Los resultados indican que la estructura absoluta fue asignada correctamente. El método calcula que la probabilidad que la estructura correcta es 100,0. El parámetro de Hooft se informa como 0,036 con un esd de 0,013. Además, el parámetro de Flack es 0,03 con y esd de 0,04. El índice final R era del 5,6%. Una diferencia final de Fourier no reveló una densidad de electrones faltante o corrida. El cristal pertinente, la colección de datos y refinamiento se resumen en la tabla 1 y la Figura 1.

Tabla 1. Datos de los cristales y refinamiento de la estructura para (**23**).

Fórmula empírica	C15 H12 Br1,50 N0,50 O4,50	
Peso de la fórmula	391,12	
Temperatura	296(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema de cristal	Monoclínico	
Grupo espacial	P2(1)	
Dimensiones de la unidad de celda	a = 12,5748(9) Å	α= 90°.
	b = 5,6465(4) Å	β = 97,453(4)°.
	c = 21,2806(16) Å	γ = 90°.
Volumen	1498,23(19) $Å^3$	
Z	4	
Densidad (calculada)	1,734 Mg/m^3	
Coeficiente de absorción	5,476 mm^{-1}	
F(000)	776	
Tamaño del cristal	0,37 x 0,22 x 0,15 mm^3	
Rango theta para la colección de datos	2,09 a 68,30°.	
Rangos de índices	-13<=h<=15, -5<=k<=6, -24<=l<=24	
Reflexiones recopiladas	8050	
Reflexiones independientes	4408 [R(int) = 0,0247]	

Completitud hasta teta = 68,30°	93,9 %
Corrección de absorción	Empírica
Método de refinamiento	Cuadrados mínimos de matriz completa en F^2
Datos / restricciones / parámetros	4408 / 32 / 389
Buen ajuste en F^2	1,031
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0563, wR2 = 0,1658
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0589, wR2 = 0,1701
Parámetro de estructura absoluta	0,04(3)
Dif. Mayor de pico y agujero	0,949 y -0,685 e.$Å^{-3}$

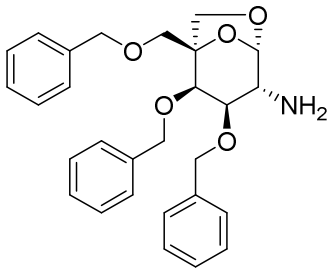
(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-azido-2,3-bis(benciloxi)-1-[(benciloxi)metil]-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octano **(I-m-1)**



A una solución de (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-azido-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octano-2,3-diol **(1)** (445 mg, 2,05 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se añadió hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 410 mg, 10,2 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se volvió muy espesa y no se agitaba bien. Se añadieron 5 mL más de *N,N*-dimetilformamida y la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de bromuro de bencilo (1,23 mL, 10,2 mmol) gota a gota. La reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. A la mañana siguiente, la reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material

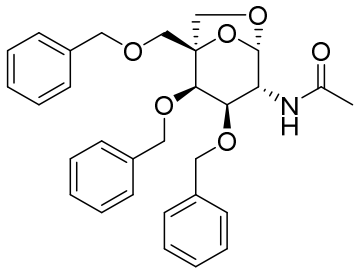
crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep de 40 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-30% de acetato de etilo/heptano dando como resultado el compuesto del título (890,0 mg, 89,1%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+Na = 510]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,07-7,52 (m, 15H), 5,31 (s, 1H), 4,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,68-4,74 (m, 1H), 4,47-4,51 (m, 1H), 4,46 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,35-4,42 (m, 1H), 4,12 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,87-3,91 (m, 2H), 3,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H)

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-[(benciloxi)metil]-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-4-amina **(1-n-1)**



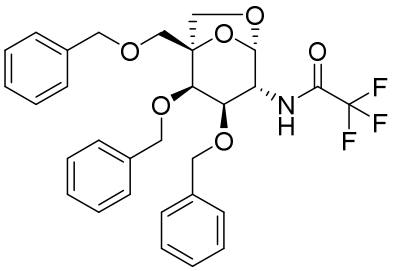
Una mezcla de (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-azido-2,3-bis(benciloxi)-1-[(benciloxi)metil]-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octano **(I-m-1)** (310 mg, 0,64 mmol), trifenilfosfina (334 mg, 1,27 mmol), agua (92 mg, 5,1 mmol) y tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a 65 ^{o}C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se cargó en una columna de gel de sílice. La cromatografía que eluía con un gradiente del 20% al 80% de acetato de etilo en heptano dio como resultado el producto del título en forma de una goma incolora (210 mg, 72%). ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,20-7,37 (m, 15H), 5,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,90 (d, 11,5 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 12,1Hz, 1H), 4,39 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 9,4, 3,5 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H); ^{13}C RMN (CLOROFORMO-d) δ: 131,8, 131,6, 131,5, 128,2, 128,2, 128,1, 128,1, 128,0, 127,7, 127,6, 127,6, 127,4, 103,5, 82,6, 80,3, 74,5, 73,3, 73,1, 72,2, 69,9, 69,3, 55,1; LCMS (ES+): 1,18 min, 484,2 $(M+Na)^+$.

N-{(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-[(benciloxi)metil]-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il}acetamida **(I-n-2)**



A una mezcla agitada de (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-[(benciloxi)metil]-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-4-amina **(1-n-1)** (25 mg, 0,054 mmol), piridina (43 mg, 0,54 mmol) y 2-metil-tetrahidrofurano (1 mL) se añadió anhídrido acético (46 mg, 0,43 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se dividió en acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 20% al 60% de acetato de etilo en heptano para obtener el producto del título en forma de un sólido blanco (20 mg, 73%). ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,24-7,43 (m, 15H), 5,35 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,30-4,36 (m, 1H), 4,04 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,67-3,70 (m, 1H), 3,58-3,61 (m, 1H), 3,41-3,47 (m, 2H), 1,87 (s, 3H); ^{13}C RMN (CLOROFORMO-d) δ: 170,0, 138,2, 137,8, 137,4, 128,7, 128,5, 128,4, 128,3, 128,3, 128,2, 128,1, 128,0, 127,8, 101,6, 82,8, 75,7, 75,0, 73,8, 73,2, 71,5, 70,1, 69,5, 53,5, 23,3; LCMS (ES+): 1,87 min, 526,3 $(M+Na)^{+}$.

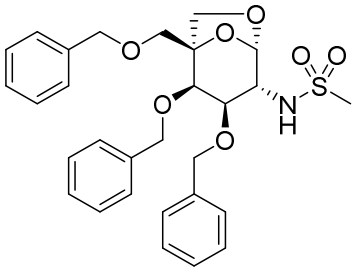
N-{(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-[(benciloxi)metil]-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il}-2,2,2-trifluoroacetamida **(1-n-3)**



A una mezcla agitada de (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-((benciloxi)metil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-4-amina **(1-n-1)** (75 mg, 0,16 mmol), piridina (129 mg, 1,62 mmol) y 2-metil-tetrahidrofurano (1 mL) se añadió trifluoroanhídrido acético (102 mg, 0,49 mmol) en una porción a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se dividió en acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 10% al 40% de acetato de etilo en heptano para obtener el producto del título en forma de un sólido blanco (60 mg, 66%). ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,25-7,42 (m, 15H), 5,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,40 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,68-3,72 (m, 1H), 3,60-3,63 (m, 1H), 3,50 (dd, J = 10,0, 3,7 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H); ^{13}C RMN (CLOROFORMO-d) δ: 137,9, 137,1, 136,1, 128,9, 128,5, 128,5, 128,4, 128,4, 128,1, 128,1, 128,1, 127,9, 100,6, 83,0, 75,0, 74,9, 73,8, 72,7, 71,4, 70,3, 69,2, 54,1; ^{19}F RMN (CLOROFORMO-d) δ: -75,7 (s); LCMS (ES-): 2,11 min, 556,2 $(M-H)^-$.

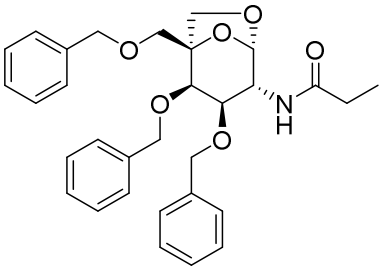
N-{(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-[(benciloxi)metil]-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il}metansulfonamida **(1-n-4)**



A una mezcla agitada de (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-((benciloxi)metil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-4-amina **(1-n-1)** (50 mg, 0,11 mmol), trietilamina (0,100 mL, 0,72 mmol) y 2-metil-tetrahidrofurano (1 mL) se añadió cloruro de metansulfonilo (0,025 mL, 0,33 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se dividió en acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. El extracto orgánico se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 10% al 50% de acetato de etilo en heptano para obtener el producto del título en forma de un sólido blanco (58 mg, 65%). ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,22-7,41 (m, 15H), 5,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,62 (br.s., 1H), 4,56 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 8,6 Hz,

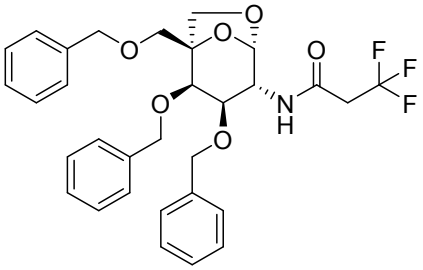
1H), 3,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,68-3,72 (m, 1H), 3,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 10,0, 3,7 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H); ^{13}C RMN (CLOROFORMO-d) δ: 138,0, 137,3, 137,2, 128,7(2), 128,5(2), 128,4(2), 128,3, 128,1(2), 128,1, 127,9(2), 127,8(2), 102,7, 82,9, 77,2, 77,1, 75,0, 73,7, 73,5, 72,8, 70,2, 69,3, 57,7, 41,2;; LCMS (ES-): 1,97 min, 538,3 $(M-H)^-$.

N-{(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-[(benciloxi)metil]-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il}propanamida **(1-n-5)**



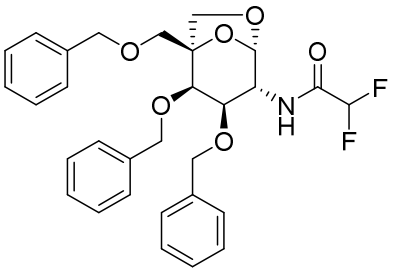
A una mezcla agitada de ácido propiónico (23 mg, 0,31 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (33 mg, 0,20 mmol) en una porción a temperatura ambiente y la solución clara se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Trietilamina (0,028 mL, 0,20 mmol) y (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-((benciloxi)metil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-4-amina **(1-n-1)** (47 mg, 0,10 mmol) se añadieron en una porción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se dividió en acetato de etilo (3 mL), salmuera (2 mL) y agua (2 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 10% al 50% de acetato de etilo en heptano para obtener el producto del título en forma de un sólido blanco (43 mg, 82%). ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,03-7,58 (m, 15H), 5,35 (s, 1H), 5,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,31-4,38 (m, 1H), 4,04 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,44-3,49 (m, 1H), 3,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,08 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,11 (t, J = 7,6 Hz, 3H) ; ^{13}C RMN (CLOROFORMO-d) δ: 173,5, 138,1, 137,8, 137,4, 128,6, 128,5, 128,3, 128,3, 128,2, 128,1, 128,0, 128,0, 127,7, 101,6, 82,7, 75,7, 74,9, 73,7, 73,2, 71,5, 70,1, 69,4, 53,3, 29,6, 9,5; LCMS (ES-): 1,94 min, 516,4 $(M-H)^-$; LCMS (AP+): 1,94 min, 518,5 $(M+H)^+$.

N-{(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-[(benciloxi)metil]-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il}-3,3,3-trifluoropropanamida **(1-n-6)**



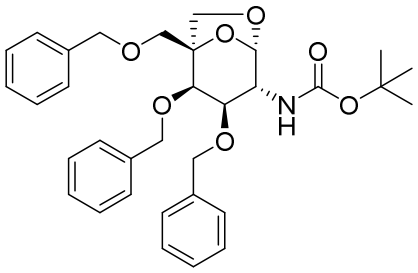
A una mezcla agitada de ácido 3,3,3-trifluoropropiónico (39 mg, 0,31 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (33 mg, 0,20 mmol) en una porción a temperatura ambiente y la solución clara se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Trietilamina (0,028 mL, 0,20 mmol) y (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-((benciloxi)metil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-4-amina **(1-n-1)** (47 mg, 0,10 mmol) se añadieron en una porción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se dividió en acetato de etilo (3 mL), salmuera (2 mL) y agua (2 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 10% al 50% de acetato de etilo en heptano para obtener el producto del título en forma de un sólido blanco (40 mg, 69%). ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,24-7,42 (m, 15H), 5,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,35-4,40 (m, 1H), 4,05 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 10,0, 3,7 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,92 (q, J = 10,5 Hz, 2H); ^{13}C RMN (CLOROFORMO-d) δ: 162,3, 138,0, 137,6, 137,3, 128,7, 128,5, 128,4, 128,3, 128,3, 128,2, 128,0, 128,0, 127,8, 101,1, 82,8, 75,8, 75,0, 73,7, 73,2, 71,9, 70,2, 69,3, 54,0, 41,7; ^{19}F RMN (CLOROFORMO-d) δ: -62,8 (s); LCMS (ES-): 2,05 min, 570,3 $(M-H)^-$.

N-{(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-[(benciloxi)metil]-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il}-2,2-difluoroacetamida **(1-n-7)**



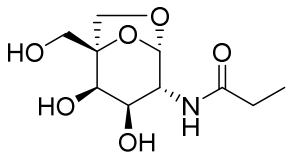
A una mezcla agitada de ácido difluoroacético (29 mg, 0,31 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (33 mg, 0,20 mmol) en una porción a temperatura ambiente y la solución clara se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Trietilamina (0,028 mL, 0,20 mmol) y (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-((benciloxi)metil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-4-amina **(1-n-1)** (47 mg, 0,10 mmol) se añadieron en una porción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se dividió en acetato de etilo (3 mL), salmuera (2 mL) y agua (2 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 10% al 50% de acetato de etilo en heptano para obtener el producto del título en forma de un sólido blanco (32 mg, 58%). ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,14-7,47 (m, 15H), 6,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,83 (t, J = 54,2 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,96 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,34-4,40 (m, 1H), 4,08 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,59-3,65 (m, 1H), 3,53 (dd, J = 9,8, 3,9 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H);^{13}C RMN (CLOROFORMO-d) δ: 162,6, 138,0, 137,3, 128,8, 128,5, 128,4, 128,3, 128,1, 128,0, 127,8, 108,3 (t, J = 253,1 Hz), 100,9, 82,9, 75,3, 75,0, 73,8, 72,9, 71,6, 70,2, 69,3, 53,5; ^{19}F RMN (CLOROFORMO-d) δ: -126,1 (d, J = 53,1 Hz); LCMS (ES-): 2,05 min, 538,2 $(M-H)^-$.

{(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-[(benciloxi)metil]-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il}carbamato de ter-butilo **(I-n-8)**



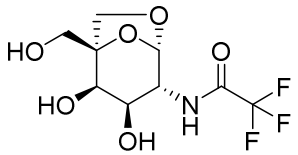
A una mezcla agitada de (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-((benciloxi)metil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-4-amina **(1-n-1)** (120 mg, 0,26 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) (6,4 mg, 0,052 mmol) y tetrahidrofurano (2 mL) se añadió di-*ter-butil*-dicarbonato (113 mg, 0,52 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 10% al 40% de acetato de etilo en heptano para obtener el producto del título en forma de un sólido blanco (104 mg, 71%). ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,17-7,45 (m, 15H), 5,35 (s, 1H), 4,97 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,09 (br. s., 1H), 4,01 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,63-3,71 (m, 1H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,38-3,48 (m, 2H), 1,47 (s, 9H); ^{13}C RMN (CLOROFORMO-d) δ: 155,2, 138,2, 137,8, 137,4, 128,5, 128,4, 128,3, 128,3, 128,0, 127,9, 127,8, 127,7, 102,2, 82,8, 79,4, 74,8, 73,7, 73,4, 72,0, 70,0, 69,4, 54,6, 31,9, 28,4; LCMS (AP+): 2,25 min, 462,2 $(M\text{-}Boc+H)^{+}$.

N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]propanamida (**25**)



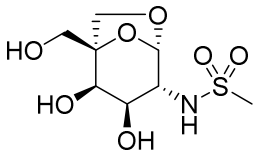
Una mezcla de *N*-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-((benciloxi)metil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-4-il)propionamida **(1-n-5)** (42 mg, 0,081 mmol), 1-metil-1,4-ciclohexadieno (0,093 mL, 0,81 mmol), 10% Pd en carbón activado (20 mg) y 2-propanol (2,5 mL) se agitó a 80 ^{o}C durante 3 horas. Agua (0,2 ml) se añadió y la mezcla entera se cargó en gel de sílice y se secó en un evaporador rotativo. El material se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente del 4% al 15% de metanol en diclorometano dio el compuesto del título en forma de una goma incolora (12 mg, 60%). ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 10,1, 1,2 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,71-3,76 (m, 2H), 3,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H),, 3,35 (s, 1H), 2,26 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ^{13}C RMN (METANOL-d_4) δ: 177,7, 102,6, 84,9, 70,4, 69,1, 69,0, 61,9, 56,0, 30,0, 10,3; LCMS (AP+): 0,25 min, 248,2 $(M+H)^{+}$.

N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]-2,2,2-trifluoroacetamida **(24)**



Una mezcla de *N*-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-((benciloxi)metil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **(1-n-3)** (20 mg, 0,036 mmol), 1-metil-1,4-ciclohexadieno (0,093 mL, 0,81 mmol), 10% Pd en carbón activado (20 mg) y 2-propanol (2,5 mL) se agitó a 80 °C durante 3 horas. Agua (0,2 ml) se añadió y la mezcla entera se cargó en gel de sílice y se secó en un evaporador rotativo. El material se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 4% al 15% de metanol en diclorometano dio el compuesto del título en forma de una goma incolora (7,2 mg, 69%). ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,25 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,88-3,95 (m, 2H), 3,82 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,35 (s, 1H); ^{13}C RMN (METANOL-d_4) δ: 159,8, 102,3, 85,5, 70,8, 69,7, 68,4, 62,2, 57,4; ^{19}F RMN (CLOROFORMO-d) δ: -77,0 (s); LCMS (AP+): 0,42 min, 288,2 $(M+H)^+$.

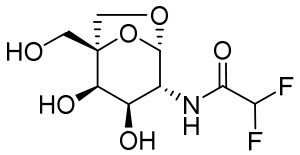
N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]metansulfonamida **(26)**



Una mezcla de *N*-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-((benciloxi)metil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-4-il)metansulfonamida **(1-n-4)** (19 mg, 0,035 mmol), 1-metil-1,4-ciclohexadieno (0,093 mL, 0,81 mmol), 10% Pd en carbón activado (20 mg) y 2-propanol (2,5 mL) se agitó a 80 °C durante 3 horas. Agua (0,2 ml) se añadió y la mezcla entera se cargó en gel de sílice y se secó en un evaporador rotativo. El material se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 4% al 15% de metanol en diclorometano dio el compuesto del título en forma de una goma incolora (6,4 mg, 68%). ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,66-3,71 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 9,8, 1,6 Hz, 1H), 3,35(s, 1H), 3,04 (s, 3H); ^{13}C RMN (METANOL-d_4) δ: 104,6, 85,1, 70,9, 69,8, 69,3, 62,0, 60,2,

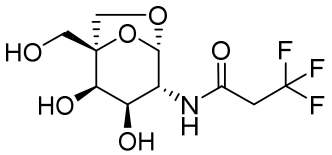
41,7; LCMS (ES-): 0,15 min, 268,0 $(M-H)^-$.

N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]-2,2-difluoroacetamida (**27)**



A una solución de *N*-{(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-[(benciloxi)metil]-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il}-2,2-difluoroacetamida **(1-n-7)** (32,0 mg, 0,059 mmol) en 2-propanol (1,0 mL) y tetrahidrofurano (0,5 mL) en un vial de microondas de 5 mL se añadió 1-metil-1,4-ciclohexadieno (0,2 mL, 2 mmol) seguido por la adición de 10% de paladio sobre carbón (50% húmedo p/p, 20,0 mg, 0 mmol). El vial se selló y se calentó hasta 80 ºC durante 4 horas. Después de 4 horas, la TLC (10% de metanol/diclorometano) mostró que la reacción no estaba completa pero había formación del producto deseado. Más cantidad de 1-metil-1,4-ciclohexadieno (0,2 mL mg, 2 mmol) se añadió y la reacción se reselló y se calentó hasta 80 ºC durante la noche (18 horas). Después de 22 horas en total, la reacción se diluyó con metanol y se filtró a través de un filtro de jeringa de 25 mm Life Sciences Acrodisc. El filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep de 4 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título en forma de un sólido (5,0 mg, SÓLIDO, 31%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+Na = 292]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 6,06 (t, J = 54,2 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,02 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,84-3,90 (m, 2H), 3,81 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H)

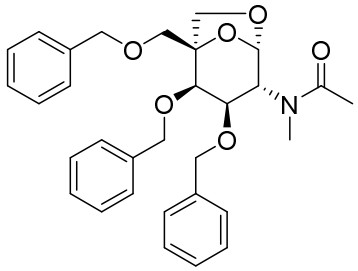
N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]-3,3,3-trifluoropropanamida **(28)**



A una solución de N-{(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-[(benciloxi)metil]-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il}-3,3,3-trifluoropropanamida **(1-n-6)** (40,0 mg, 0,070 mmol) en 2-propanol (1,0 mL) y tetrahidrofurano (0,5 mL) en un vial de microondas de

5 mL se añadió 1-metil-1,4-ciclohexadieno (0,2 mL, 1,75 mmol) seguido por la adición de paladio sobre carbón al 10% (50% húmedo p/p., 20,0 mg, 0 mmol). El vial se selló y se calentó hasta 80 °C durante 4 horas. Después de 4 horas, la reacción se diluyó con metanol y se filtró a través de un filtro de jeringa de 25 mm Life Sciences Acrodisc. El filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep de 4 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título en forma de un sólido (15,3 mg, 73%). LRMS [M+1 = 302]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,23 (s, 1H), 3,99 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,71-3,74 (m, 1H), 3,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,22 (qd, J = 10,7, 2,5 Hz, 2H)

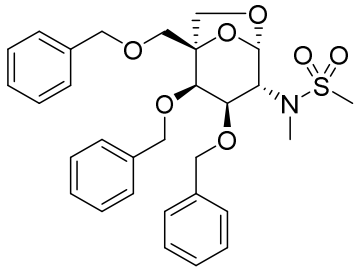
N-{(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-[(benciloxi)metil]-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il}-*N*-metilacetamida **(I-o-1)**



A una mezcla agitada de *N*-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-((benciloxi)metil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-4-il)acetamida **(I-n-2)** (19 mg, 0,038 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL) se añadió hidruro de sodio (60% de suspensión en aceite mineral) en una porción a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Yodometano (16 mg, 0,11 mmol) se añadió en una porción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se dividió en acetato de etilo (3 mL), salmuera (2 mL) y agua (2 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 10% al 50% de acetato de etilo en heptano para obtener el producto del título en forma de una goma incolora (19 mg, 97%). Mezcla de rotámeros (3:1). Rotámero 1: ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) d: 7,21-7,43 (m, 15H), 5,37 (s, 1H), 4,93 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,37-4,45 (m, 2H), 4,15 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 10,1, 3,5 Hz, 1H), 3,78

(d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); rotámero 2: ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) d: 7,21-7,43 (m, 15H), 5,27 (s, 1H), 5,12 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,94-4,98 (m, 1H), 4,74 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,37-4,46 (m, 2H), 4,14-4,17 (m, 1H), 3,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,82-3,89 (m, 2H), 3,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,60-3,63 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); ^{13}C RMN (CLOROFORMO-d) d: 172,2, 138,0, 137,3, 137,2, 128,6, 128,5, 128,5, 128,4, 128,1, 128,0, 127,9, 127,9, 127,9, 127,8, 103,2, 83,2, 75,2, 74,1, 73,8, 73,7, 73,0, 72,4, 70,1, 69,2, 61,2, 28,0, 22,2; LCMS (AP+): 1,99 min, 518,0 $(M+H)^{+}$.

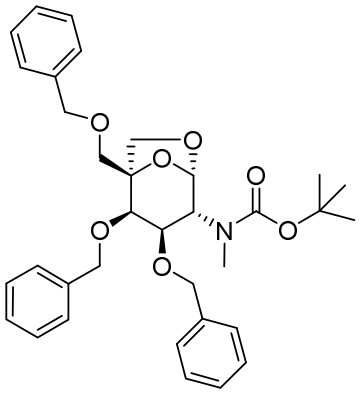
N-{(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-[(benciloxi)metil]-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il}-*N*-metilmetansulfonamida **(I-o-2)**



A una mezcla agitada de *N*-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-((benciloxi)metil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-4-il)metansulfonamida **(1-n-4)** (19 mg, 0,035 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL) se añadió hidruro de sodio (60% de suspensión en aceite mineral) en una porción a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Yodometano (16 mg, 0,11 mmol) se añadió en una porción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se dividió en acetato de etilo (3 mL), salmuera (2 mL) y agua (2 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 10% al 50% de acetato de etilo en heptano para obtener el producto del título en forma de una goma incolora (11 mg, 56%). ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,25-7,39 (m, 15H), 5,39 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 10,5, 3,9 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,68 (s, 3H); ^{13}C RMN (CLOROFORMO-d) δ: 138,1, 137,3, 136,8, 128,7, 128,5, 128,4, 128,4,

128,1, 128,1, 128,0, 127,8, 104,6, 82,9, 74,9, 73,8, 73,5, 73,3, 71,6, 70,3, 69,4, 59,7, 37,5, 29,5; LCMS (AP+): 2,08 min, 575,8 $(M+Na)^+$.

{(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-[(benciloxi)metil]-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il}metilcarbamato de ter-butilo **(I-o-3)**

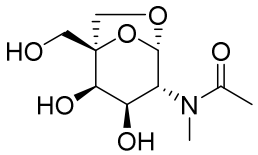


A una solución agitada de {(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-[(benciloxi)metil]-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il}carbamato de ter-butilo **(I-n-8)** (100 mg, 0,178 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL) se añadió hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 8,55 mg, 0,214 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 hora antes de la adición de yodometano (0,055 mL, 0,89 mmol). La reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la reacción se neutralizó con agua y se extrajo tres veces acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (RediSep 12 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo/diclorometano dando como resultado el compuesto del título (78 mg, 76%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+Na = 598]. ^{1}H RMN (compuesto es una mezcla de dos rotámeros ~1:1)

Rotámeros 1: ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,08-7,48 (m, 15H), 5,26 (s, 1H), 4,83-4,90 (m, 1H), 4,73 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,47-4,58 (m, 3H), 4,36-4,47 (m, 2H), 4,21 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 10,7, 3,3 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,42 (s, 9H)

Rotámeros 2: ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,08-7,48 (m, 15H), 5,21 (s, 1H), 4,83-4,90 (m, 1H), 4,73 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,47-4,58 (m, 3H), 4,36-4,47 (m, 2H), 4,21 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 10,7, 3,3 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,44-1,52 (m, 9H)

N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]-*N*-metilacetamida (**29**)



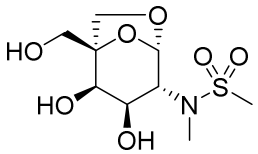
Una mezcla de *N*-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-((benciloxi)metil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-4-il)-*N*-metilacetamida **(I-o-1)** (19 mg, 0,037 mmol), 1-metil-1,4-ciclohexadieno (0,093 mL, 0,81 mmol), 10% Pd en carbón activado (20 mg) y 2-propanol (2,5 mL) se agitó a 80 ^{o}C durante 3 horas. Agua (0,2 ml) se añadió y la mezcla entera se cargó en gel de sílice y se secó en un evaporador rotativo. El material se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 4% al 15% de metanol en diclorometano dio el compuesto del título en forma de una goma incolora (4,3 mg, 47%). ^{1}H RMN (mezcla de rotámeros ~1:1)

Rotámeros 1: ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,20 (s, 1H), 4,65 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,02-4,09 (m, 1H), 3,89-3,98 (m, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,78-3,82 (m, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,15 (s, 3H)

Rotámeros 2: ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,37 (s, 1H), 4,02-4,09 (m, 1H), 3,89-3,98 (m, 3H), 3,84-3,87 (m, 1H), 3,79-3,83 (m, 1H), 3,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,15 (s, 3H)

^{13}C RMN (METANOL-d_4) δ: 175,4, 104,6, 85,8, 71,3, 69,7, 66,2, 62,3, 59,1, 28,8, 22,7; LCMS (ES-): 0,41 min, 246,2 $(M-H)^{-}$.

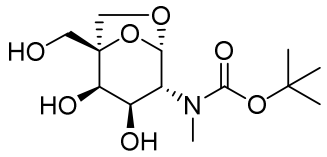
N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]-*N*-metilmetansulfonamida **(30)**



Una mezcla de *N*-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-((benciloxi)metil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-4-il)-*N*-metilmetansulfonamida **(I-o-2)** (11 mg, 0,020 mmol), 1-metil-1,4-ciclohexadieno (0,093 mL, 0,81 mmol), 10% Pd en carbón activado (20 mg) y 2-propanol (2,5 mL) se agitó a 80 ^{o}C durante 3 horas. Agua (0,2 ml) se añadió y la mezcla entera se cargó en gel de sílice y se secó en un evaporador rotativo. La cromatografía en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 4% al 15% de metanol en diclorometano dio el compuesto del título en forma de una goma

incolora (2,9 mg, 51%). ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,00-4,05 (m, 1H), 3,92-3,96 (m, 1H), 3,89-3,91 (m, 1H), 3,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,77-3,83 (m, 2H), 3,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,93 (s, 3H); ^{13}C RMN (METANOL-d_4) δ: 106,1, 85,5, 71,5, 69,7, 65,9, 62,6, 62,2, 37,8, 30,4; LCMS (ES-): 0,42 min, 282,0 $(M-H)^-$.

[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]metilcarbamato de ter-butilo **(31)**



A una solución de {(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-bis(benciloxi)-1-[(benciloxi)metil]-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il}metilcarbamato de ter-butilo **(I-o-3)**(75 mg, 0,13 mmol) en 2-propanol (1,0 mL) y tetrahidrofurano (0,5 mL) en un vial de microondas de 5 mL se añadió 1-metil-1,4-ciclohexadieno (0,18 mL, 1,56 mmol) seguido por la adición de paladio sobre carbón al 10% (50% húmedo p/p., 20,0 mg). El vial se selló y se calentó hasta 80 ºC durante 4 horas. Después de 4 horas, la TLC (10% de metanol/diclorometano) mostró que la reacción no estaba completa pero había formación del producto deseado. Un 1-metil-1,4-ciclohexadieno adicional (0,18 mL, 1,6 mmol) se añadió y la reacción se reselló y se calentó hasta 80 ºC durante la noche (18 horas). Después de 22 horas en total, la reacción se diluyó con metanol y se filtró a través de un filtro de jeringa de 25 mm Life Sciences Acrodisc. El filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep de 4 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título (29,0 mg, 73%) en forma de un sólido. Método C: corrida de 3 minutos.

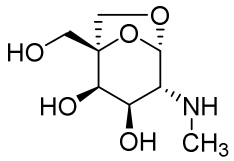
LRMS [M+Na = 328]. El compuesto es una mezcla de dos rotámeros ~1:1:

Rotámeros 1: ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,22 (br. s., 1H), 4,19 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,90-3,95 (m, 2H), 3,77-3,82 (m, 2H), 3,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,47 (s, 9H)

Rotámeros 2: ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,21 (br. s., 1H), 4,05-4,10 (m, 1H), 4,00 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,90-3,95 (m, 2H), 3,77-3,82 (m, 2H), 3,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,47 (s, 9H)

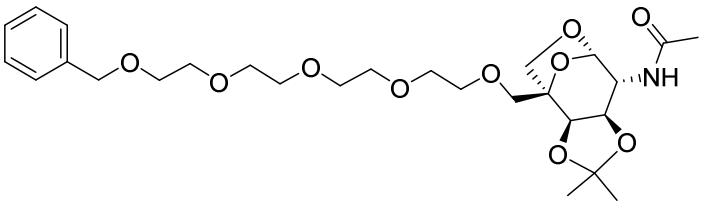
Clorhidrato de (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(hidroximetil)-4-(metilamino)-6,8-

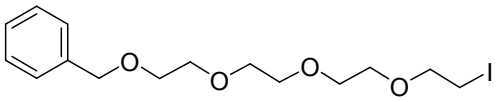
dioxabiciclo[3,2,1]octano-2,3-diol **(32)**



A una solución de [(1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]metilcarbamato de ter-butilo **(31)** (25,3 mg, 0,0829 mmol) en diclorometano (5,0 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,518 mL, 2,07 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 48 horas a temperatura ambiente. Después de 48 horas, la reacción se concentró a presión reducida. El material crudo se lavó con acetato de etilo (5 mL) que creó un sólido y se diluyó con heptano (10 mL) y se concentró a presión reducida dando como resultado el compuesto del título en forma de un sólido (30,0 mg, 130%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+1 = 206]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,63 (s, 1H), 3,90-3,97 (m, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 2,84 (s, 3H)

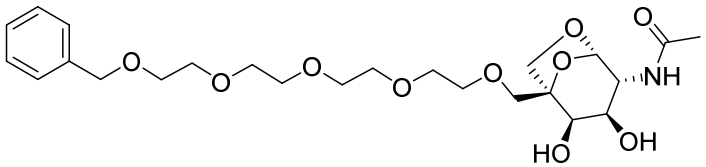
N-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-4,4-dimetil-1-(15-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxapentadec-1-il)-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]acetamida **(I-e-3)**



A una solución de *N*-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-1-(hidroximetil)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]acetamida (**I-e-1**) (1200 mg, 4,39 mmol) y 13-yodo-1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecano  (ver Synthetic Metals, **162**(23), 2163-2170; 2012**;** 7000 mg, 17,76 mmol) en diclorometano (30,0 mL) se añadió hidrógeno-sulfato de tetrabutilamonio (2290 mg, 6,60 mmol) seguido por la adición de hidróxido de sodio acuoso 12,5 M (30,0 mL, 380 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 64 horas. Después de 64 horas, la reacción se diluyó con agua y diclorometano. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 N, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo resultante se añadió

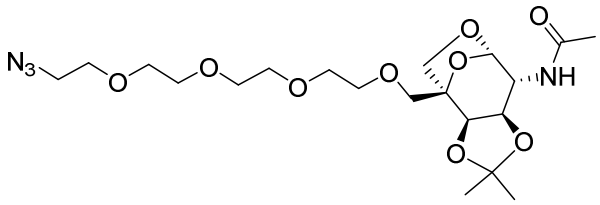
acetato de etilo (50 mL) y se agitó durante 30 minutos. El precipitado resultante se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (ISCO RediSep Gold 80g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo/heptano seguido inmediatamente por eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título (1267 mg, 53,5%). Método C: corrida de 1,5 minutos LRMS [M+Na = 562]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,13-7,45 (m, 5H), 5,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,30 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,89-3,97 (m, 2H), 3,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,73-3,79 (m, 2H), 3,58-3,71 (m, 16H), 1,98 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,33 (s, 3H)

N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(15-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxapentadec-1-il)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida **(33)**



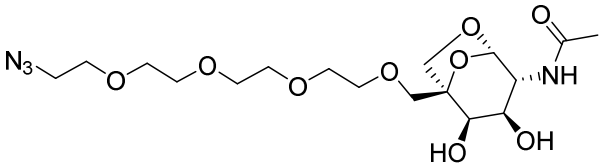
Una solución de *N*-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-4,4-dimetil-1-(15-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxapentadec-1-il)-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]acetamida **(I-e-3)** (60,0 mg, 0,11 mmol) en acético (4,0 mL), metanol (1,0 mL) y agua (1,0 mL) se calentó hasta 70 ºC durante la noche. Después de 18 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno una segunda vez y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep de 4 g Gold de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (42,5 mg, 77%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+1 = 500]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,14-7,45 (m, 5H), 5,21 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,92-4,01 (m, 2H), 3,88 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 9,8, 3,9 Hz, 1H), 3,58-3,68 (m, 18H), 1,98 (s, 3H)

N-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-1-(13-azido-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]acetamida **(I-e-2)**



A una solución agitada de N-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-1-(hidroximetil)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]acetamida (**I-e-1**) (10,0 g, 36,59 mmol, 1,0 eq) en *N,N*-dimetilformamida (200 ml) se añadió hidróxido de potasio (8,21 g, 146,37 mmol, 4eq) a 5 ºC (hielo/agua). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 5 ºC durante 30 min. A continuación, 1-azido-2-{2-[2-(2-yodoetoxi)etoxi]etoxi}etano (36,13 g, 109,78 mmol, 3,0 eq) se añadió a la mezcla de reacción a 5 ºC (hielo/agua). La mezcla de reacción se agitó a 5 ºC (hielo/agua) durante 30 minutos y la mezcla de reacción se calentó hasta 27 ºC y se agitó a 27 ºC durante 18 horas. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo tres veces con diclorometano (400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua (400 ml), salmuera (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice eluido con diclorometano: metanol =100:1-40:1 al compuesto del título (10,0 g, 57,6%) en forma de aceite incoloro. Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+45 (ácido fórmico) = 519]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,93-3,97 (m, 1H), 3,90-3,93 (m, J = 2,0 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,61-3,71 (m, 14H), 3,37 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 3H)

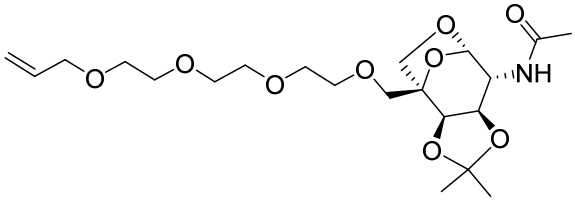
N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(13-azido-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida **(34)**

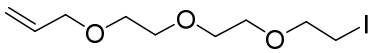


Una solución de N-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-1-(13-azido-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]acetamida **(I-e-2)** (82,0 mg, 0,17 mmol) en acético (6,0 mL), metanol (1,45 mL) y agua (1,45 mL) se calentó hasta 70 ºC durante la noche. Después de 18 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno y

se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno una segunda vez y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep de 4 g Gold de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título en forma de un aceite (43,3 mg, 58%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M-1 = 433]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,21 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 10,1, 4,3 Hz, 1H), 3,61-3,69 (m, 16H), 3,38 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 1,99 (s, 3H)

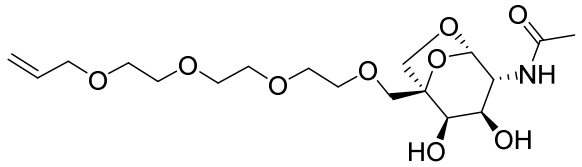
N-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-4,4-dimetil-1-(2,5,8,11-tetraoxatetradec-13-en-1-il)-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]acetamida **(I-e-4)**



A una solución de N-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-1-(hidroximetil)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]acetamida (**I-e-1**) (50,0 mg, 0,18 mmol) y 3-{2-[2-(2-yodoetoxi)etoxi]etoxi}prop-1-eno  (ver Organic Letters, **5**(11), 1887-1890; 2003, 139,0 mg, 0,463 mmol) en diclorometano (1,5 mL) se añadió hidrógeno-sulfato de tetrabutilamonio (95,3 mg, 0,275 mmol) seguido por la adición de hidróxido de sodio acuoso 12,5 M (0,75 mL, 9,4 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Después de 18 horas, la reacción se diluyó con agua y diclorometano. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 N, agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo resultante se diluyó con acetato de etilo (5 mL) y el precipitado resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado se filtró y la torta filtrante se lavó con acetato de etilo (2 x 5 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (ISCO RediSep Gold 4 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo/heptano. La columna luego se eluyó con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título (13,6 mg, 17%). Método C: corrida de 1,5 minutos LRMS [M+Na = 468]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,92 (ddt, J = 16,8, 10,9, 5,7 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 17,4, 1,4 Hz, 1H),

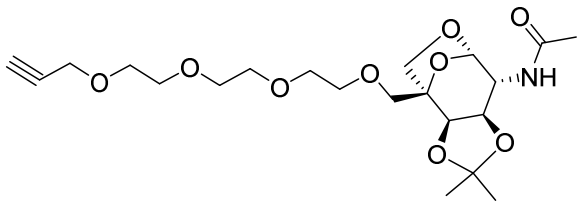
5,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 10,3, 1,0 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,89-3,97 (m, 2H), 3,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,73-3,80 (m, 2H), 3,56-3,72 (m, 12H), 1,98 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(2,5,8,11-tetraoxatetradec-13-en-1-il)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida **(35)**

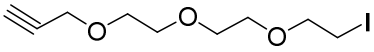


Una solución de N-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-4,4-dimetil-1-(2,5,8,11-tetraoxatetradec-13-en-1-il)-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]acetamida **(I-e-4)** (13,0 mg, 0,029 mmol) en ácido acético (1,0 mL), metanol (0,25 mL) y agua (0,25 mL) se calentó hasta 70 ºC durante la noche. Después de 18 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno una segunda vez y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep de 4 g Gold de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título (6,5 mg, 55%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+1 = 406]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,80-6,09 (m, 1H), 5,28 (dd, J = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 10,5, 1,2 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 10,0, 4,5 Hz, 1H), 3,57-3,68 (m, 14H), 1,99 (s, 3H).

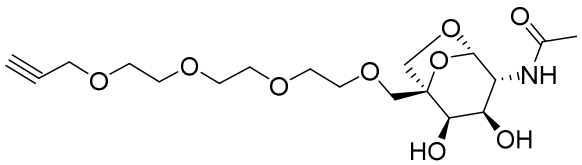
N-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-4,4-dimetil-1-(2,5,8,11-tetraoxatetradec-13-in-1-il)-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]acetamida **(I-e-5)**



A una solución de N-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-4,4-dimetil-1-(15-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxapentadec-1-il)-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]acetamida (**I-e-1**) (100,0 mg, 0,366 mmol) y 3-{2-[2-(2-yodoetoxi)etoxi]etoxi}prop-1-ino

 (ver Synthesis, (**10**), 1639-1644; 2010, 425,0 mg, 1,43 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió hidrógeno-sulfato de tetrabutilamonio (191 mg, 0,550 mmol) seguido por la adición de hidróxido de sodio acuoso 12,5 M (1,5 mL, 19 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Después de 18 horas, la reacción se diluyó con agua y diclorometano. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 N, agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo resultante se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y el precipitado resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado se filtró y la torta filtrante se lavó con acetato de etilo (2 x 15 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (ISCO RediSep Gold 12 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo/heptano. La columna luego se eluyó con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título (70,0 mg, 43%). Método C: corrida de 1,5 minutos LRMS [M+Na = 466]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,90-3,97 (m, 2H), 3,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,74-3,79 (m, 2H), 3,60-3,72 (m, 12H), 2,85 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 3H)

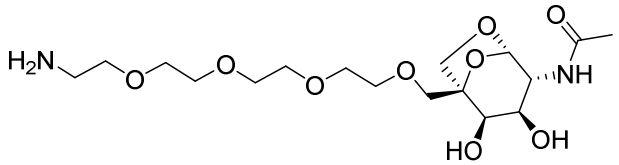
N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(2,5,8,11-tetraoxatetradec-13-in-1-il)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida **(36)**



Una solución de N-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-4,4-dimetil-1-(2,5,8,11-tetraoxatetradec-13-in-1-il)-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]acetamida **(I-e-5)** (70,0 mg, 0,16 mmol) en ácido acético (4,0 mL), metanol (1,0 mL) y agua (1,0 mL) se calentó hasta 70 ºC durante la noche. Después de 18 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno una segunda vez y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep de 4 g Gold de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto

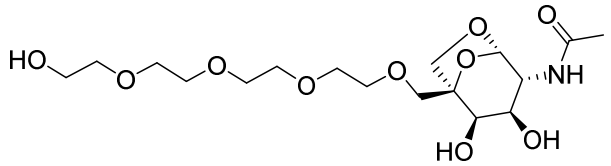
del título en forma de una goma (57,6 mg, 90%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+1 = 404]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,22 (s, 1H), 4,19 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 10,0, 4,1 Hz, 1H), 3,60-3,69 (m, 14H), 2,86 (s, 1H), 1,99 (s, 3H)

N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(13-amino-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida **(37)**



Una solución de N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(13-azido-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida **(34)** (40,0 mg, 0,092 mmol) en etanol (2 mL) se pasó a través del cubo H (condiciones: catalizador (paladio sobre carbón al 10% (30x4 mm), tasa de flujo: 1 mL/min., temperatura: temperatura ambiente, presión = H_2 total). Después de pasar a través del cubo H, la solución se recolectó y se concentró a presión reducida dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (17,2 mg, 46%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+1 = 409]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,21 (s, 1H), 3,92-4,00 (m, 2H), 3,89 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,69-3,74 (m, 1H), 3,61-3,69 (m, 14H), 3,56 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 1,99 (s, 3H)

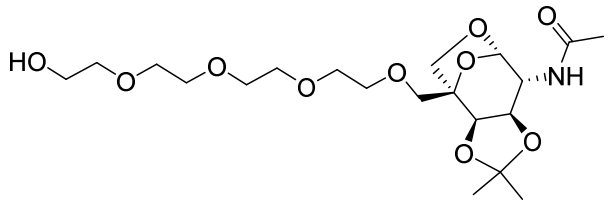
N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(13-hidroxi-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida **(38)**



N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(15-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxapentadec-1-il)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida **(33)** (43 mg, 0,086 mmol) se disolvió en metanol (2 mL) se pasó a través del cubo H (condiciones: catalizador (20% hidróxido de paladio sobre carbón (30x4 mm), tasa de flujo: 1 mL/min., temperatura: 60 °C, presión = H_2 total). Después de pasar a través del cubo H, la solución se recolectó y se concentró a presión reducida dando como resultado el compuesto del título (32,2 mg, 91%). ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,21 (s, 1H), 3,98 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,95 (d, J =

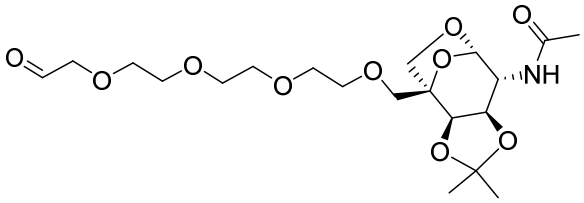
10,1 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 9,8, 4,3 Hz, 1H), 3,61-3,69 (m, 16H), 3,54-3,59 (m, 2H), 1,99 (s, 3H). ^{13}C RMN (METANOL-d_4) δ: 174,1, 102,6, 84,3, 73,8, 72,5, 71,7, 71,7(2), 71,6, 71,5, 71,4, 70,5, 70,2, 69,0, 62,4, 56,4, 22,7

N-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-1-(13-hidroxi-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]acetamida **(I-e-6)**



N-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-4,4-dimetil-1-(15-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxapentadec-1-il)-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]acetamida **(I-e-3)** (2,897 g, 5,37 mmol) se disolvió en metanol (150 mL) se pasó a través del cubo H (condiciones: catalizador (paladio sobre carbón al 10% (30x4 mm), tasa de flujo: 1 mL/min., temperatura: 60 ºC, presión = H_2 total). Después de pasar a través del cubo H, la solución se recolectó y se concentró a presión reducida dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (2,5 g, 100%). Método C: corrida de 1,5 minutos LRMS [M+1 = 450]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,89-3,97 (m, 2H), 3,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,74-3,80 (m, 2H), 3,60-3,71 (m, 14H), 3,53-3,59 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 3H)

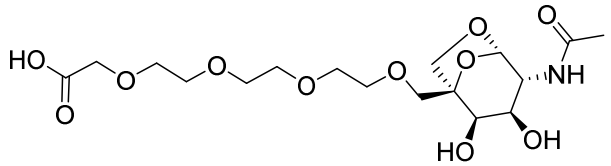
N-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-4,4-dimetil-1-(13-oxo-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]acetamida **(I-e-6a)**



A una solución de *N*-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-1-(13-hidroxi-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]acetamida **(I-e-6)** (175 mg, 0,389 mmol) en diclorometano (5,0 mL) se añadió reactivo de Dess-Martin (354 mg, 0,584 mmol) que dio como resultado una mezcla. Después de ~30 minutos, la reacción se volvió casi homogénea. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un tapón de celite y se lavó con

diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep de 24 g de gel de sílice Gold) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano. Los tubos que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida. El material resultante se diluyó con diclorometano (4 mL) y se diluyó con éter etílico (10 mL) que dio como resultado en un precipitado blanco. La solución se decantó y el sólido se diluyó con diclorometano (2 mL) y éter etílico (8 mL) y se decantó una segunda vez. La solución decantada se pasó a través de un filtro de jeringa de 25 mm Life Science Acrodisc con membrana de 0,45 um de Nylon. La solución recolectada se concentró a presión reducida dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (65,0 mg, 37%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+1 = 448]. ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9,74 (s, 1H), 5,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,09-4,15 (m, 1H), 4,01 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,77-3,85 (m, 3H), 3,68-3,76 (m, 5H), 3,61-3,68 (m, 7H), 2,03 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

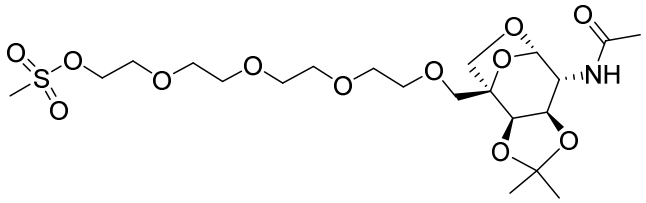
Ácido 1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-oico **(38A)**



A una solución de *N*-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-4,4-dimetil-1-(13-oxo-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]acetamida **(I-e-6a)** (60,0 mg, 0,13 mmol) en tetrahidrofuran/t-butanol (1,5 mL/1,5 mL) se trató con 2-metil-2-buteno (1,0 mL) seguido por una solución de clorito de sodio (169,4 mg, 2,01 mmol) y fosfato de sodio (250,0 mg, 2,58 mmol) (monobásico y monohidrato, 250 mg, 2,58 mmol) en agua (1,5 mL) por medio de una pipeta de vidrio. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (tres veces). La capa orgánica se descartó. Las capas acuosas se concentraron a presión reducida y el crudo resultante se disolvió en metanol (10 mL) y diclorometano (100 mL) y la mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El material resultante se disolvió en metanol (5 mL) y diclorometano (50 mL) y la mezcla resultante se filtró. El filtrado se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep de 4 g de gel de sílice) y eluyendo

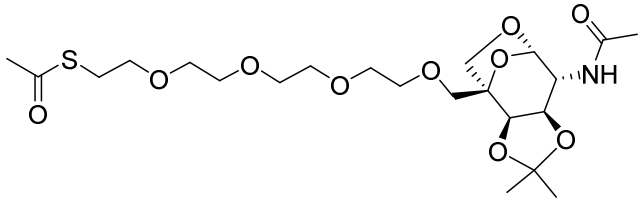
con un gradiente de 0-100% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma en forma de una sal sódica (40 mg, ninguno, 67%). LRMS [M+1 = 424]; ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,24 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,97 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,63-3,77 (m, 15H), 2,01 (s, 3H)

Metansulfonato de 1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilo **(I-e-7)**



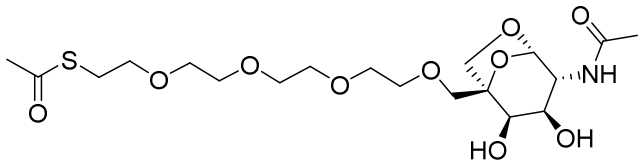
A una solución de metansulfonato de 1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilo **(I-e-6)** (1117 mg, 2,49 mmol) en diclorometano (12,4 mL) se añadió trietilamina (1,05 mL, 7,45 mmol) y se enfrió hasta 0 ºC usando un baño de hielo seguido por la adición de cloruro de metansulfonilo (0,232 mL, 2,98 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de 1,5 horas, la reacción se neutralizó con agua y se extrajo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo un tiempo adicional con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando como resultado el compuesto del título que se usó crudo (1300,0 mg, 99,2%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+Na = 550]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,34-4,40 (m, 2H), 4,31 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,89-3,97 (m, 2H), 3,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,72-3,81 (m, 4H), 3,59-3,71 (m, 12H), 3,11 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,34 (s, 3H)

S-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}etanotioato **(I-e-8)**



A una solución de metansulfonato de 1-[(1S,2R,6R,7R,8S)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilo **(I-e-7)** (125,0 mg, 0,237 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se añadió tioacetato de potasio (135 mg, 1,18 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. Después de 64 horas, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep de 4 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (95,2 mg, 79,2%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+Na = 530]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,90-3,97 (m, 2H), 3,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,74-3,79 (m, 2H), 3,55-3,72 (m, 14H), 3,08 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 3H)

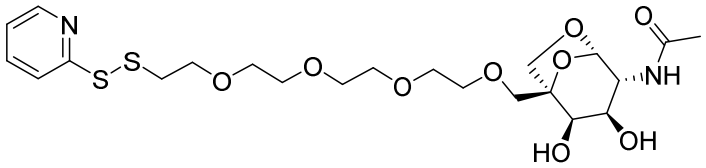
S-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}etanotioato **(39)**



Una solución de *S*-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il} etanotioato **(I-e-8)** (81,0 mg, 0,16 mmol) en ácido acético (6,0 mL), metanol (1,45 mL) y agua (1,45 mL) se calentó hasta 70 ºC durante la noche. Después de 18 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno una segunda vez y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep de 4 g Gold de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (53,7 mg, 72%). Método C: corrida de 3

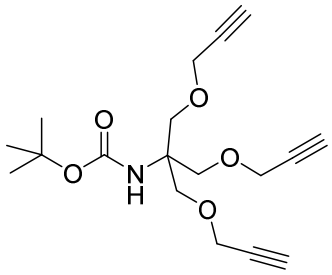
minutos LRMS [M+1 = 468]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,23 (s, 1H), 4,00 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 10,1, 4,3 Hz, 1H), 3,63-3,70 (m, 14H), 3,60 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,01 (s, 3H)

N-{(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-[13-(piridin-2-ildisulfanil)-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il]-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il}acetamida **(40)**



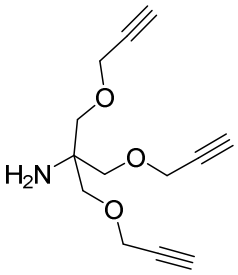
A una solución de *S*-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}etanotioato **(39)** (50 mg, 0,11 mmol) en metanol (3 mL) seguido por la adición de una solución 0,5 M de metóxido de sodio en metanol (1,28 mL, 0,642 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 45 minutos a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, ácido acético (42 mg, 0,70 mmol, 0,040 mL) se añadió y se agitó durante 10 minutos. La solución metanólica luego se añadió gota a gota a una solución agitada de 2,2'-disulfanediildipiridina (35,3 mg, 0,160 mmol) en una mezcla de metanol (2 mL) y ácido acético (1 mL). La reacción se dejó agitar durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (RediSep Gold 4 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título (31,4 mg, 55%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+Na = 557]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,39 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,83 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 6,8, 5,3 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 3,92-4,00 (m, 2H), 3,88 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,71 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 3,59-3,67 (m, 12H), 3,52-3,58 (m, 2H), 3,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,99 (s, 3H)

{1,3-bis(prop-2-in-1-iloxi)-2-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]propan-2-il}carbamato de ter-butilo **(I-f-3)**



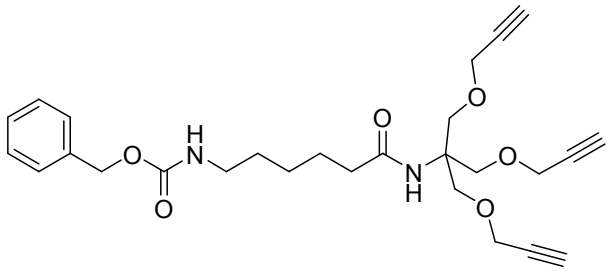
Ver Journal of Organic Chemistry, 73(14), 5602-5605; 2008 para la síntesis de (**I-f-3).**

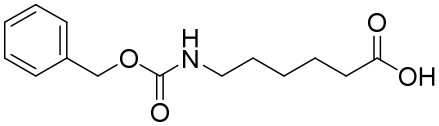
Ácido clorhídrico de 1,3-bis(prop-2-in-1-iloxi)-2-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]propan-2-amina **(I-p-1)**



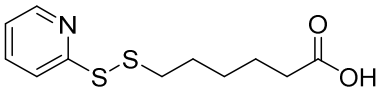
A una solución de {1,3-bis(prop-2-in-1-iloxi)-2-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]propan-2-il}carbamato de ter-butilo **(I-f-3)** (3000 mg, 8,945 mmol) en diclorometano (45 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (20 mL, 89,4 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la reacción se concentró a presión reducida dando como resultado de an aceite. Acetato de etilo (20 mL) se añadió a la mezcla cruda y la mezcla resultante se agitó. Heptano (20 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El material se filtró y la torta filtrante se lavó con acetato de etilo y se secó por vapor durante 2 horas dando como resultado el compuesto del título (2140 mg, 88%). ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 4,25 (s, 6H), 3,72 (s, 6H), 2,97 (s, 3H).

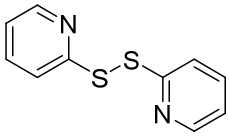
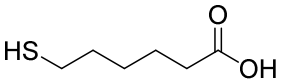
[6-({1,3-bis(prop-2-in-1-iloxi)-2-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]propan-2-il}amino)-6-oxohexil]carbamato de bencilo **(I-q-1)**



A una solución de ácido 6-{[(benciloxi)carbonil]amino}hexanoico  (2910 mg, 11,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) y tetrahidrofurano (20,0 mL) se añadió clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodimiimida **(I-p-1)** (2150 mg, 11,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (1480 mg, 11,0 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora durante lo cual la reacción se volvió homogénea. El ácido clorhídrico de 1,3-bis(prop-2-in-1-iloxi)-2-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]propan-2-amina (2130 mg, 7,84 mmol) se añadió puro en una porción a la mezcla de reacción agitada seguido por la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (5,46 mL, 31,4 mmol) y la reacción se calentó hasta 60 ºC durante 24 horas. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La reacción se neutralizó con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se lavó un tiempo adicional con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (RediSep 80 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo/heptano dando como resultado el compuesto del título en forma de un aceite que solidificó después de reposar (3250 mg, 86%). Método C: MassLinx\Acid_3,0Min.olp - LRMS [M+1 = 483]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,10-7,46 (m, 5H), 5,06 (s, 2H), 4,14 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 3,79 (s, 6H), 3,03-3,20 (m, 2H), 2,83 (t, J = 2,1 Hz, 3H), 2,18 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,59 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,44-1,54 (m, 2H), 1,28-1,40 (m, 2H)

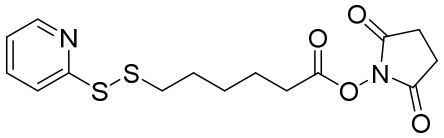
Ácido 6-(piridin-2-ildisulfanil)hexanoico **(I-r-1)**



A una solución de 2,2'-disulfandiildipiridina  (1490 mg, 6,75 mmol) en una mezcla de etanol (12,0 mL) y ácido acético (0,291 mL) se agitó bajo nitrógeno seguido por la adición gota a gota de ácido 6-sulfanilhexanoico  (1000,0 mg, 6,75 mmol) en acetato de etilo (6,0 mL). La

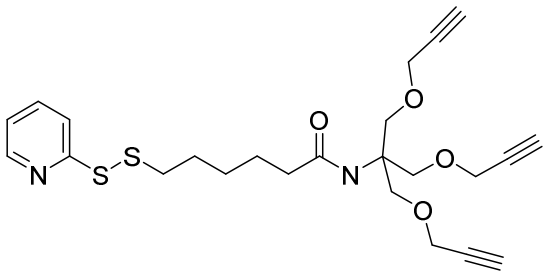
reacción se dejó agitar durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (RediSep Gold 40 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo (2% de modificador de ácido acético)/heptano dando como resultado el compuesto del título crudo (1170 mg). El material crudo se purificó otra vez usando CombiFlash Rf (RediSep Gold 40 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo (2% de modificador de ácido acético)/heptano dando como resultado el compuesto del título en forma de un aceite (544 mg, 31%).

1-{[6-(piridin-2-ildisulfanil)hexanoil]oxi}pirrolidin-2,5-diona **(I-s-1)**



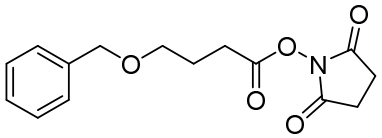
A una solución de ácido 6-(piridin-2-ildisulfanil)hexanoico **(I-r-1)** (705 mg, 2,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) se añadió *N*-Hidroxisuccinimida (306 mg, 2,66 mmol) seguido de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodimiimida (520 mg, 2,66 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. A la mañana siguiente, la reacción se neutralizó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep 40 g Gold) y eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo/heptano dando como resultado el compuesto del título (364 mg, 47%). Método C: corrida de 1,5 minutos LRMS [M+1 = 355]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,39 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,85-7,90 (m, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 6,6, 5,5 Hz, 1H), 2,77-2,90 (m, 6H), 2,61 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,63-1,83 (m, 4H), 1,46-1,59 (m, 2H)

N-{1,3-bis(prop-2-in-1-iloxi)-2-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]propan-2-il}-6-(piridin-2-ildisulfanil)hexanamida **(I-t-1)**



A una solución de ácido clorhídrico de 1,3-bis(prop-2-in-1-iloxi)-2-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]propan-2-amina **(I-p-1)** (100,0 mg, 0,324 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,0 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,339 mL, 1,95 mmol) y se dejó agitar durante 10 minutos antes de añadir 1-{[6-(piridin-2-ildisulfanil)hexanoil]oxi}pirrolidin-2,5-diona **(I-s-1)** (138 mg, 0,389 mmol) en una porción y la reacción se calentó luego hasta 60 ºC durante 16 horas. Después de 16 horas, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (RediSep 12 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo/heptano dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (66,7 mg, 43%). Método C: corrida de 1,5 minutos LRMS [M+Na = 497]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,39 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,85-7,90 (m, 1H), 7,78-7,84 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 4,06-4,23 (m, 6H), 3,72-3,84 (m, 6H), 2,78-2,87 (m, 5H), 2,12-2,20 (m, 2H), 1,71 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,57 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,36-1,50 (m, 2H)

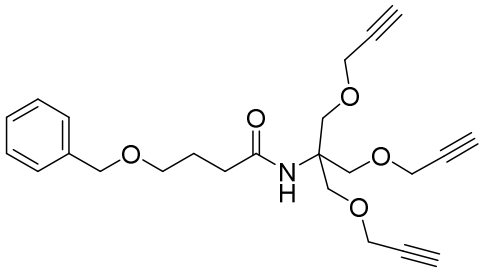
1-{[4-(benciloxi)butanoil]oxi}pirrolidin-2,5-diona **(I-u-1)**



A una solución de ácido 4-(Benciloxi)butanoico (1000 mg, 3,77 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (7,54 mL) se añadió *N*-Hidroxisuccinimida (521 mg, 4,52 mmol) seguido por clorhidrato de ácido N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodimiimida (885 mg, 4,52 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. A la mañana siguiente, la reacción se neutralizó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep 40 g Gold) y eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo/heptano dando como resultado el compuesto del título (1098 mg, 100%). Método C: corrida de 1,5 minutos LRMS [M+Na = 314]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,11-7,50 (m, 5H), 4,51 (s, 2H), 3,56 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,81 (s, 4H), 2,73 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,99 (quin, J = 6,6 Hz, 2H)

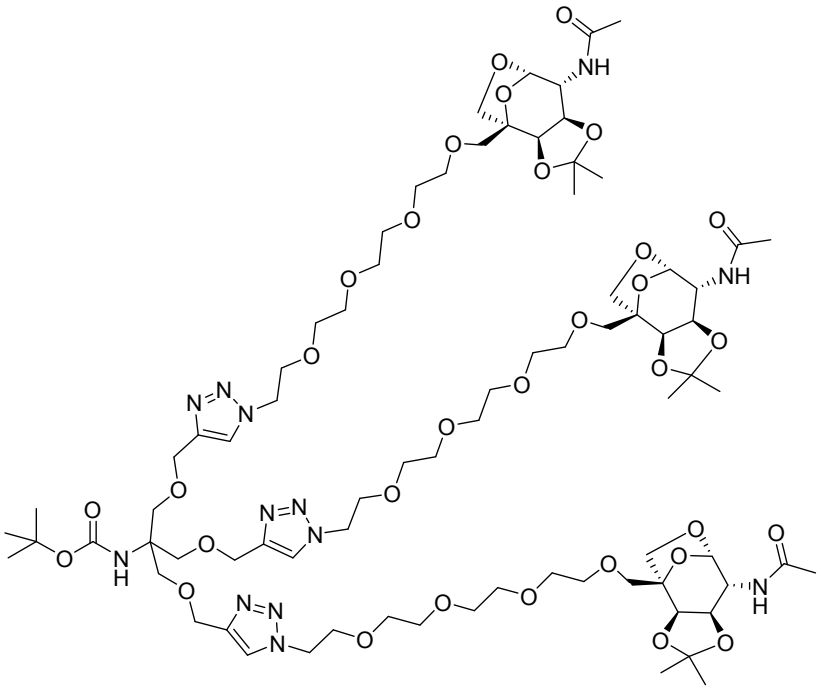
4-(benciloxi)-*N*-{1,3-bis(prop-2-in-1-iloxi)-2-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]propan-2-

il}butanamida **(I-v-1)**



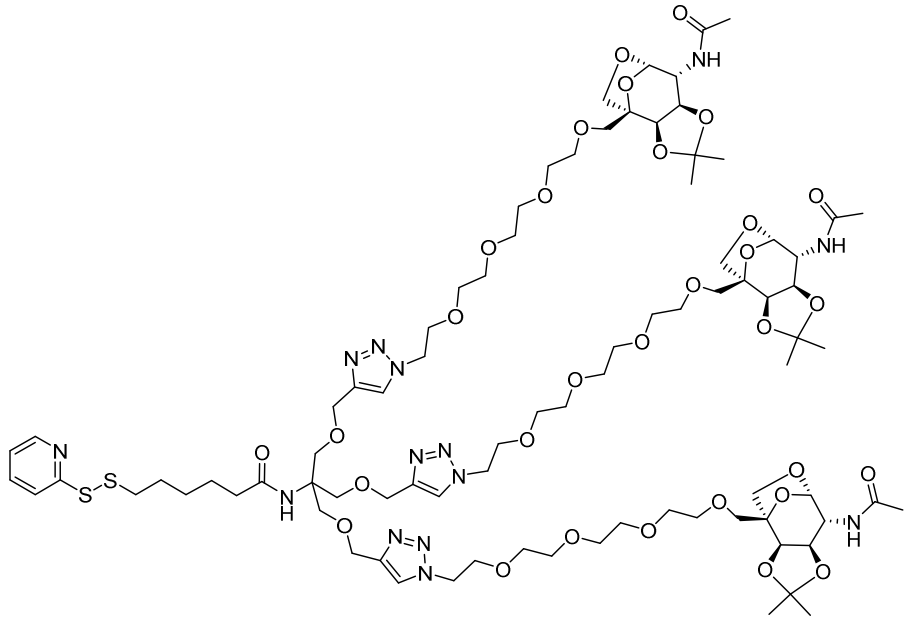
A una solución de 1,3-bis(prop-2-in-1-iloxi)-2-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]propan-2-amina de ácido trifluoroacético **(I-p-1)** (750,0 mg, 1,62 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,69 mL, 9,71 mmol) y se dejó agitar durante 10 minutos antes de la adición de 1-{[4-(benciloxi)butanoil]oxi}pirrolidin-2,5-diona **(I-u-1)** (566 mg, 1,94 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) y la reacción se calentó luego hasta 60 ºC durante 72 horas. Después de 72 horas, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (RediSep 24 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo/heptano dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (495 mg, ninguno, 74%). Método C: corrida de 1,5 minutos LRMS [M+1 = 412]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,21-7,41 (m, 5H), 4,51 (s, 2H), 4,12 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 3,78 (s, 6H), 3,51 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 2,3 Hz, 3H), 2,28 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,79-1,94 (m, 2H)

(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)carbamato de ter-butilo **(I-w-1)**



Un recipiente de base redonda de 50 mL equipado con barra de agitación se cargó con {1,3-bis(prop-2-in-1-iloxi)-2-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]propan-2-il}carbamato de ter-butilo **(I-f-3)** (305,0 mg, 0,909 mmol) se añadió N-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-1-(13-azido-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]acetamida **(I-e-2)** (1433,0 mg, 3,020 mmol) en t-butanol (12 mL) seguido por la adición de agua (5 mL) seguido por la adición de ascorbato de sodio (1840 mg, 9,09 mmol) puro y la reacción se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Sulfato de cobre (II) (147 mg, 0,909 mmol) se añadió en 1 mL de agua (desionizada) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de 24 horas, la reacción se neutralizó por adición de la mezcla de reacción a un cloruro de amonio saturado (30 mL) e hidróxido de amonio conc. (3 mL) y se extrajo tres veces con diclorometano (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep 80 g Gold de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título en forma de una espuma blanca (789,0 mg, ninguno, 49,3%). Método C: corrida de 1,5 minutos LRMS [M+45-1 = 1804]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,00 (s, 3H), 5,23 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 4,51-4,63 (m, 12H), 4,29 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 4,16 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 3,87-3,96 (m, 12H), 3,84 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 3,73-3,80 (m, 6H), 3,64-3,72 (m, 12H), 3,54-3,63 (m, 30H), 1,98 (s, 9H), 1,48 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 1,33 (s, 9H)

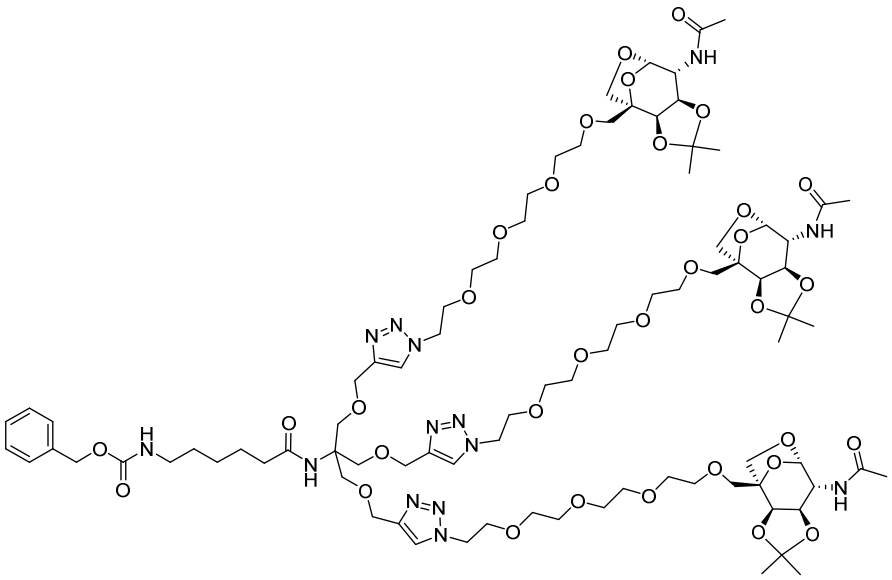
N-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)-6-(piridin-2-ildisulfanil)hexanamida **(I-x-1)**



A una solución de N-{1,3-bis(prop-2-in-1-iloxi)-2-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]propan-2-il}-6-(piridin-2-ildisulfanil)hexanamida **(I-t-1)** (66,0 mg, 0,14 mmol) y N-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-1-(13-azido-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]acetamida **(I-e-2)** (219 mg, 0,459 mmol) en t-butanol (2 mL) se añadió agua (0,5 mL, agua desionizada). Ascorbato de sodio (84,3 mg, 0,417 mmol) se añadió en forma de un sólido y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos antes de la adición de sulfato de cobre (II) (6,73 mg, 0,0417 mmol) en agua (0,5 mL, agua desionizada) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se neutralizó por adición de la mezcla de reacción a un cloruro de amonio saturado (20 mL) e hidróxido de amonio conc. (2 mL) y se extrajo tres veces con diclorometano (15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep 12 g Gold de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título impuro (105,0 mg, ninguno, 40%). El crudo (105,0 mg) se purificó otra vez usando CombiFlash Rf

(columna RediSep de 4 g Gold de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (94,5 mg, 36%). Método C: MassLinx\Acid_3,0Min.olp - LRMS [M+Na = 1921]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,38 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 3H), 7,82-7,88 (m, 1H), 7,78-7,81 (m, 1H), 7,20 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,23 (s, 3H), 4,52-4,62 (m, 12H), 4,29 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 4,15 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 3,86-3,96 (m, 12H), 3,81-3,85 (m, 3H), 3,72-3,80 (m, 12H), 3,54-3,71 (m, 36H), 2,79 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,16 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,98 (s, 9H), 1,64-1,73 (m, 2H), 1,50-1,57 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,32 (s, 9H)

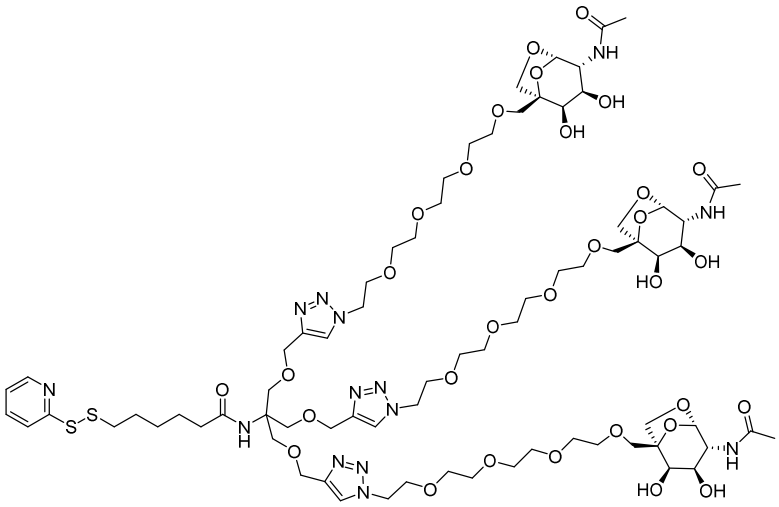
{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}carbamato de bencilo **(I-i-1)**



Un recipiente de base redonda de 250 mL equipado con barra de agitación se cargó con [6-({1,3-bis(prop-2-in-1-iloxi)-2-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]propan-2-il}amino)-6-oxohexil]carbamato de bencilo **(I-q-1)** (880,0 mg, 1,82 mmol) se añadió N-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-1-(13-azido-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]acetamida **(I-e-2)** (3075,0 mg, 6,8 mmol) en t-butanol (26 mL) seguido por la adición de agua (12 mL) seguido por la adición de ascorbato de sodio (3690 mg, 18,2 mmol) puro y la reacción se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Sulfato de cobre (II) (294 mg, 1,82 mmol) se añadió en 1 mL de

agua y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de 24 horas, la reacción se neutralizó por adición de la mezcla de reacción a un cloruro de amonio saturado (50 mL) e hidróxido de amonio conc. (5 mL) y se extrajo tres veces con diclorometano (45 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep de 80 g Gold de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título en forma de un sólido (1890,0 mg, 54,4%) y compuesto del título impuro. El crudo (1270,0 mg, 36,5%) se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep de 80 g Gold de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título (607,0 mg, 17,5%). Rendimiento total del compuesto del título 2,497g (72%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+1 = 1907]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,99 (s, 3H), 7,21-7,47 (m, 5H), 5,25 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 5,07 (s, 2H), 4,53-4,62 (m, 12H), 4,31 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 4,18 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 3,88-3,98 (m, 12H), 3,85 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 3,74-3,81 (m, 12H), 3,53-3,71 (m, 36H), 3,10 (q, J = 6,2 Hz, 2H), 2,18 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,00 (s, 9H), 1,53-1,65 (m, 2H), 1,50 (s, 11H), 1,34 (s, 11H)

N-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1S,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)-6-(piridin-2-ildisulfanil)hexanamida **(41)**



Una solución de N-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-

3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)-6-(piridin-2-ildisulfanil)hexanamida (I-x-1) (94,5 mg, 0,0498 mmol) en ácido acético (4 mL), metanol (1 mL) y agua (1,0 mL) se calentó hasta 70 ºC durante 64 horas. Después de 64 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno una segunda vez y se concentró a presión reducida dando como resultado compuesto del título impuro en forma de una goma (85,3 mg). El material crudo se purificó usando cromatografía en fase inversa usando las siguientes condiciones dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (47,6 mg, 53,8%).

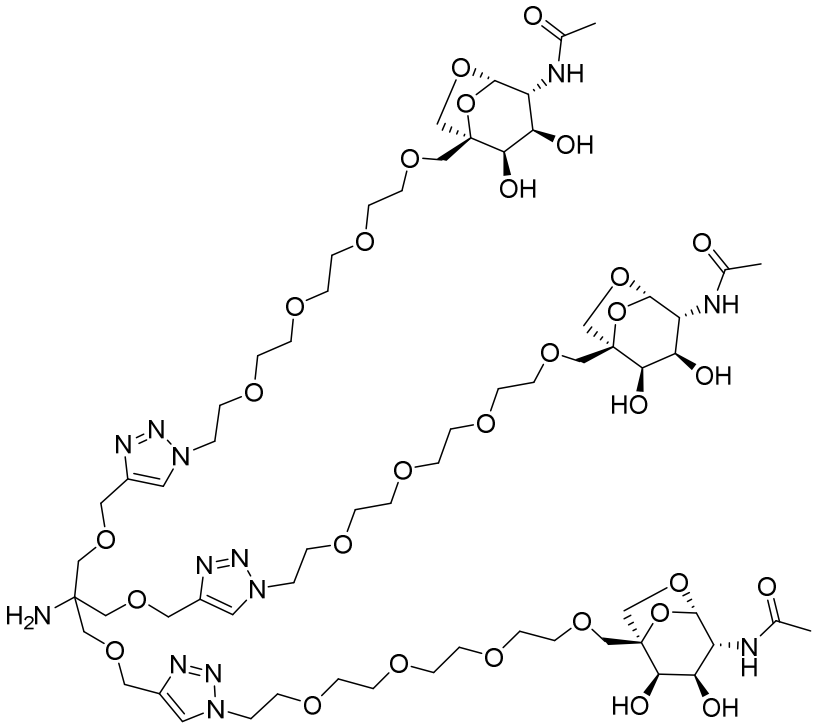
Condiciones de purificación:

El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (1 mL) y se purificó por HPLC en fase inversa. Columna: Waters Sunfire $C_1$8 19x100, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); gradiente: 80,0% de H2O/20,0% de acetonitrilo lineal al 65% de H2O/35% de acetonitrilo en 8,5 min al 0% de H2O/100% de MeCN a 9,0 min, mantenido al 0% de H2O/100% de acetonitrilo de 9,0 a 10,0 min. Flujo: 25 mL/min. Resultado 47,6 mg del compuesto del título en forma de una goma (tiempo de retención 2,87, masa observada = 890,4376).

Condiciones QC:

Columna: Waters Atlantis d$C_1$8 4,6x50, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); 95,0% de H2O/5,0% de acetonitrilo lineal al 50% de H2O/50% de acetonitrilo en 3,75 min, al 5% de H2O/95% de acetonitrilo a 4,0 min, mantenido al 5% de H2O/95% de acetonitrilo de 4,0 min a 5,0 min. Flujo: 2 mL/min. Tiempo de retención = 2,87; masa observada = 890,4376. Método C: corrida de 3 minutos LRMS [1/2M = 889]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,41 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,99 (s, 3H), 7,84-7,91 (m, 2H), 7,26 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,21 (s, 3H), 4,58 (t, J = 5,0 Hz, 6H), 4,56 (s, 6H), 3,95 (t, J = 8,8 Hz, 6H), 3,89 (t, J = 5,0 Hz, 6H), 3,86-3,88 (m, 3H), 3,74-3,78 (m, 9H), 3,71 (dd, J = 9,4, 4,1 Hz, 3H), 3,54-3,67 (m, 42H), 2,80 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,16 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,99 (s, 9H), 1,68 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,50-1,57 (m, 2H), 1,35-1,44 (m, 2H)

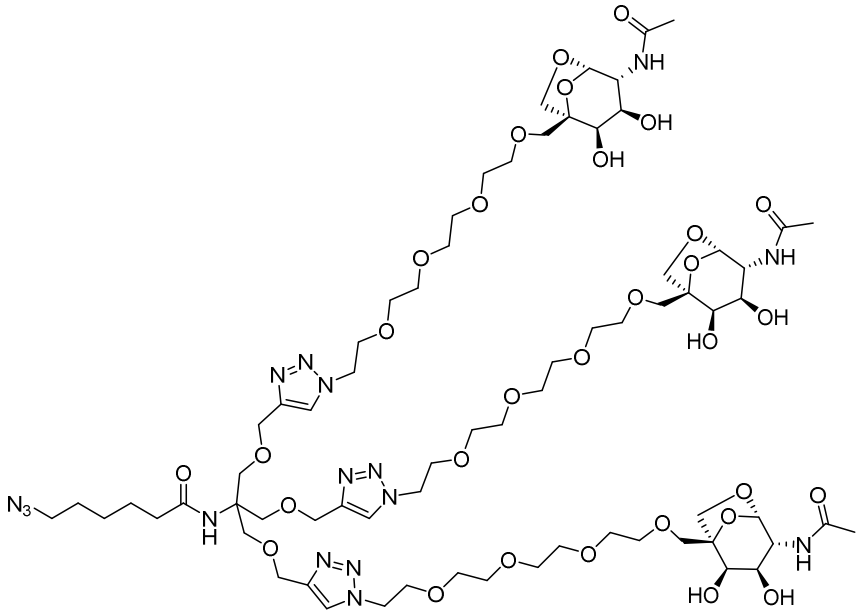
N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(13-{4-[(3-[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}-2-aminopropoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida - sal de ácido clorhídrico **(42)**



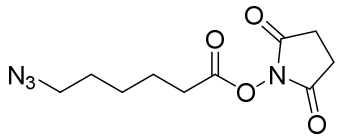
Una solución de (1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)carbamato de ter-butilo **(I-w-1)** (210 mg, 0,119 mmol) en ácido acético (8,0 mL), metanol (2,0 mL) y agua (2,0 mL) se calentó hasta 70 ºC durante la noche. Después de 18 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno y metanol y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno una segunda vez y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con diclorometano (10 mL) y metanol (4 mL) al que se añadió 4,0 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (2,0 mL, 8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche Después de 18 horas, la reacción se concentró a presión

reducida. El material crudo se diluyó con acetato de etilo (1 mL) y al que se añadió heptano (10 mL) y se concentró a presión reducida. El material se colocó luego a alto vacío durante 18 horas dando como resultado el compuesto del título en forma de un sólido (198,8 mg, 106%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+Na = 1561]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,13-8,21 (m, 3H), 5,22 (s, 3H), 4,71 (s, 9H), 4,65 (d, J = 4,7 Hz, 6H), 3,92-4,00 (m, 12H), 3,90 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 3,58-3,80 (m, 51H), 2,02 (s, 9H)

6-azido-*N*-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)hexanamida **(43)**



A una solución de *N*-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(13-{4-[(3-[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}-2-aminopropoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida - sal de ácido clorhídrico **(42)** (25 mg, 0,016 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,0111 mL, 0,0635 mmol) y se dejó agitar durante 10 minutos antes de añadir a 1-[(6-azidohexanoil)oxi]pirrolidin-2,5-diona par


(ver sol. int. PCT, 2011034951, 24 Mar 2011, 6,05 mg, 0,0238 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se calentó luego hasta 60 ºC durante 32 horas. Después de 32 horas, la reacción se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con dimetilsulfóxido (1 mL) y se pasó a través de un filtro de jeringa y el material crudo se purificó usando cromatografía en fase inversa usando las condiciones vistas a continuación dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (6,2 mg, 23%).

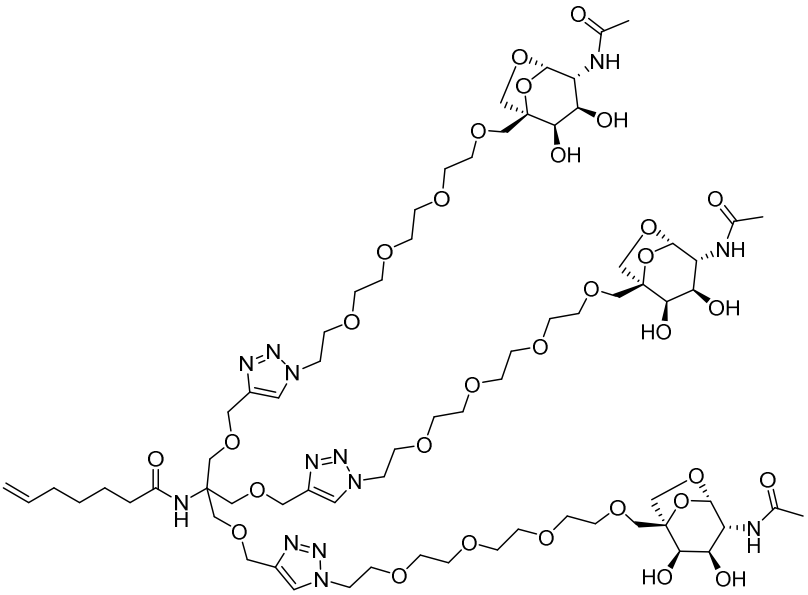
Condiciones de purificación

El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (1 mL) y se purificó por HPLC en fase inversa (Columna: Waters Sunfire $C_1$8 19x100, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); 90,0% de H2O/10,0% de acetonitrilo lineal al 70% de H2O/30% de acetonitrilo en 10,5 min, 70% de H2O/30% de acetonitrilo lineal al 0% de H2O/100% MeCN en 0,5 min, mantenido al 0% de H2O/100% de acetonitrilo de 11,0 min a 12,0 min. Flujo: 25 mL/min.

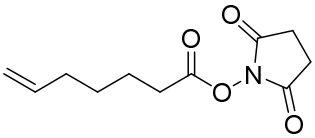
Condiciones de QC

Columna: Waters Atlantis d$C_1$8 4,6x50, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); MobCe fase B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); 95,0% de H2O/5,0% de acetonitrilo lineal al 5% de H2O/95% de acetonitrilo en 4,0 min, mantenido al 5% de H2O/95% de acetonitrilo de 4,0 min a 5,0 min. Flujo: 2 mL/min.; tiempo de retención = 1,77 minutos; masa observada = 839,7097. Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+1 = 1678]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,00 (s, 3H), 5,21 (s, 3H), 4,58 (t, J = 4,7 Hz, 6H), 4,57 (s, 6H), 3,95 (t, J = 10,0 Hz, 6H), 3,85-3,92 (m, 9H), 3,74-3,80 (m, 9H), 3,71 (dd, J = 10,0, 4,1 Hz, 3H), 3,55-3,68 (m, 42H), 3,25 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,19 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,99 (s, 9H), 1,52-1,62 (m, 4H), 1,33-1,41 (m, 2H)

N-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)hept-6-enamida **(44)**



A una solución de *N*-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(13-{4-[(3-[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}-2-aminopropoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida - sal de ácido clorhídrico **(42)** (25 mg, 0,016 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,0111 mL, 0,0635 mmol) y se dejó agitar durante 10 minutos antes de añadir a 1-(hept-6-enoiloxi)pirrolidin-2,5-diona pura



(ver Angewandte Chemie, International Edition, **51**(25), 6144-6148, S6144/1-S6144/53; 2012, 5,36 mg, 0,0238 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se calentó luego hasta 60 ºC durante 32 horas. Después de 32 horas, la reacción se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con dimetilsulfóxido (1 mL) y se pasó a través de un filtro de jeringa y el material crudo se purificó usando cromatografía en fase inversa usando las condiciones vistas a continuación dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (4,9 mg, 19%).

Condiciones de purificación:

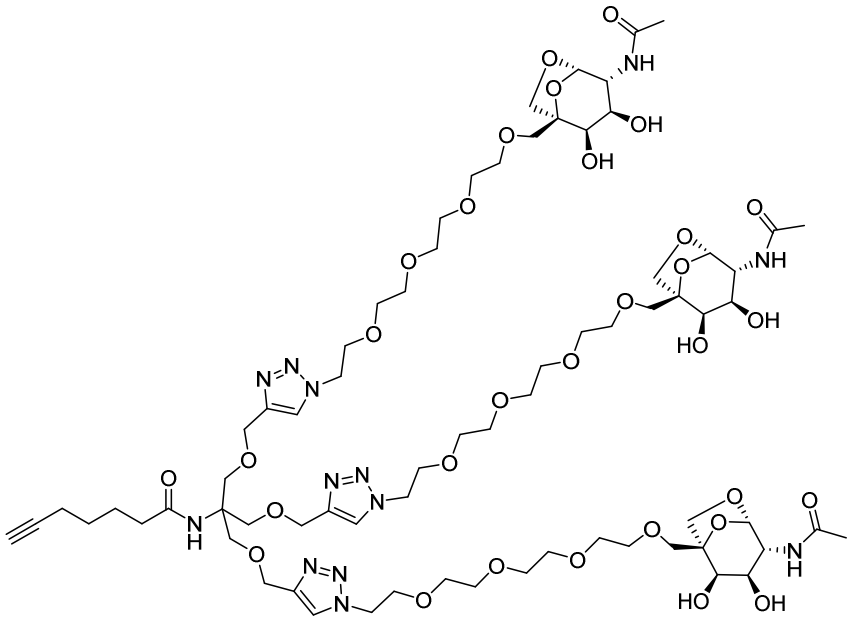
El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (1 mL) y se purificó por HPLC en fase

inversa (Columna: Waters Sunfire C_18 19x100, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); 95,0% de H2O/5,0% de acetonitrilo lineal al 55% de H2O/45% de acetonitrilo en 10,5 min, 55% de H2O/45% de acetonitrilo lineal al 0% de H2O/100% MeCN en 0,5 min, mantenido al 0% de H2O/100% de acetonitrilo de 11,0 min a 12,0 min. Flujo: 25 mL/min.

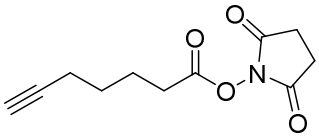
Condiciones QC:

Columna: Waters Atlantis dC_18 4,6x50, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); 95,0% de H2O/5,0% de acetonitrilo lineal al 5% de H2O/95% de acetonitrilo en 4,0 min, mantenido al 5% de H2O/95% de acetonitrilo de 4,0 min a 5,0 min. Flujo: 2 mL/min.; tiempo de retención = 1,81; masa observada = 825,2381). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M-1 = 1647]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,99 (s, 3H), 5,69-5,88 (m, 1H), 5,21 (s, 3H), 4,95 (m, 2H), 4,51-4,63 (m, 12H), 3,95 (t, J = 9,7 Hz, 6H), 3,85-3,91 (m, 9H), 3,74-3,81 (m, 9H), 3,71 (dd, J = 9,4, 4,1 Hz, 3H), 3,54-3,68 (m, 42H), 2,17 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,01-2,09 (m, 2H), 1,99 (s, 9H), 1,52-1,61 (m, 2H), 1,39 (quin, J = 7,5 Hz, 2H)

N-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)hept-6-inamida **(45)**



A una solución de *N*-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(13-{4-[(3-[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}-2-aminopropoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida - sal de ácido clorhídrico **(42)** (25 mg, 0,016 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,0111 mL, 0,0635 mmol) y se dejó agitar durante 10 minutos antes de añadir a 1-(hept-6-inoiloxi)pirrolidin-2,5-diona pura



(ver sol. int. PCT, 2007056389, 18 Mai 2007, 5,31 mg, 0,0238 mmol) and la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se calentó luego hasta 60 ºC durante 32 horas. Después de 32 horas, la reacción se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con dimetilsulfóxido (1 mL) y se pasó a través de un filtro de jeringa y el material crudo se purificó usando cromatografía en fase inversa usando las condiciones vistas a continuación dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (5 mg, 19%).

Condiciones de purificación:

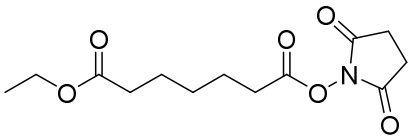
El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (1 mL) y se purificó por HPLC en fase inversa (Columna: Waters Sunfire $C_1$8 19x100, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); 95,0% de H2O/5,0% de acetonitrilo lineal al 55% de H2O/45% de acetonitrilo en 10,5 min, 55% de H2O/45% de acetonitrilo lineal al 0% de H2O/100% MeCN en 0,5 min, mantenido al 0% de H2O/100% de acetonitrilo de 11,0 min a 12,0 min. Flujo: 25 mL/min.

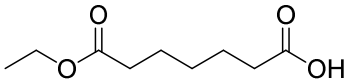
Condiciones QC:

Columna: Waters Atlantis d$C_1$8 4,6x50, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); 95,0% de H2O/5,0% de acetonitrilo lineal al 5% de H2O/95% de acetonitrilo en 4,0 min, mantenido al 5% de H2O/95% de acetonitrilo de 4,0 min a 5,0 min. Flujo: 2 mL/min.; tiempo de retención = 1,68; masa observada = 824,2237. Método C: corrida de 3 minutos LRMS [1/2M= 823]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,99 (s, 3H), 5,21 (s, 3H), 4,59 (t, J = 5,0 Hz, 6H), 4,56 (s, 6H), 3,95 (t, J = 10,0 Hz, 6H), 3,85-3,92 (m, 9H), 3,74-3,79 (m, 9H), 3,71 (dd, J = 10,0,

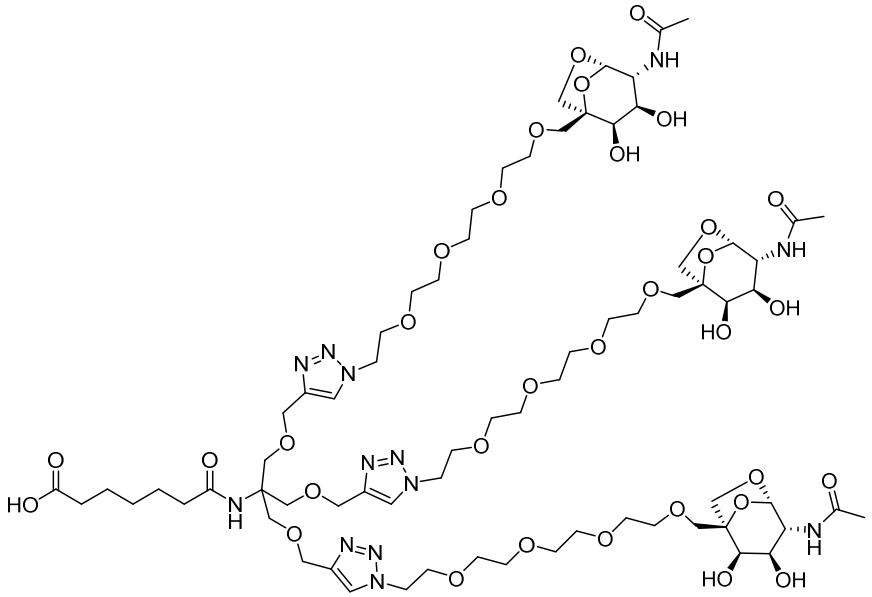
4,1 Hz, 3H), 3,54-3,67 (m, 41H), 2,13-2,24 (m, 6H), 1,99 (s, 9H), 1,66 (quin, J = 7,5 Hz, 2H), 1,50 (quin, J = 7,3 Hz, 2H)

7-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-7-oxoheptanoato de etilo **(I-z-1)**



A una solución de ácido 7-etoxi-7-oxoheptanoico  (448 mg, 2,38 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6,0 mL) se añadió *N*-Hidroxisuccinimida (329 mg, 2,86 mmol) seguido por clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodimiimida (559 mg, 2,86 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 72 horas. Después de 72 horas, la reacción se neutralizó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep 40 g Gold) y eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo/heptano dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (426 mg, 63%). Método C: corrida de 1,5 minutos LRMS [M+Na = 308]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,83 (s, 4H), 2,64 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,74 (quin, J = 7,4 Hz, 2H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,40-1,53 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ácido 7-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-7-oxoheptanoico (sal sódica) **(46)**



A una solución de *N*-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(13-{4-[(3-[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}-2-aminopropoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida - sal de ácido clorhídrico **(42)** (30,0 mg, 0,019 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,0133 mL, 0,0762 mmol) y se dejó agitar durante 10 minutos antes de añadir un 7-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-7-oxoheptanoato de etilo puro (I-z-1) (7,4 mg, 0,026 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se calentó luego hasta 60 ºC durante 32 horas. Después de 32 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con etanol (1 mL) y agua (0,03 mL) seguido por la adición de solución acuosa 12,5 M de hidróxido de sodio (0,015 mL, 0,190 mmol). La reacción se dejó agitar durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con dimetilsulfóxido (1 mL) y se filtró a través de un filtro de jeringa. La solución se purificó usando cromatografía en fase inversa usando las condiciones siguientes dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (3,7 mg, 11%).

Condiciones de purificación

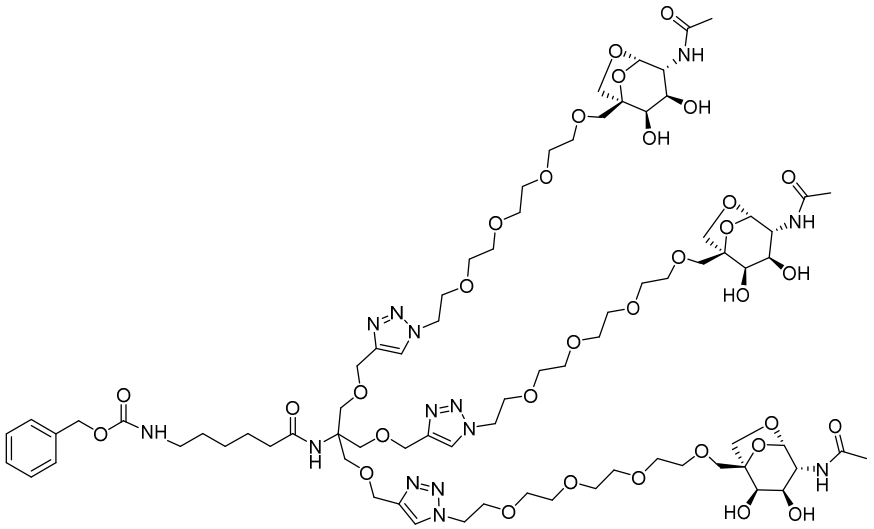
El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (1 mL) y se purificó por HPLC en fase

inversa (Columna: Waters Sunfire C_18 19x100, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); 90,0% de H2O/10,0% de acetonitrilo lineal al 70% de H2O/30% de acetonitrilo en 10,5 min, 70% de H2O/30% de acetonitrilo lineal al 0% de H2O/100% MeCN en 0,5 min, mantenido al 0% de H2O/100% de acetonitrilo de 11,0 min a 12,0 min. Flujo: 25 mL/min.

Condiciones QC

Columna: Waters Atlantis dC_18 4,6x50, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); 95,0% de H2O/5,0% de acetonitrilo lineal al 5% de H2O/95% de acetonitrilo en 4,0 min, mantenido al 5% de H2O/95% de acetonitrilo de 4,0 min a 5,0 min. Flujo: 2 mL/min.; tiempo de retención = 1,58 minutos; masa observada = 839,7097). Método C: MassLinx\Acid_3,0Min.olp - LRMS [M+1 = 1681]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,99 (s, 3H), 5,21 (s, 3H), 4,58 (t, J = 4,7 Hz, 6H), 4,56 (s, 6H), 3,95 (t, J = 9,7 Hz, 6H), 3,89 (dt, J = 9,8, 4,8 Hz, 9H), 3,74-3,79 (m, 9H), 3,71 (dd, J = 10,0, 4,1 Hz, 3H), 3,53-3,67 (m, 42H), 2,25 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,17 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,99 (s, 9H), 1,58 (dquin, J = 14,3, 7,3 Hz, 4H), 1,31-1,39 (m, 2H)

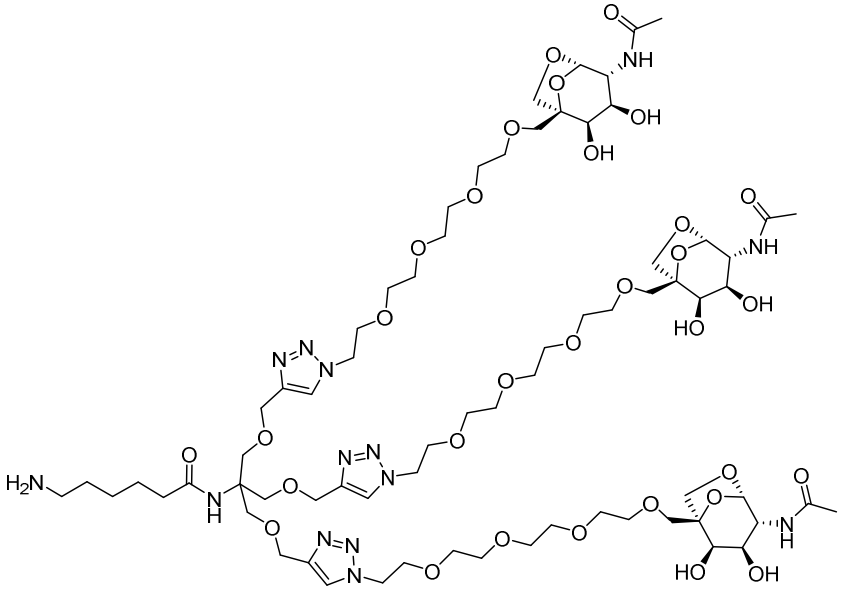
{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}carbamato de bencilo **(47)**



Una solución de {6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-

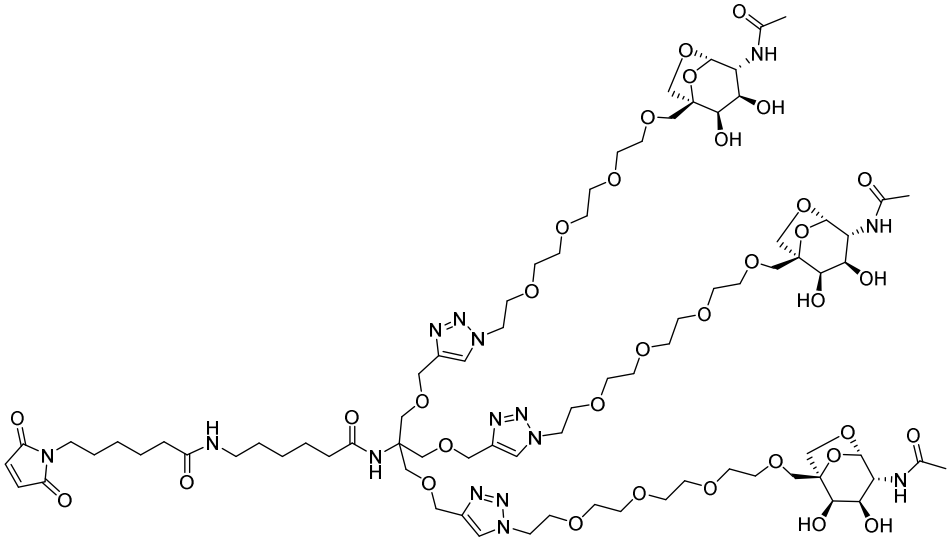
dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}carbamato de bencilo **(I-i-1)** (308 mg, 0,162 mmol) en ácido acético (6 mL), metanol (1,5 mL) y agua (1,5 mL) se calentó hasta 70 °C durante 64 horas. Después de 64 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno una segunda vez y se concentró a presión reducida dando como resultado el compuesto del título (286 mg, ninguno, 99%). Método C: corrida de 1,5 minutos LRMS [M+1 = 1787]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,98 (s, 3H), 7,19-7,43 (m, 5H), 5,21 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 4,50-4,66 (m, 12H), 3,95 (dd, J = 9,6, 5,7 Hz, 6H), 3,86-3,91 (m, 9H), 3,74-3,78 (m, 9H), 3,71 (dd, J = 10,0, 4,1 Hz, 3H), 3,54-3,67 (m, 42H), 3,03-3,12 (m, 2H), 2,11-2,24 (m, 2H), 1,98 (s, 9H), 1,51-1,63 (m, 2H), 1,43-1,51 (m, 2H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 2H).

Sal de acetato de 6-amino-*N*-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)hexanamida **(48)**

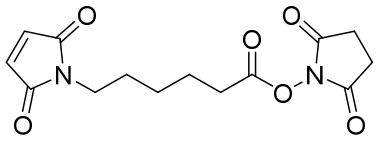


{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}carbamato de bencilo **(47)** (640 mg, 0,358 mmol) se disolvió en metanol (20,0 mL) y ácido acético (0,041 mL, 0,717 mmol). La solución se pasó luego a través de cubo H usando a paladio sobre carbón al 10% (cartucho pequeño) usando los siguientes parámetros (temperatura = 50 ºC, tasa de flujo = 1,0 mL/min., presión = H_2 total (1 bar)). La solución se recolectó y se concentró a presión reducida dando como resultado el compuesto del título en forma de espuma blanca (572 mg, 93%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+1 = 1652]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,00 (s, 3H), 5,21 (s, 3H), 4,59 (t, J = 4,9 Hz, 6H), 4,56 (s, 6H), 3,95 (d, J = 9,8 Hz, 6H), 3,85-3,92 (m, 9H), 3,74-3,79 (m, 9H), 3,69-3,74 (m, 3H), 3,55-3,69 (m, 42H), 2,91 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,20 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,99 (s, 9H), 1,90 (s, 3H), 1,52-1,68 (m, 4H), 1,34-1,43 (m, 2H)

N-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}-6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanamida **(49)**



A una solución de 6-amino-*N*-(1,3-bis[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-

dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)hexanamida **(48)** (60 mg, 0,036 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) y tetrahidrofurano (0,5 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,0253 mL, 0,145 mmol) y 1-{6-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-6-oxohexil}-1H-pirrole-2,5-diona  (12,3 mg, 0,040 mmol) temperatura ambiente 16 horas. Después de 16 horas, la reacción se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando cromatografía en fase inversa usando las siguientes condiciones dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (15,4 mg, 23%).

Condiciones de purificación

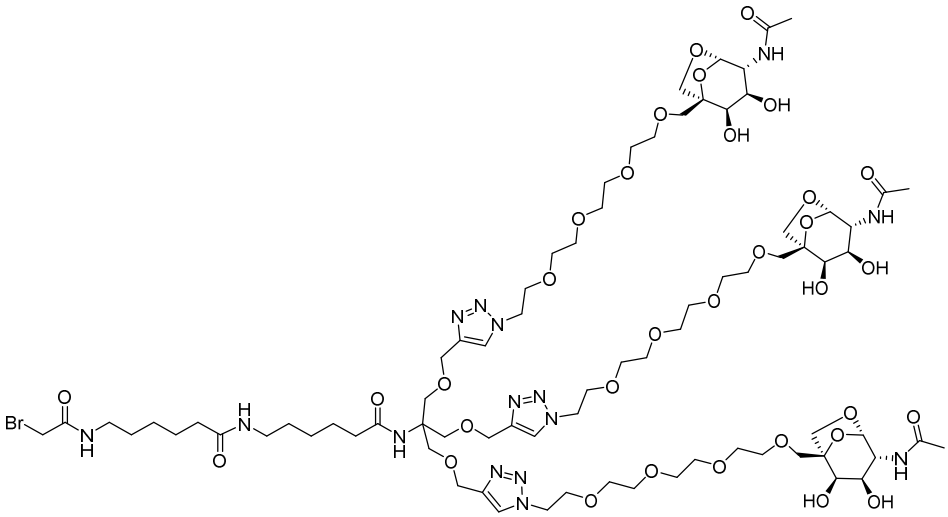
El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (1 mL) y se purificó por HPLC en fase inversa columna: Waters Sunfire $C_1$8 19x100, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); gradiente: 80,0% de H2O/20,0% de acetonitrilo lineal al 75% de H2O/25% de acetonitrilo en 10,5 min al 0% de H2O/100% de MeCN a 11,0 min, mantenido al 0% de H2O/100% de acetonitrilo de 11,0 a 12,0 min. Flujo: 25 mL/min.

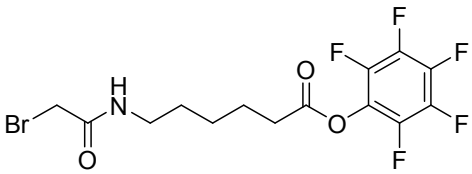
Condiciones de QC

Columna: Waters Atlantis d$C_1$8 4,6x50, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); gradiente: 95,0% de H2O/5,0% de acetonitrilo lineal al 5% de H2O/95% de acetonitrilo en 4,0 min, mantenido al 5% de H2O/95% de acetonitrilo de 4,0 min a 5,0 min. Flujo: 2 mL/min.; tiempo de retención = 1,69 minutos; masa observada = 923,4907. Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M-1 = 1843]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,00 (s, 3H), 6,80 (s, 2H), 5,21 (s, 3H), 4,59 (t, J = 5,0 Hz, 6H), 4,56 (s, 6H), 3,95 (t, J = 9,7 Hz, 6H), 3,90 (t, J = 5,0 Hz, 6H), 3,88 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 3,74-3,79 (m, 9H), 3,71 (dd, J = 10,0, 4,1 Hz, 3H), 3,55-3,68 (m, 42H), 3,48 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,11-2,23 (m, 4H), 1,99 (s, 9H), 1,53-1,66 (m, 6H), 1,48 (quin, J = 7,2 Hz, 2H), 1,24-1,36 (m, 4H)

N-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-

2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}-6-[(bromoacetil)amino]hexanamida **(50)**



A una solución de 6-amino-*N*-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)hexanamida **(48)** (60 mg, 0,036 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) y tetrahidrofurano (0,5 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,0253 mL, 0,145 mmol) y 6-[(bromoacetil)amino]hexanoato de pentafluorofenilo  (ver Chemistry - A European Journal, **14**(16), 4939-4947; 2008, 16,7 mg, 0,0400 mmol) temperatura ambiente durante 16 horas. Después de 16 horas, la reacción se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando cromatografía en fase inversa usando las siguientes condiciones dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (4,4 mg, 6,4%). Masa observada: 944,1543

Condiciones de purificación

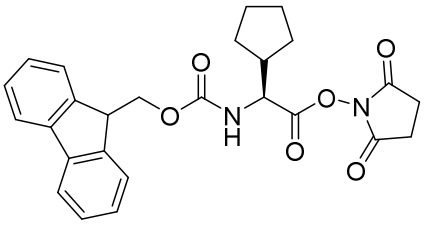
El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (1 mL) y se purificó por HPLC en fase inversa columna: Waters Sunfire $C_1$8 19x100, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); gradiente: 80,0% de H2O/20,0% de acetonitrilo lineal al 75% de H2O/25% de acetonitrilo en 10,5 min al 0% de

H2O/100% de MeCN a 11,0 min, mantenido al 0% de H2O/100% de acetonitrilo de 11,0 a 12,0 min. Flujo: 25 mL/min.

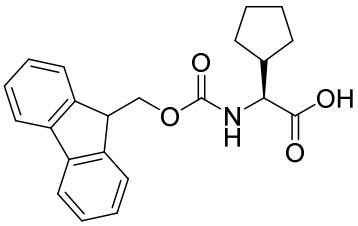
Condiciones de QC

Columna: Waters Atlantis dC_18 4,6x50, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); gradiente: 95,0% de H2O/5,0% de acetonitrilo lineal al 5% de H2O/95% de acetonitrilo en 4,0 min, mantenido al 5% de H2O/95% de acetonitrilo de 4,0 min a 5,0 min. Flujo: 2 mL/min.; tiempo de retención = 1,64 minutos; masa observada = 944,1543. Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+1 = 1886]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,99 (s, 3H), 5,21 (s, 3H), 4,57-4,62 (m, 6H), 4,56 (s, 6H), 3,92-3,98 (m, 6H), 3,83-3,91 (m, 10H), 3,80 (s, 2H), 3,69-3,79 (m, 12H), 3,54-3,68 (m, 43H), 3,13 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,18 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 1,98 (s, 9H), 1,59-1,67 (m, 2H), 1,51-1,59 (m, 4H), 1,48 (br. s., 2H), 1,27-1,41 (m, 4H)

{(1*S*)-1-ciclopentil-2-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-2-oxoetil}carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo **(I-aa-1)**



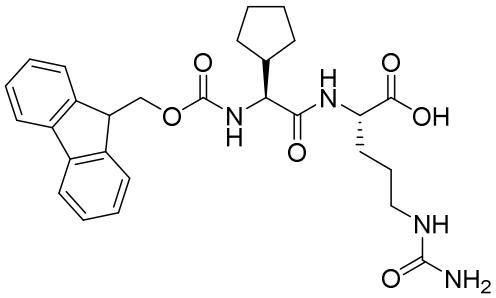
N,N'-Diciclohexilcarbodiimida (247 mg, 1,2 mmol) se añadió en porciones a una solución de ácido (2*S*)-ciclopentil{[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}etanoico



(380 mg, 1,04 mmol) y *N*-Hidroxisuccinimida (137,6 mg, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano seco (40 mL) a 5- 10 ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió hasta -20 ºC, luego se filtró para remover el subproducto. La torta filtrante se lavó por tetrahidrofurano frío, el filtrado se concentró hasta sequedad, se purificó por columna flash (eluido con éter de petróleo: acetato de etilo de 100:10 a 100:50) para obtener el

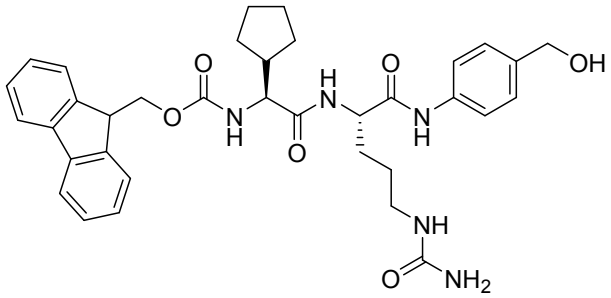
compuesto del título (380 mg, 79%).

N~5~-carbamoil-*N*~2~-[(2*S*)-2-ciclopentil-2-{[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}acetil]-L-ornitina **(I-ab-1)**



A la solución de ácido (2*S*)-2-amino-5-(carbamoilamino)pentanoico (151 mg, 0,86 mmol) y bicarbonato de sodio (72,5 mg, 0,86 mmol) en agua (15 mL) se añadió tetrahidrofurano (10 mL) a 0 ºC. A la mezcla resultante se añadió una solución de {(1S)-1-ciclopentil-2-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-2-oxoetil}carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo **(I-aa-1)** (380 mg, 0,82 mmol) en 1,2-dimetoxi-etano (15 mL) gota a gota bajo nitrógeno. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó por metil-ter-butil éter (50 mL) 4 veces. La fase orgánica se descartó y la capa acuosa se acidificó a pH = 3-4 por ácido clorhídrico acuoso (1 M). La solución se extrajo usando cloroformo/alcohol isopropílico (4:1) (50 mL) 6 veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se concentró hasta sequedad para obtener el compuesto del título (403 mg, 93,7%) en forma de un sólido blanco.

[(1S)-2-{[(2S)-5-(carbamoilamino)-1-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-1-oxopentan-2-il]amino}-1-ciclopentil-2-oxoetil]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo **(I-ac-1)**



A la solución de *N*~5~-carbamoil-*N*~2~-[(2*S*)-2-ciclopentil-2-{[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}acetil]-L-ornitina **(I-ab-1)** (500 mg, 0,95 mmol) y alcohol 4-aminobencílico (470 mg, 3,82 mmol) en diclorometano/metanol (30 mL/15 mL) se

añadió *N*-Etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (708 mg, 2,86 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche en la oscuridad. A la mañana siguiente, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se lavó por metil ter-butil éter (100 mL×3). A continuación, la torta filtrante se purificó por HPLC prep (ver condiciones de abajo) para dar el compuesto del título en forma de sólido amarillo (31 mg, 5,1%). 1H RMN (400 MHz, DMSO): δ9,95 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,90-7,88 (d, 2H), 7,73-7,71 (t, 2H), 7,55-7,53 (t, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,34-7,30 (t, 2H), 7,24-7,22 (d, 2H), 5,96 (t, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,11-5,08 (t, 1H), 4,44-4,42 (d, 3H), 4,32-4,23 (m, 3H), 3,96-3,92 (t, 1H), 3,01-3,00 (m, 3H), 2,15-2,13 (m, 1H), 1,66-1,24 (m, 12H), m/z para $C_3$5H41N5O6 :628,4 (M+H)+, tiempo de retención: 4,213 min

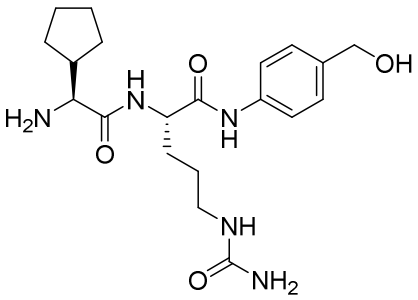
Condiciones de purificación:

Columna: DIKMA Diamonsil (2) $C_1$8 200*20mm*5um; fase móvil: del 30% de acetonitrilo en agua (0,1% de TFA) al 50% de acetonitrilo en agua (0,1% de TFA); longitud de onda = 220 nm; elaboración: se concentró y se liofilizó.

Condiciones QC:

Columna: Ultimate XB-$C_1$8,3*50mm, 3 um; tiempo de retención: 4,33 min; fase móvil: A, agua (2,7 mL TFA en 4 L de agua) B, acetonitrilo (2,5 mL de TFA en 4 L de acetonitrilo) gradiente de elución 1%-100%; longitud de onda: 220 nm; valor ee: 100%. Columna: Chiralcel OD-3 50*4,6 mm I.D., 3 um; tiempo de retención: 1,923 minutos; fase móvil: etanol (0,05% de DEA) en CO2 del 5% al 40%; tasa de flujo: 2,5 mL/minutos; longitud de onda: 254 nm; valor ee = 100%. Columna: AD-3 50*4,6 mm I.D., 3um; tiempo de retención: 1,981 min.; fase móvil: etanol (0,05% de DEA) en CO2 del 5% al 40%; tasa de flujo: 2,5 mL/min.; longitud de onda: 220 nm

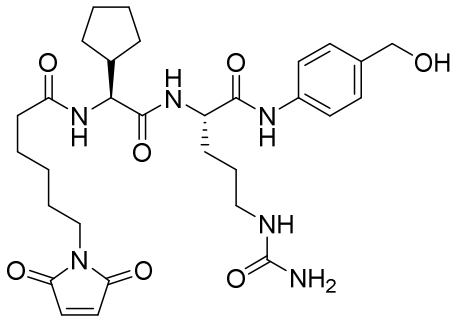
N~2~-[(2*S*)-2-amino-2-ciclopentilacetil]-*N*~5~-carbamoil-*N*-[4-(hidroximetil)fenil]-L-ornitinamida **(I-ad-1)**



A una solución agitada de [(1*S*)-2-{[(2*S*)-5-(carbamoilamino)-1-{[4-

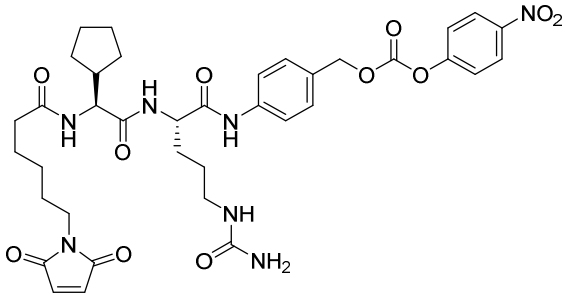
(hidroximetil)fenil]amino}-1-oxopentan-2-il]amino}-1-ciclopentil-2-oxoetil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo **(I-ac-1)** (500 mg, 0,797 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se añadió gota a gota piperidina (4 mL) a 5 ℃ bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se concentró hasta sequedad. El producto crudo se lavó con diclorometano (20 mL), se filtró y la torta filtrante se secó al vacío para dar el compuesto del título (300 mg, 93,1 %) en forma de sólido que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

N-[(1*S*)-2-{[(2*S*)-5-(carbamoilamino)-1-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-1-oxopentan-2-il]amino}-1-ciclopentil-2-oxoetil]-6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanamida **(I-ae-1)**



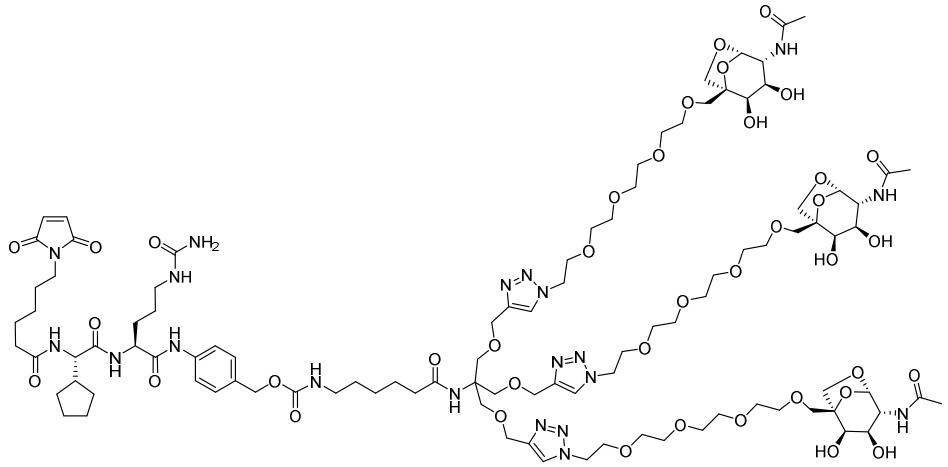
A una solución agitada de *N*~2~-[(2S)-2-amino-2-ciclopentilacetil]-*N*~5~-carbamoil-*N*-[4-(hidroximetil)fenil]-L-ornitinamida **(I-ad-1)** (300 mg, 0,74 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (12 mL) se añadió 1-{6-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-6-oxohexil}-1*H*-pirrole-2,5-diona (272 mg, 0,889 mmol) a 3 ℃ bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se añadió gota a gota en metil ter-butil éter (250 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, se filtró y la torta filtrante se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título (300 mg, 67,8 %) en forma de sólido que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

N~5~-carbamoil-*N*~2~-[(2*S*)-2-ciclopentil-2-{[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]amino}acetil]-*N*-[4-({[(4-nitrofenoxi)carbonil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamida **(I-af-1)**



A una solución agitada de *N*-[(1*S*)-2-{[(2*S*)-5-(carbamoilamino)-1-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-1-oxopentan-2-il]amino}-1-ciclopentil-2-oxoetil]-6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanamida **(I-ae-1)** (300 mg, 0,740 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (12 mL) se añadió bis(4-nitrofenil)carbonato (900 mg, 2,96 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (390 mg, 2,96 mmol) a 3 ℃ bajo nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se añadió gota a gota en metil ter-butil éter (60 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, se filtró y la torta filtrante se lavó con metil ter-butil éter (100 mL). El producto crudo se secó al vacío hasta sequedad. El producto crudo se purificó por columna flash eluida con diclorometano: metanol de 100:1 a 94:6 para obtener el compuesto del título (50 mg, 17,7 %) en forma de sólido. 1H RMN (400 MHz, DMSO): δ10,09 (br, 1H), 8,33 (d, 2H), 8,13 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,67-7,41 (m, 6H), 7,01 (s, 2H), 5,98 (br, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 2H), 2,14-2,11 (m, 3H), 1,70-1,19 (m, 19H). LC-MS: m/z durante $C_3$7H45N7O11 :764,3 (M+H)+; tiempo de retención: 0,823 min.

{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}carbamato de 4-{[(2*R*)-5-(carbamoilamino)-2-{[(2*R*)-2-ciclopentil-2-{[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]amino}acetil]amino}pentanoil]amino}bencilo **(51)**



A una solución de 6-amino-*N*-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)hexanamida **(48)** (45 mg, 0,027 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) y tetrahidrofurano (0,3 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,019 mL, 0,109 mmol) y *N*~5~-carbamoil-*N*~2~-[(2S)-2-ciclopentil-2-{[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]amino}acetil]-*N*-[4-({[(4-nitrofenoxi)carbonil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamida (I-af-1) (20,8 mg, 0,0272 mmol) temperatura ambiente 18 horas. Después de 18 horas, una muestra se eliminó y la UPLC mostró la formación del producto deseado. La mezcla de reacción cruda se concentró a presión reducida. El material crudo resultante se purificó por cromatografía en fase inversa usando las siguientes condiciones dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (21,7 mg, 35%).

Condiciones de purificación:

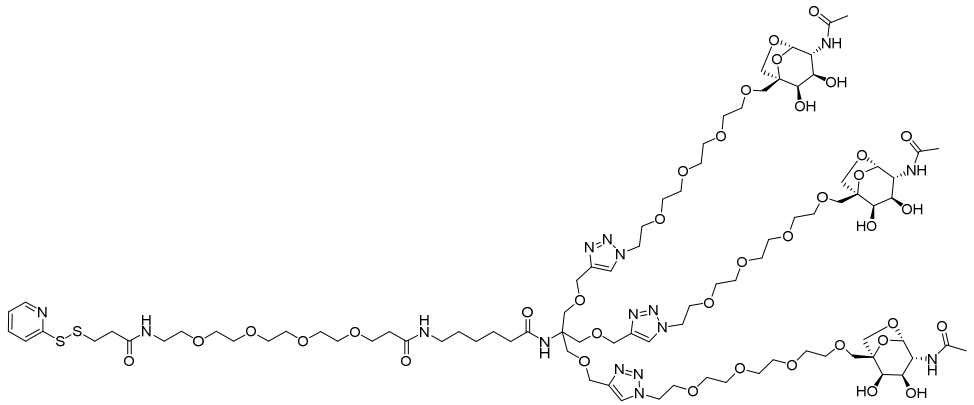
El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (1 mL) y se purificó por HPLC en fase inversa columna: Waters Sunfire $C_1$8 19x100, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); gradiente: 75,0% de H2O/25,0% de acetonitrilo lineal al 65% de H2O/35% de acetonitrilo en 10,5 min al 0% de H2O/100% de MeCN a 11,0 min, mantenido al 0% de H2O/100% de acetonitrilo de 11,0 a 12,0 min. Flujo: 25 mL/min.

Condiciones QC:

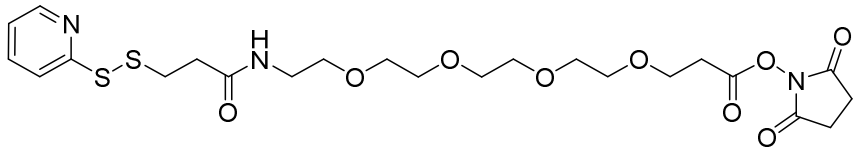
Columna: Waters Atlantis d$C_1$8 4,6x50, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en

agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); 95,0% de H2O/5,0% de acetonitrilo lineal al 5% de H2O/95% de acetonitrilo en 4,0 min, mantenido al 5% de H2O/95% de acetonitrilo de 4,0 min a 5,0 min. Flujo: 2 mL/min.; tiempo de retención = 1,99 minutos; tiempo de retención = 1,99 minutos; masa observada = 1139,1254. Método C: corrida de 1,5 minutos LRMS [1/2M = 1138]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,99 (s, 3H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,79 (s, 2H), 5,21 (s, 3H), 5,01 (s, 2H), 4,55-4,64 (m, 12H), 4,51 (dd, J = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 9,8 Hz, 6H), 3,85-3,91 (m, 9H), 3,74-3,79 (m, 9H), 3,71 (dd, J = 9,8, 4,3 Hz, 3H), 3,54-3,67 (m, 41H), 3,47 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,16-3,26 (m, 1H), 3,10-3,16 (m, 1H), 3,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,24 (q, J = 7,7 Hz, 3H), 2,16 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,99 (s, 9H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,42-1,84 (m, 16H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,23-1,34 (m, 5H)

N-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)-3,19-dioxo-1-(piridin-2-ildisulfanil)-7,10,13,16-tetraoxa-4,20-diazahexacosan-26-amida **(52)**



A una solución de sal de acetato de 6-amino-*N*-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)hexanamida **(48)** (70,0 mg, 0,041 mmol) y N-{15-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-15-oxo-3,6,9,12-tetraoxapentadec-1-il}-3-(piridin-2-ildisulfanil)propanamida



(27,5 mg, 0,0491 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,6 mL) y tetrahidrofurano (0,6 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,0285 mL, 0,164 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente 18 horas. Después de 18 horas, la reacción se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando cromatografía en fase inversa usando las siguientes condiciones dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (47,7 mg, 56%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [1/3M+1= 699]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,47 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,01 (s, 3H), 7,93 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,30-7,38 (m, 1H), 5,21 (s, 3H), 4,57-4,62 (m, 6H), 4,57 (s, 6H), 3,92-3,99 (m, 6H), 3,89 (dd, J = 10,7, 4,9 Hz, 9H), 3,74-3,80 (m, 9H), 3,72 (dd, J = 9,8, 4,7 Hz, 6H), 3,51-3,68 (m, 55H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,14 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,17 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,99 (s, 9H), 1,52-1,61 (m, 2H), 1,43-1,51 (m, 2H), 1,27-1,38 (m, 2H)

Condiciones de purificación

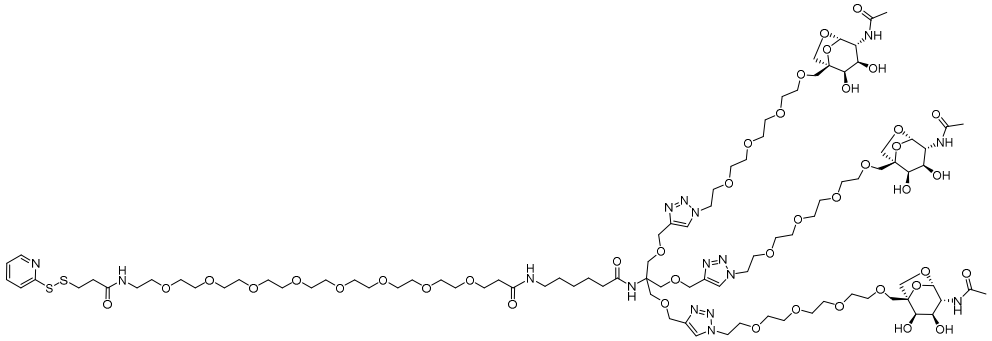
El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (1 mL) y se purificó por HPLC en fase inversa. Columna: Waters Sunfire $C_1$8 19x100, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); gradiente: 80,0% de H2O/20,0% de acetonitrilo lineal al 70% de H2O/30% de acetonitrilo en 8,5 min al 0% de H2O/100% de MeCN a 9,0 min, mantenido al 0% de H2O/100% de acetonitrilo de 9,0 a 10,0 min. Flujo: 25 mL/min.

Condiciones de QC

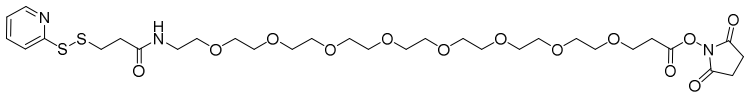
Columna: Waters Atlantis d$C_1$8 4,6x50, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); gradiente: 95,0% de H2O/5,0% de acetonitrilo lineal al 5% de H2O/95% de acetonitrilo en 4,0 min, mantenido al 5% de H2O/95% de acetonitrilo de 4,0 min a 5,0 min. Flujo: 2 mL/min.; tiempo de retención = 1,78 minutos; masa observada = 699,6404

N-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)-3,31-

dioxo-1-(piridin-2-ildisulfanil)-7,10,13,16,19,22,25,28-octaoxa-4,32-diazaoctatriacontan-38-amida **(53)**



A una solución de sal de acetato de 6-amino-N-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)hexanamida **(48)** (70,0 mg, 0,041 mmol) y N-{27-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-27-oxo-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxaheptacos-1-il}-3-(piridin-2-ildisulfanil)propanamida



(30,1 mg, 0,041 mmol) in *N,N*-dimetilformamida (0,6 mL) y tetrahidrofurano (0,6 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,0285 mL, 0,164 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente 18 horas. Después de 18 horas, la reacción se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando cromatografía en fase inversa usando las siguientes condiciones dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (59,2 mg, 64%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [1/3M = 757]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 3H), 7,92 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,30-7,39 (m, 1H), 5,21 (s, 3H), 4,57-4,62 (m, 6H), 4,57 (s, 6H), 3,92-3,99 (m, 6H), 3,86-3,92 (m, 9H), 3,77 (s, 9H), 3,69-3,74 (m, 6H), 3,50-3,68 (m, 73H), 3,14 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,17 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,99 (s, 9H), 1,53-1,63 (m, 2H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,32 (dt, J = 15,1, 7,5 Hz, 2H)

Condiciones de purificación

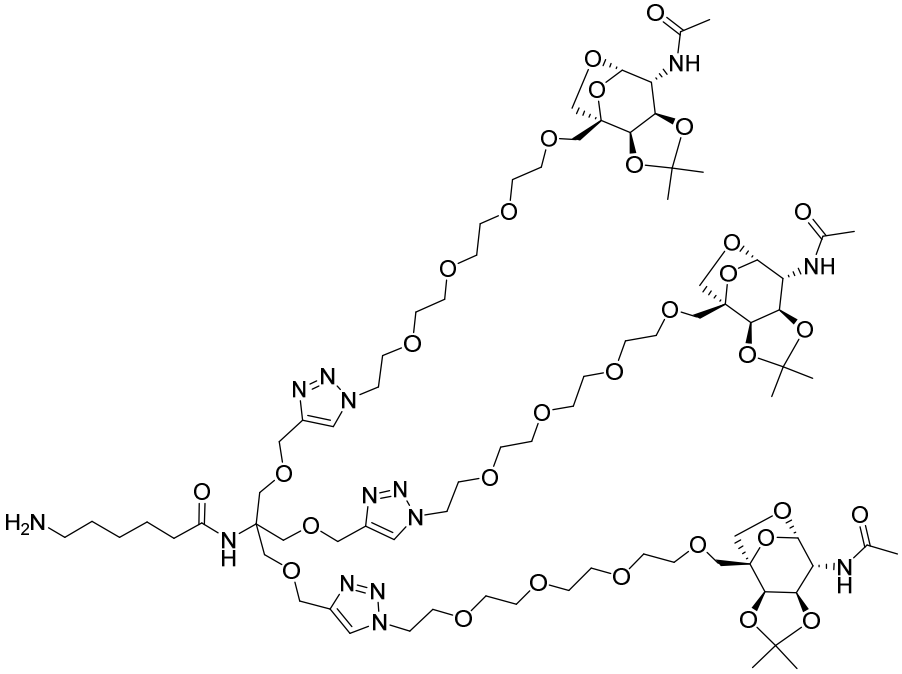
El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (1 mL) y se purificó por HPLC en fase inversa. Columna: Waters Sunfire C_18 19x100, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en

agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); gradiente: 80,0% de H2O/20,0% de acetonitrilo lineal al 70% de H2O/30% de acetonitrilo en 8,5 min al 0% de H2O/100% de MeCN a 9,0 min, mantenido al 0% de H2O/100% de acetonitrilo de 9,0 a 10,0 min. Flujo: 25 mL/min.

Condiciones de QC

Columna: Waters Atlantis dC_18 4,6x50, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); gradiente: 95,0% de H2O/5,0% de acetonitrilo lineal al 5% de H2O/95% de acetonitrilo en 4,0 min, mantenido al 5% de H2O/95% de acetonitrilo de 4,0 min a 5,0 min. Flujo: 2 mL/min.; tiempo de retención = 1,85 minutos; masa observada = 758,405

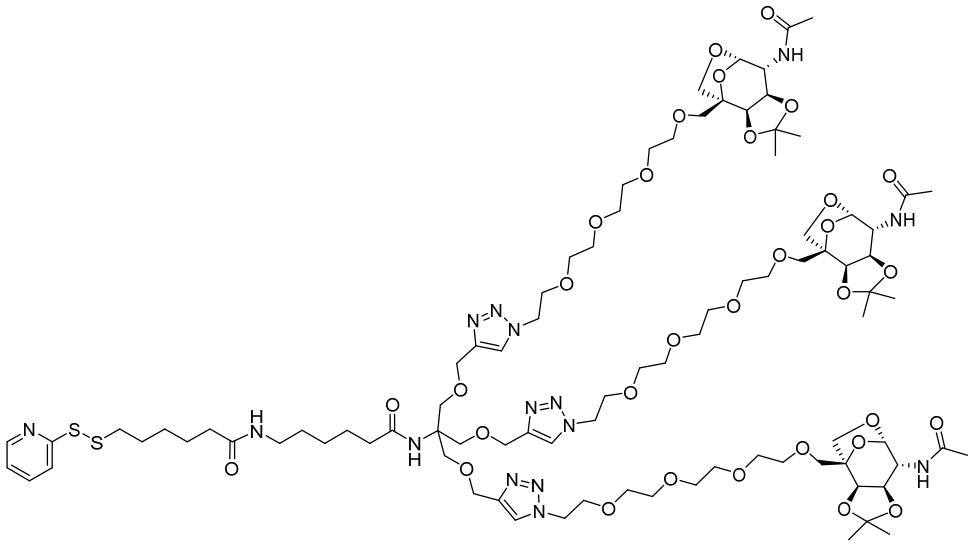
6-amino-*N*-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)hexanamida **(I-ag-1)**



{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-

triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}carbamato de bencilo **(I-i-1)** (1200 mg, 0,63 mmol) se disolvió en metanol (30 mL). La solución se pasó luego a través de cubo H usando a paladio sobre carbón al 10% (cartucho pequeño) usando los siguientes parámetros (temperatura = 50 ºC, tasa de flujo = 1,0 mL/min., presión = total H_2 (1 bar)). La solución se recolectó. Una muestra se eliminó y la UPLC mostró que quedaba material de partida. La reacción se pasó a través del cubo H una segunda vez usando los parámetros anteriores. La solución recolectada se concentró a presión reducida dando como resultado el compuesto del título en forma de espuma blanca (1039 mg, 93%). Método C: corrida de 1,5 minutos LRMS [1/2M = 886]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,99 (s, 3H), 5,23 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 4,45-4,62 (m, 12H), 4,29 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 4,16 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 3,87-3,98 (m, 12H), 3,73-3,85 (m, 15H), 3,54-3,70 (m, 36H), 2,87 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,20 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,98 (s, 9H), 1,53-1,69 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,34-1,41 (m, 2H), 1,33 (s, 9H)

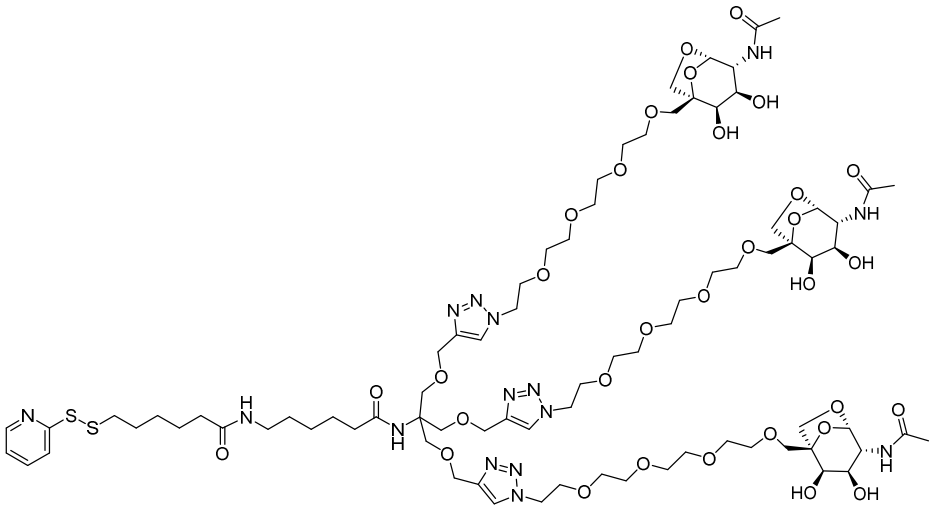
N-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}-6-(piridin-2-ildisulfanil)hexanamida **(I-ag-2)**



A una solución de 6-amino-*N*-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-

dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)hexanamida **(I-ag-1)** (105,0 mg, 0,0593 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) y tetrahidrofurano (0,5 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,031 mL, 0,178 mmol) y se dejó agitar durante 10 minutos antes de añadir a 1-{[6-(piridin-2-ildisulfanil)hexanoil]oxi}pirrolidin-2,5-diona **(I-s-1)** (25,2 mg, 0,0711 mmol) y la reacción se calentó luego hasta temperatura ambiente durante 16 horas. Después de 16 horas, la reacción se diluyó con agua (15 mL) y salmuera (5 mL) y se extrajo tres veces con diclorometano (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (RediSep 12 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título (59,6 mg, 50%). Método C: MassLinx\Acid_3,0Min.olp - LRMS [1/2M+1 = 1006]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,39 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,98 (s, 3H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,77-7,83 (m, 1H), 7,21 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 4,50-4,64 (m, 12H), 4,29 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 4,16 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 3,87-3,96 (m, 12H), 3,84 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 3,71-3,79 (m, 15H), 3,54-3,70 (m, 31H), 3,18-3,28 (m, 2H), 3,13 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,12-2,23 (m, 4H), 1,98 (s, 9H), 1,71 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,51-1,64 (m, 6H), 1,44-1,51 (m, 11H), 1,28-1,34 (m, 11H)

N-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}-6-(piridin-2-ildisulfanil)hexanamida **(54)**



Una solución de *N*-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}-6-(piridin-2-ildisulfanil)hexanamida **(I-ag-2)** (59 mg, 0,029 mmol) en ácido acético (4 mL), metanol (1 mL) y agua (1 mL) se calentó hasta 70 ºC durante 24 horas. Después de 24 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno una segunda vez y se concentró a presión reducida dando como resultado te el compuesto del título crudo (50,5 mg, 91%). El material crudo se purificó usando cromatografía en fase inversa usando las siguientes condiciones y dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (25,2 mg, 45%)

Condiciones de purificación:

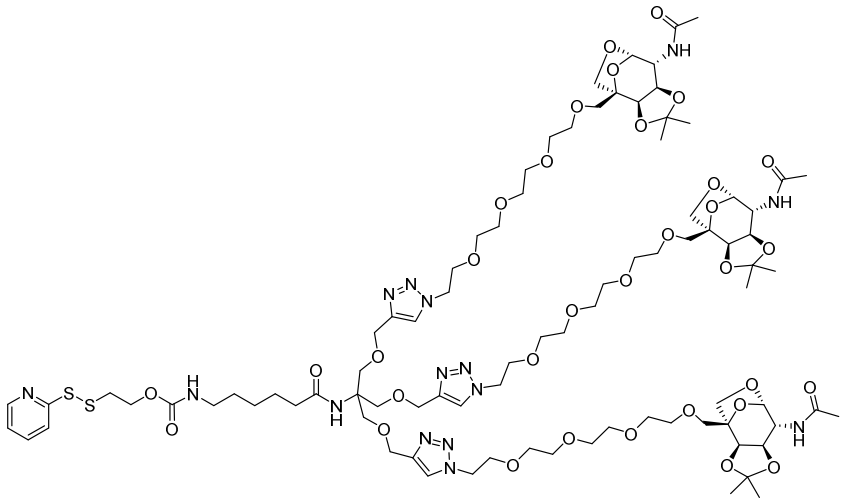
El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (1 mL) y se purificó por HPLC en fase inversa columna: Waters Sunfire $C_1$8 19x100, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); gradiente: 80,0% de H2O/20,0% de acetonitrilo lineal al 70% de H2O/30% de acetonitrilo en 10,5 min al 0% de H2O/100% de MeCN a 11,0 min, mantenido al 0% de H2O/100% de acetonitrilo de 11,0 a 12,0 min. Flujo: 25 mL/min.

Condiciones QC:

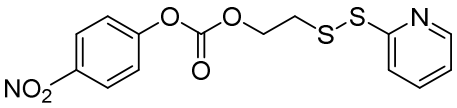
Columna: Waters Atlantis d$C_1$8 4,6x50, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en

agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); 95,0% de H2O/5,0% de acetonitrilo lineal al 5% de H2O/95% de acetonitrilo en 4,0 min, mantenido al 5% de H2O/95% de acetonitrilo de 4,0 min a 5,0 min. Flujo: 2 mL/min.; tiempo de retención = 1,96 minutos; masa observada = 946,5137. Método C: MassLinx\Acid_3,0Min.olp - LRMS [1/2M+1 = 946]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,45 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 3H), 7,94 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 7,29-7,36 (m, 1H), 5,21 (s, 3H), 4,57-4,62 (m, 6H), 4,57 (s, 6H), 3,92-4,00 (m, 6H), 3,89 (dd, J = 10,7, 4,9 Hz, 9H), 3,74-3,80 (m, 9H), 3,71 (dd, J = 10,1, 4,3 Hz, 3H), 3,53-3,68 (m, 42H), 3,13 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,17 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,99 (s, 9H), 1,71 (quin, J = 7,4 Hz, 2H), 1,52-1,64 (m, 4H), 1,45 (td, J = 15,0, 7,8 Hz, 4H), 1,26-1,37 (m, 2H)

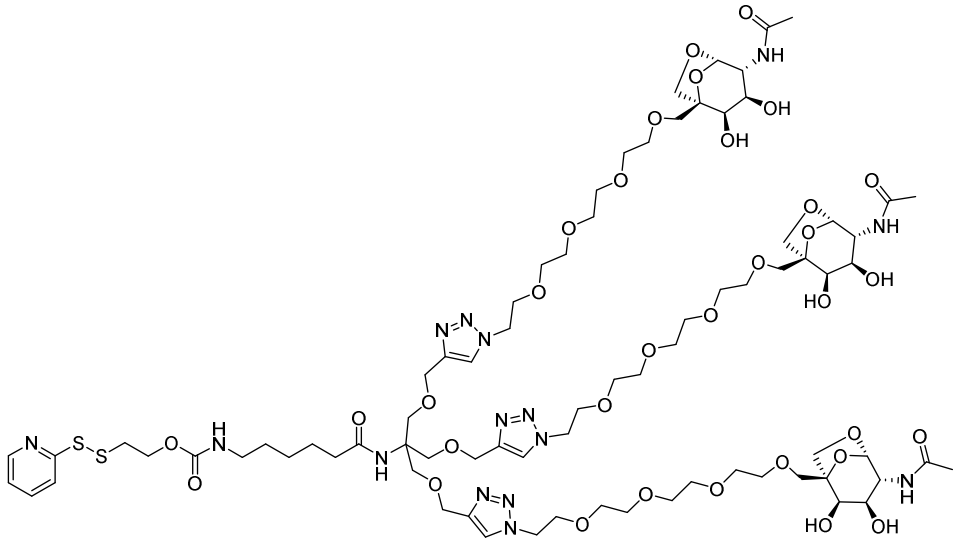
{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}carbamato de 2-(piridin-2-ildisulfanil)etilo **(I-ag-3)**



A una solución de 6-amino-*N*-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)hexanamida **(I-ag-1)** (61,4 mg, 0,0347 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,3 mL) y tetrahidrofurano (0,3 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,0241 mL, 0,139 mmol) y carbonato de 4-nitrofenil 2-(piridin-2-

ildisulfanil)etilo  (ver European Journal of Medicinal Chemistry, **82**, 355-362; 2014, 18,0 mg, 0,051 mmol) a temperatura ambiente 16 horas. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep de 4 g Gold de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (57,4 mg, ninguno, 83%). Método C: MassLinx\Acid_3,0Min.olp - LRMS [1/2M+1 = 993]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,40 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,98 (s, 3H), 7,83-7,89 (m, 1H), 7,75-7,83 (m, 1H), 7,15-7,25 (m, 1H), 5,22 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 4,51-4,64 (m, 12H), 4,29 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 4,23 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 3,86-3,97 (m, 12H), 3,83 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 3,72-3,79 (m, 12H), 3,53-3,69 (m, 36H), 3,05 (t, J = 5,7 Hz, 4H), 2,17 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,98 (s, 9H), 1,51-1,61 (m, 2H), 1,48 (s, 11H), 1,33 (s, 11H)

{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}carbamato de 2-(piridin-2-ildisulfanil)etilo **(55)**



Una solución de {6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-

3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}carbamato de 2-(piridin-2-ildisulfanil)etilo **(I-ag-3)** (57,4 mg, 0,0289 mmol) en ácido acético (4,0 mL), metanol (1,0 mL) y agua (1,0 mL) se calentó hasta 70 ºC durante 24 horas. Después de 24 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando cromatografía en fase inversa usando las siguientes condiciones dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (29,8 mg, 55%)

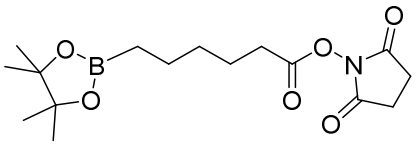
Condiciones de purificación:

El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (1 mL) y se purificó por HPLC en fase inversa columna: Waters Sunfire $C_1$8 19x100, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); gradiente: 80,0% de H2O/20,0% de acetonitrilo lineal al 70% de H2O/30% de acetonitrilo en 10,5 min al 0% de H2O/100% de MeCN a 11,0 min, mantenido al 0% de H2O/100% de acetonitrilo de 11,0 a 12,0 min. Flujo: 25 mL/min.

Condiciones QC:

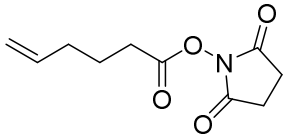
Columna: Waters Atlantis d$C_1$8 4,6x50, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); 95,0% de H2O/5,0% de acetonitrilo lineal al 5% de H2O/95% de acetonitrilo en 4,0 min, mantenido al 5% de H2O/95% de acetonitrilo de 4,0 min a 5,0 min. Flujo: 2 mL/min.; tiempo de retención = 1,91 minutos; masa observada = 933,4313. Método C: MassLinx\Acid_3,0Min.olp - LRMS [1/2M+1 = 933]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,46 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,01 (s, 3H), 7,86-7,97 (m, 2H), 7,32 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 5,21 (s, 3H), 4,55-4,62 (m, 12H), 4,24 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,92-3,99 (m, 6H), 3,85-3,92 (m, 9H), 3,74-3,79 (m, 9H), 3,71 (dd, J = 9,8, 4,3 Hz, 3H), 3,52-3,68 (m, 42H), 2,99-3,15 (m, 4H), 2,17 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,99 (s, 9H), 1,56 (quin, J = 7,4 Hz, 2H), 1,42-1,50 (m, 2H), 1,24-1,38 (m, 2H)

1-{[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoil]oxi}pirrolidin-2,5-diona **(I-ah-1)**



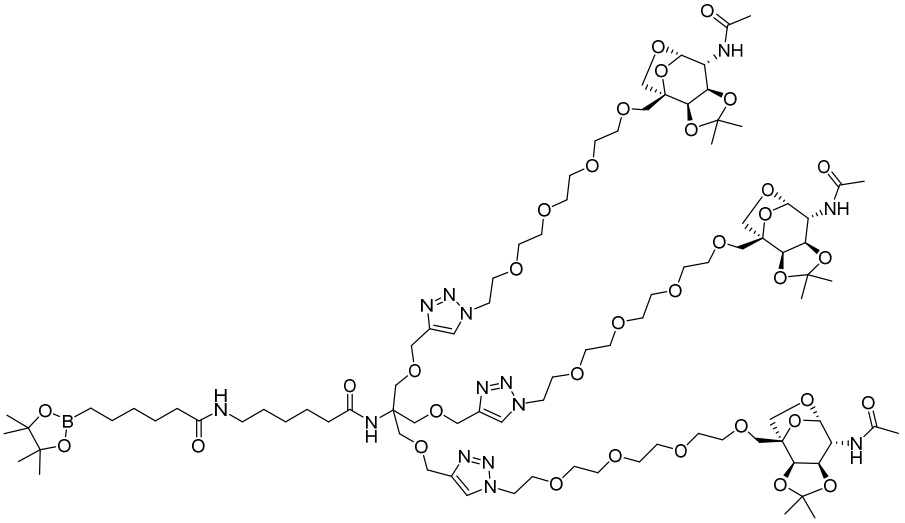
Una solución de clorotris(Trifenilfosfina)rodio (I), catalizador de Wilkinson (39,7

mg, 0,0429 mmol) en diclorometano (5,0 mL) se purgó con nitrógeno durante 10 minutos antes de la adición gota a gota de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (299 mg, 2,34 mmol, 0,340 mL). La reacción se dejó agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente. Hex-5-enoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo



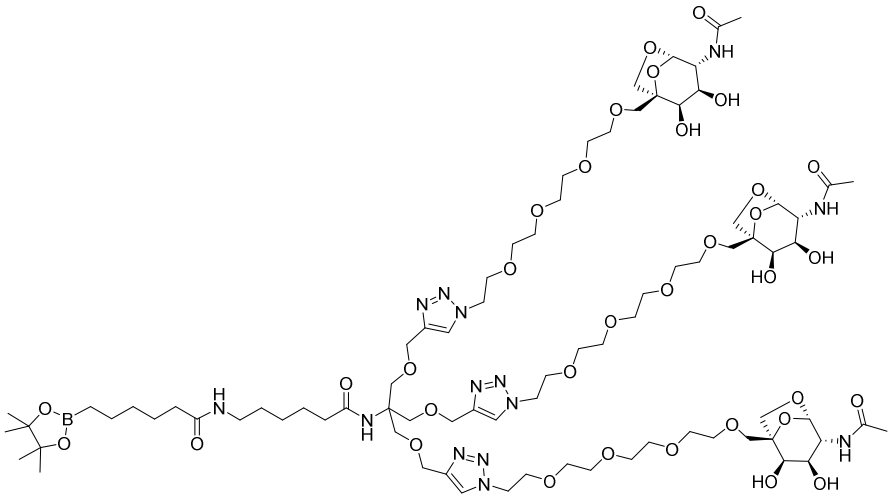
(ver Journal of the American Chemical Society, **132**(35), 12197-12199; 2010, 412 mg, 1,95 mmol) se disolvió en diclorometano (1,0 mL) y se añadió gota a gota. La reacción se dejó agitar durante 18 horas a temperatura ambiente. A la mañana siguiente, la reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep de 24 g Gold de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo/heptano dando como resultado el compuesto del título crudo (366 mg). El compuesto del título crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep de 24 g de gel de sílice Gold) y eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo/heptano dando como resultado el compuesto del título en forma de un aceite (271,0 mg, ninguno, 41,0%). ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 2,83 (s, 4H), 2,61 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,71 (quin, J = 7,1 Hz, 2H), 1,38-1,50 (m, 4H), 1,24 (s, 12H), 0,75 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

N-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida **(I-ag-4)**



A una solución de 6-amino-*N*-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)hexanamida **(I-ag-1)** (200 mg, 0,113 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,6 mL) y tetrahidrofurano (0,6 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,0786 mL, 0,451 mmol) seguido por la adición 1-{[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanoil]oxi}pirrolidin-2,5-diona **(I-ah-1)** (57,4 mg, 0,169 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de 24 horas, la reacción se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep 12 g Gold de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (209,0 mg, ninguno, 93%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [1/2M = 998]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,98 (s, 3H), 5,23 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 4,52-4,62 (m, 12H), 4,29 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 4,16 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 3,87-3,97 (m, 12H), 3,84 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 3,72-3,79 (m, 12H), 3,54-3,69 (m, 36H), 3,13 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,16 (q, J = 7,3 Hz, 4H), 1,98 (s, 9H), 1,52-1,66 (m, 4H), 1,44-1,51 (m, 11H), 1,35-1,43 (m, 2H), 1,27-1,35 (m, 13H), 1,18-1,25 (m, 12H), 0,73 (t, J = 7,6 Hz, 2H)

N-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida **(56)**



Una solución de *N*-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida **(I-ag-4)** (104,0 mg, 0,0521 mmol) en ácido acético (4 mL), metanol (1 mL) y agua (1 mL) se calentó hasta 70 ºC durante 24 horas. Después de 24 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno una segunda vez y se concentró a presión reducida dando como resultado el compuesto del título crudo (112,0 mg, 115%). Una porción del compuesto del título crudo (52,7 mg) se purificó usando cromatografía en fase inversa dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (18,2 mg, 19%)

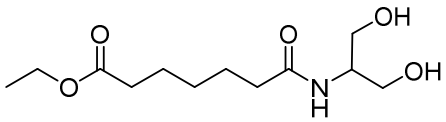
Condiciones de purificación

El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (1 mL) y se purificó por HPLC en fase inversa columna: Waters Sunfire $C_1$8 19x100, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); gradiente: 80,0% de H2O/20,0% de acetonitrilo lineal al 65% de H2O/35% de acetonitrilo en 8,5 min al 0% de H2O/100% de MeCN a 9,0 min, mantenido al 0% de H2O/100% de acetonitrilo de 9,0 a 10,0 min. Flujo: 25 mL/min.

Condiciones de QC

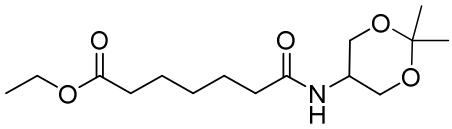
Columna: Waters Atlantis dC_18 4,6x50, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); gradiente: 95,0% de H2O/5,0% de acetonitrilo lineal al 5% de H2O/95% de acetonitrilo en 4,0 min, mantenido al 5% de H2O/95% de acetonitrilo de 4,0 min a 5,0 min. Flujo: 2 mL/min.; tiempo de retención = 2 minutos; Masa observada= 938,9628). ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,01 (s, 3H), 5,21 (s, 3H), 4,51-4,66 (m, 12H), 3,95 (dd, J = 9,4, 5,9 Hz, 6H), 3,89 (dd, J = 11,7, 4,7 Hz, 9H), 3,74-3,81 (m, 9H), 3,71 (dd, J = 9,8, 4,3 Hz, 3H), 3,52-3,68 (m, 42H), 3,13 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,17 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 1,99 (s, 9H), 1,53-1,66 (m, 4H), 1,45-1,52 (m, 2H), 1,36-1,44 (m, 2H), 1,27-1,35 (m, 4H), 1,23 (s, 12H), 0,73 (t, J = 7,6 Hz, 2H)

7-[(1,3-dihidroxipropan-2-il)amino]-7-oxoheptanoato de etilo **(I-ai-1)**



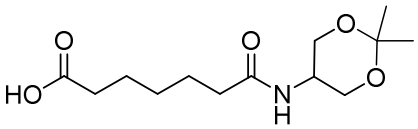
A una solución de 7-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-7-oxoheptanoato de etilo **(I-z-1)** (228,0 mg, 0,799 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,557 mL, 3,20 mmol) y se dejó agitar durante 10 minutos antes de la adición de 2-aminopropano-1,3-diol (72,8 mg, 0,799 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después de 72 horas, la reacción se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando como resultado el compuesto del título crudo (89,0 mg, ninguno, 43%). La capa acuosa se concentró a presión reducida. La capa acuosa concentrada cruda se diluyó con metanol (5 mL) y diclorometano (10 mL). La mezcla se decantó y se combinó con el compuesto crudo del título de la primera extracción. La solución se concentró a presión reducida. El material crudo combinado se purificó usando CombiFlash Rf (RediSep 12 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título (183,0 mg, 88%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+1 = 262]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,83-3,99 (m, 1H), 3,60 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 2,31 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,23 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,63 (quin, J = 7,5 Hz, 4H), 1,30-1,45 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

7-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)amino]-7-oxoheptanoato de etilo **(I-aj-1)**



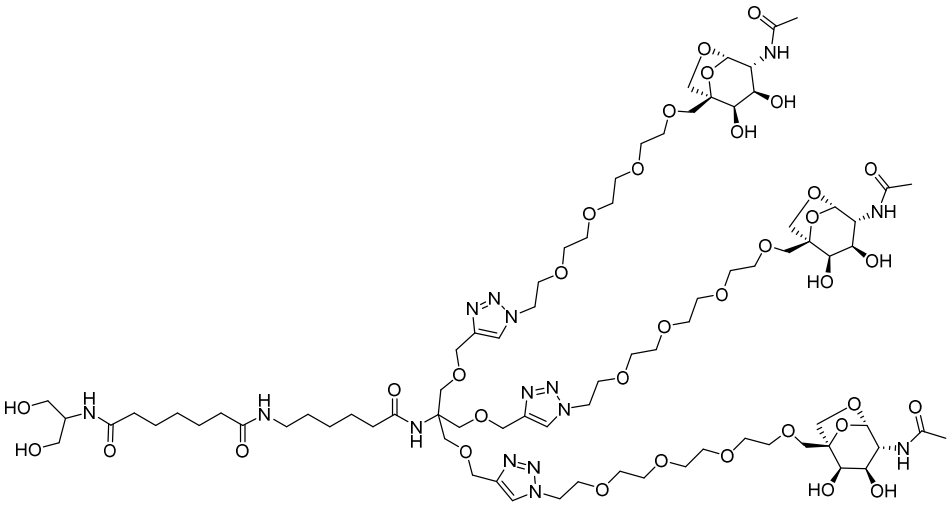
A una solución de 7-[(1,3-dihidroxipropan-2-il)amino]-7-oxoheptanoato de etilo **(I-ai-1)** (180,0 mg, 0,689 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se añadió 2,2-dimetoxipropano (0,53 mL, 4,13 mmol) seguido por ácido (1*S*)-(+)-10-canforsulfónico (64,0 mg, 0,276 mmol). La reacción se calentó hasta 70 °C durante 72 horas. Después de 72 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en agua (20 mL) y acetato de etilo (10 mL). Las capas se extrajeron y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó dos veces más con acetato de etilo (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando como resultado te el compuesto del título crudo (94,0 mg, ninguno, 45%).

Ácido 7-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)amino]-7-oxoheptanoico **(I-ak-1)**



A una solución de 7-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)amino]-7-oxoheptanoato de etilo **(I-aj-1)** (94,0 mg, 0,31 mmol) en etanol (5 mL) se añadió hidróxido de sodio acuoso 1,0 M (1,5 mL, 1,5 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. A la mañana siguiente, la reacción se concentró a presión reducida. El material crudo resultante se diluyó con ácido clorhídrico 1 N (3,0 mL) y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando como resultado te el compuesto del título crudo (29,4 mg, ninguno, 34%).

N-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}-N'-(1,3-dihidroxipropan-2-il)heptanodiamida **(57)**



A una solución de ácido 7-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)amino]-7-oxoheptanoico **(I-ak-1)** (18,8 mg, 0,0688 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,3 mL) y tetrahidrofurano (0,3 mL) se añadió 1-Hidroxibenzotriazol (10,3 mg, 0,0762 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodimiimida (14,9 mg, 0,0762 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a 6-amino-*N*-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)hexanamida **(I-ag-1)** (75,0 mg, 0,042 mmol) seguido por la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (0,0295 mL, 0,169 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de 16 horas, la reacción se concentró a presión reducida. El material crudo se disolvió en acético (4,0 mL), metanol (1 mL) y agua se calentó hasta 70 °C durante 24 horas. Después de 24 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida dando como resultado el compuesto del título crudo (175,0 mg, 220%). El compuesto del título crudo se purificó por cromatografía en fase inversa usando las siguientes condiciones dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (10,9 mg, 14%)

Condiciones de purificación:

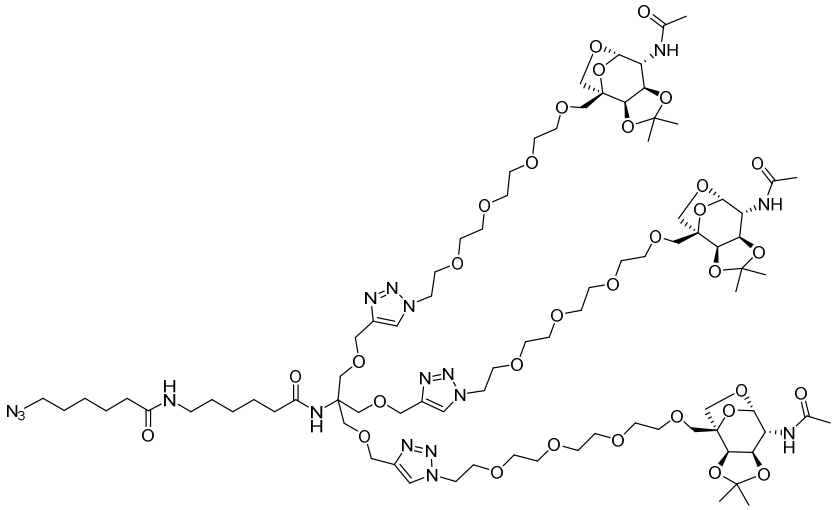
El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (1 mL) y se purificó por HPLC en fase inversa columna: Waters Sunfire C_18 19x100, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua

(v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); gradiente: 85,0% de H2O/15,0% de acetonitrilo lineal al 75% de H2O/25% de acetonitrilo en 8,5 min al 0% de H2O/100% de MeCN a 9,0 min, mantenido al 0% de H2O/100% de acetonitrilo de 9,0 a 10,0 min. Flujo: 25 mL/min.

Condiciones QC:

Columna: Waters Atlantis dC_18 4,6x50, 5u; fase móvil A: 0,05% de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de TFA en acetonitrilo (v/v); 95,0% de H2O/5,0% de acetonitrilo lineal al 5% de H2O/95% de acetonitrilo en 4,0 min, mantenido al 5% de H2O/95% de acetonitrilo de 4,0 min a 5,0 min. Flujo: 2 mL/min.; tiempo de retención = 1,53 minutos; masa observada = 934,548. Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+Na = 1889]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,00 (s, 3H), 5,21 (s, 3H), 4,52-4,62 (m, 12H), 3,95 (t, J = 9,4 Hz, 6H), 3,85-3,91 (m, 9H), 3,74-3,79 (m, 9H), 3,71 (dd, J = 10,0, 4,1 Hz, 3H), 3,55-3,67 (m, 47H), 3,12 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,22 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,17 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,98 (s, 9H), 1,58-1,69 (m, 4H), 1,51-1,57 (m, 2H), 1,48 (quin, J = 7,2 Hz, 2H), 1,26-1,40 (m, 4H)

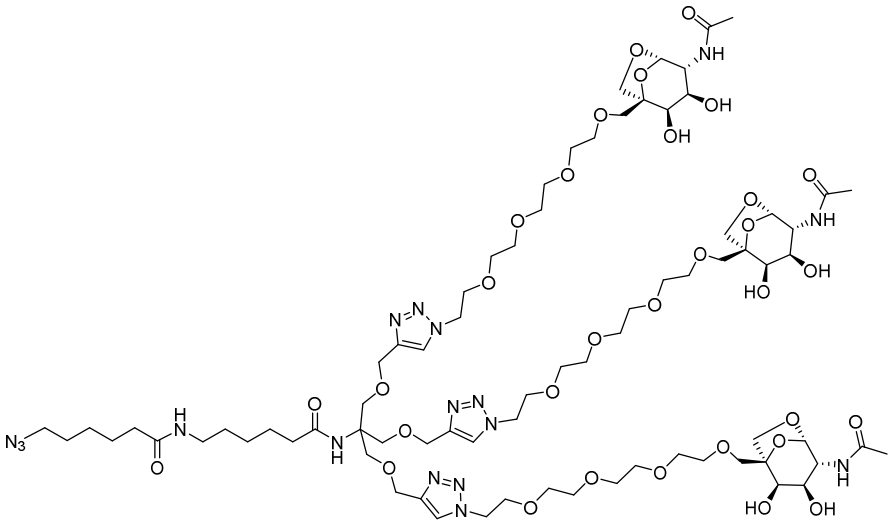
6-azido-*N*-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}hexanamida **(I-ag-5)**



A una solución de 6-amino-*N*-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-

13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)hexanamida **(I-ag-1)** (300 mg, 0,169 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,6 mL) y tetrahidrofurano (0,6 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,118 mL, 0,677 mmol) y 1-[(6-azidohexanoil)oxi]pirrolidin-2,5-diona (56,0 mg, 0,220 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de 24 horas, la reacción se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep de 24 g de gel de sílice Gold) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (269 mg, 83%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [1/2M+1= 956]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,98 (s, 3H), 5,22 (s, 3H), 4,50-4,65 (m, 12H), 4,29 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 4,16 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 3,87-3,95 (m, 12H), 3,83 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 3,73-3,79 (m, 12H), 3,55-3,71 (m, 36H), 3,26-3,30 (m, 2H), 3,14 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,18 (q, J = 7,6 Hz, 4H), 1,98 (s, 9H), 1,53-1,68 (m, 6H), 1,45-1,51 (m, 11H), 1,36-1,43 (m, 2H), 1,29-1,36 (m, 11H)

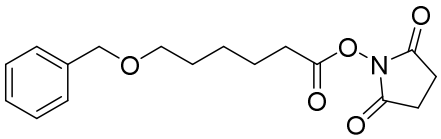
6-azido-*N*-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}hexanamida **(58)**

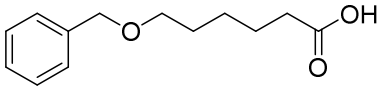


Una solución de 6-azido-*N*-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-

13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}hexanamida **(I-ag-5)** (25,0 mg, 0,013 mmol) en ácido acético (3 mL), metanol (0,75 mL) y agua (0,75 mL) se calentó hasta 70 ºC durante 24 horas. Después de 24 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (22,7 mg, 97%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+1 = 1791]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,99 (s, 3H), 5,21 (s, 3H), 4,51-4,66 (m, 12H), 3,92-4,01 (m, 6H), 3,89 (dd, J = 10,1, 4,7 Hz, 9H), 3,74-3,81 (m, 9H), 3,71 (dd, J = 10,0, 4,1 Hz, 3H), 3,52-3,68 (m, 42H), 3,25-3,30 (m, 2H), 3,08-3,19 (m, 2H), 2,13-2,23 (m, 4H), 1,99 (s, 9H), 1,54-1,69 (m, 6H), 1,49 (dt, J = 14,4, 7,2 Hz, 2H), 1,36-1,44 (m, 2H), 1,32 (dd, J = 14,8, 6,2 Hz, 2H)

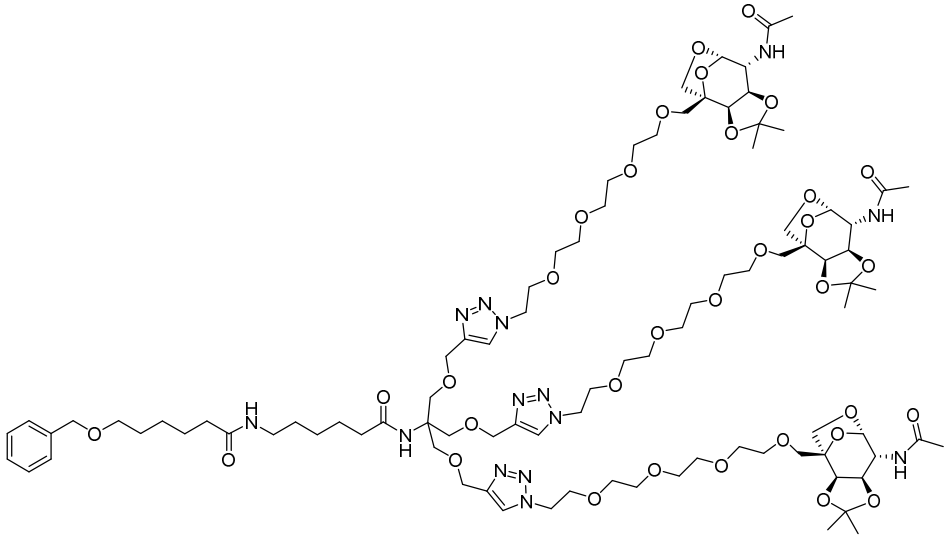
1-{[6-(benciloxi)hexanoil]oxi}pirrolidin-2,5-diona **(I-al-1)**



A una solución de ácido 6-(benciloxi)hexanoico  (ver Synlett, (**4**), 693-697; 2004, 1400,0 mg, 6,298 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) se añadió *N*-Hidroxisuccinimida (870 mg, 7,56 mmol) seguido por clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodimiimida (1480 mg, 7,56 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. A la mañana siguiente, la reacción se neutralizó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep 40 g Gold) y eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo/heptano dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (715 mg, 36%). Método C: corrida de 1,5 minutos LRMS [M+Na = 342]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,22-7,42 (m, 5H), 4,51 (s, 2H), 3,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,85 (s, 4H), 2,65 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,76 (quin, J = 7,5 Hz, 2H), 1,61-1,71 (m, 2H), 1,47-1,59 (m, 2H)

6-(benciloxi)-*N*-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-

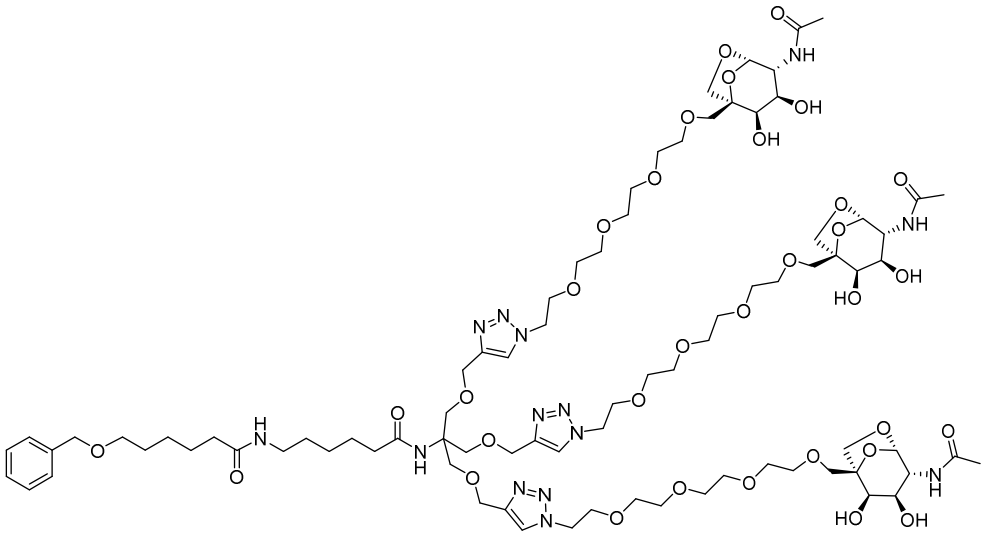
3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}hexanamida **(I-ag-6)**



A una solución de 6-amino-*N*-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)hexanamida **(I-ag-1)** (200 mg, 0,113 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,6 mL) y tetrahidrofurano (0,6 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,0786 mL, 0,451 mmol) y 1-{[6-(benciloxi)hexanoil]oxi}pirrolidin-2,5-diona **(I-al-1)** (46,9 mg, 0,147 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de 24 horas, la reacción se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep 12 g Gold de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título en forma de gum (203 mg, 91%). ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,98 (s, 3H), 7,19-7,38 (m, 5H), 5,23 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 4,52-4,64 (m, 12H), 4,48 (s, 2H), 4,29 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 4,15 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 3,86-3,96 (m, 12H), 3,83 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 3,72-3,80 (m, 12H), 3,54-3,70 (m, 36H), 3,49 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,08-3,15 (m, 2H), 2,12-2,26 (m, 4H), 1,98 (s, 9H), 1,51-1,68 (m, 6H), 1,48 (s, 11H), 1,37-1,44 (m, 2H), 1,33 (s, 11H)

6-(benciloxi)-*N*-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-

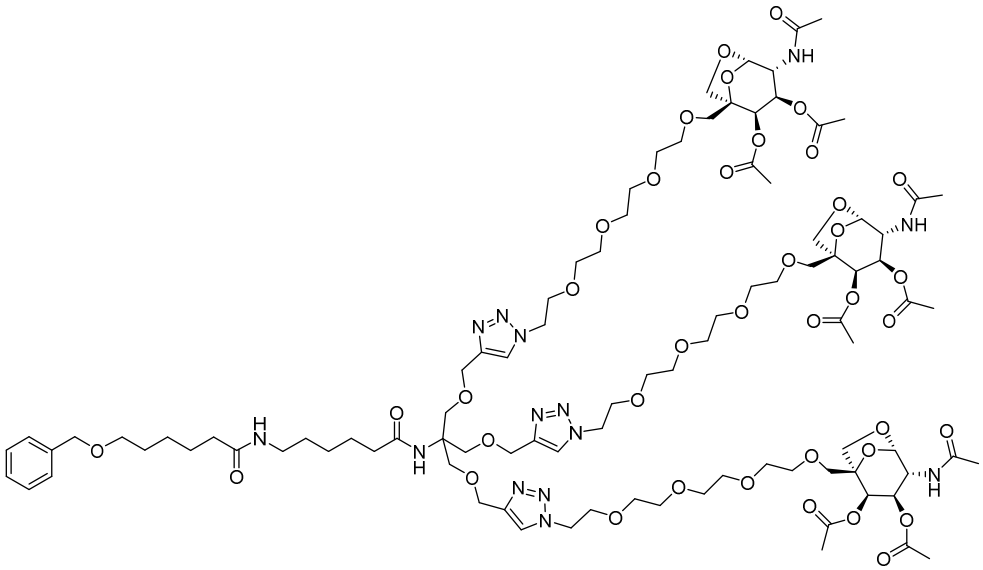
2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}hexanamida **(59)**



Una solución de 6-(benciloxi)-*N*-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}hexanamida **(I-ag-6)** (180,0 mg, 0,0911 mmol) en ácido acético (6,0 mL), metanol (1,5 mL) y agua (1,5 mL) se calentó hasta 70 ºC durante 24 horas. Después de 24 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno una segunda vez y se concentró a presión reducida dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (164,0 mg, 97,0%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [1/2M = 928]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,99 (s, 3H), 7,25-7,39 (m, 5H), 5,21 (s, 3H), 4,52-4,66 (m, 12H), 4,48 (s, 2H), 3,92-3,99 (m, 6H), 3,84-3,91 (m, 9H), 3,74-3,81 (m, 9H), 3,71 (dd, J = 9,8, 4,3 Hz, 3H), 3,54-3,67 (m, 42H), 3,49 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,08-3,17 (m, 2H), 2,13-2,22 (m, 4H), 1,99 (s, 9H), 1,51-1,68 (m, 6H), 1,48 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,39 (dt, J = 15,3, 7,8 Hz, 2H), 1,26-1,35 (m, 2H)

Acetato de (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2-(acetiloxi)-1-{13-[4-(4,4-bis{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-bis(acetiloxi)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}-6,13-dioxo-20-fenil-

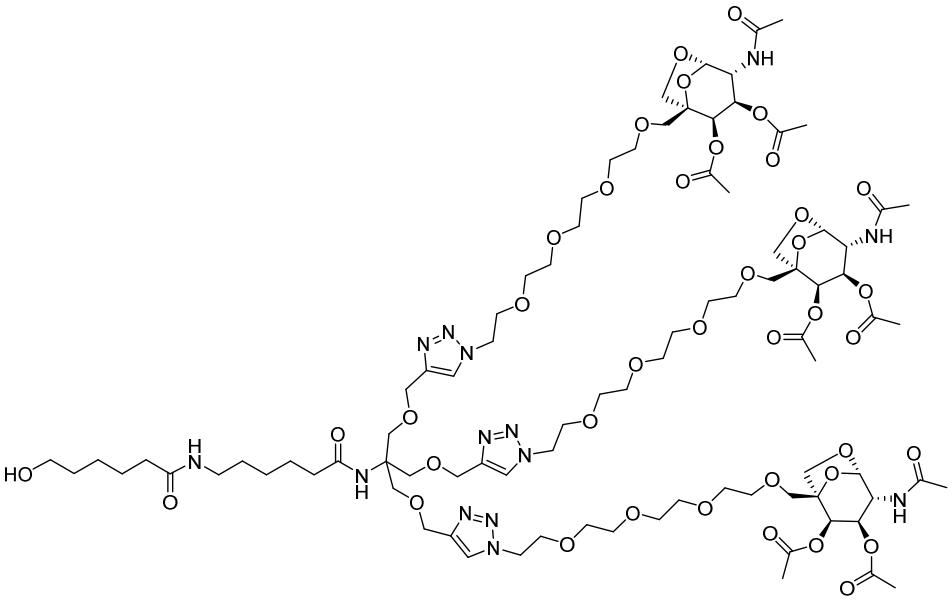
2,19-dioxa-5,12-diazaicos-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il}-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-3-ilo **(I-am-1)**



6-(benciloxi)-*N*-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}hexanamida **(59)** (130 mg, 0,07 mmol) se disolvió en (3 mL, 40 mmol) y a la que se añadió anhídrido acético (0,198 mL, 2,10 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó luego hasta 50 ºC durante la noche. A la mañana siguiente, la reacción se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep 12 g Gold de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (130,0 mg, 88%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [1/2M = 1054]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,98 (s, 3H), 7,16-7,39 (m, 5H), 5,44 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 5,32 (s, 3H), 5,10 (dd, J = 10,5, 4,3 Hz, 3H), 4,52-4,60 (m, 12H), 4,48 (s, 2H), 4,18 (d, J = 10,5 Hz, 3H), 3,99 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 3,89 (t, J = 5,1 Hz, 6H), 3,70-3,81 (m, 12H), 3,52-3,67 (m, 39H), 3,49 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,13 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,13-2,21 (m, 13H), 1,94 (d, J = 1,6 Hz, 18H), 1,51-1,68 (m, 6H), 1,45-1,50 (m, 2H), 1,37-1,43 (m, 2H), 1,28-1,35 (m, 2H)

N-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-

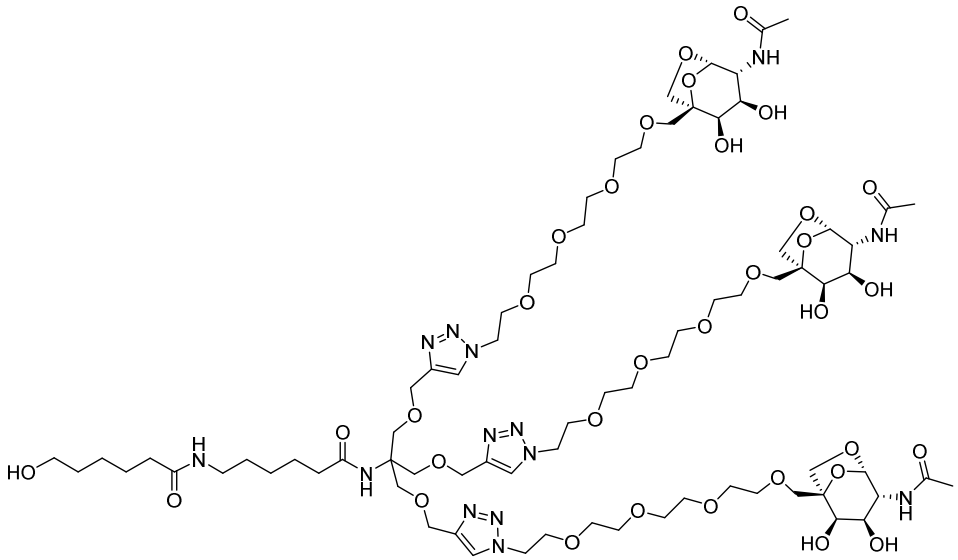
2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}-6-hidroxihexanamida **(I-an-1)**



Acetato de (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2-(acetiloxi)-1-{13-[4-(4,4-bis{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-bis(acetiloxi)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}-6,13-dioxo-20-fenil-2,19-dioxa-5,12-diazaicos-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il}-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-3-ilo **(I-am-1)** (110 mg, 0,0522 mmol) se disolvió en metanol (10,0 mL) y la solución se pasó luego a través de cubo H usando a paladio sobre carbón al 10% (cartucho pequeño) usando los siguientes parámetros (Temperatura - 60 ºC, tasa de flujo - 1,0 mL/min., presión - H2 total (1 bar)). La solución se recolectó y se concentró a presión reducida dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (91,6 mg, 87%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [1/2M = 1009]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,98 (s, 3H), 5,44 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 5,32 (s, 3H), 5,10 (dd, J = 10,5, 4,3 Hz, 3H), 4,50-4,64 (m, 12H), 4,18 (d, J = 10,5 Hz, 3H), 3,99 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 3,90 (t, J = 4,9 Hz, 6H), 3,71-3,82 (m, 9H), 3,44-3,66 (m, 44H), 3,08-3,19 (m, 2H), 2,16-2,22 (m, 4H), 2,15 (s, 9H), 1,94 (d, J = 1,2 Hz, 18H), 1,44-1,68 (m, 8H), 1,27-1,42 (m, 4H)

Acetato de (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-1-{13-[4-({3-[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-bis(acetiloxi)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-bis(acetiloxi)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-

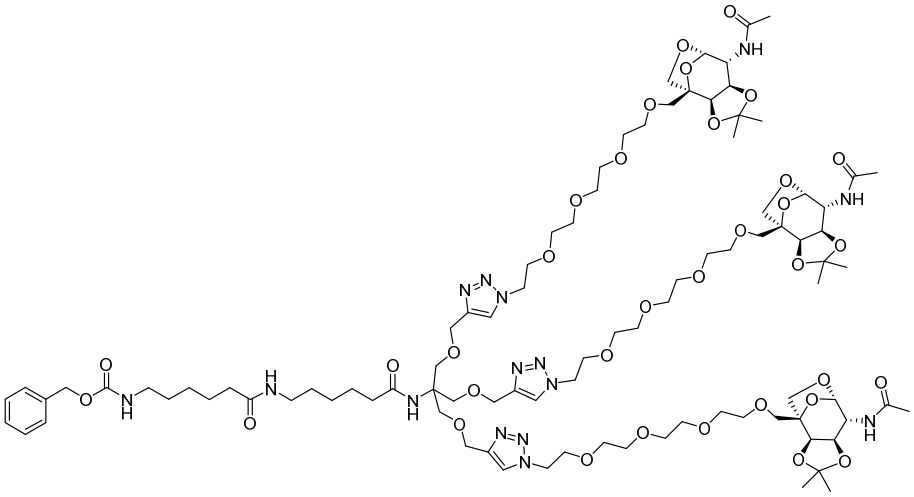
triazol-4-il)metoxi]metil}-2-({6[(6hidroxihexanoil)amino]hexanoil}amino)propoxi}metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il}-3-(acetiloxi)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-2-ilo **(60)**

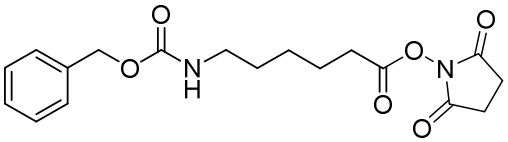


6-(benciloxi)-*N*-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}hexanamida **(I-an-1)** (31,0 mg, 0,017 mmol) se disolvió en metanol (5 mL) y la solución se pasó luego a través de cubo H usando a paladio sobre carbón al 10% (cartucho pequeño) usando los siguientes parámetros (Temperatura - 60 ºC, tasa de flujo - 1,0 mL/min., presión - H_2 total (1 bar)). La solución se recolectó y se concentró a presión reducida dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (7,9 mg, 27%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+1 = 1766]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,99 (s, 3H), 5,21 (s, 3H), 4,49-4,63 (m, 12H), 3,92-4,00 (m, 6H), 3,89 (dd, J = 10,3, 4,5 Hz, 9H), 3,74-3,79 (m, 9H), 3,71 (dd, J = 9,8, 4,3 Hz, 3H), 3,53-3,67 (m, 44H), 3,02-3,16 (m, 2H), 2,18 (td, J = 7,3, 3,3 Hz, 4H), 1,99 (s, 9H), 1,44-1,72 (m, 8H), 1,25-1,42 (m, 4H)

[6-({6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}amino)-6-oxohexil]carbamato de

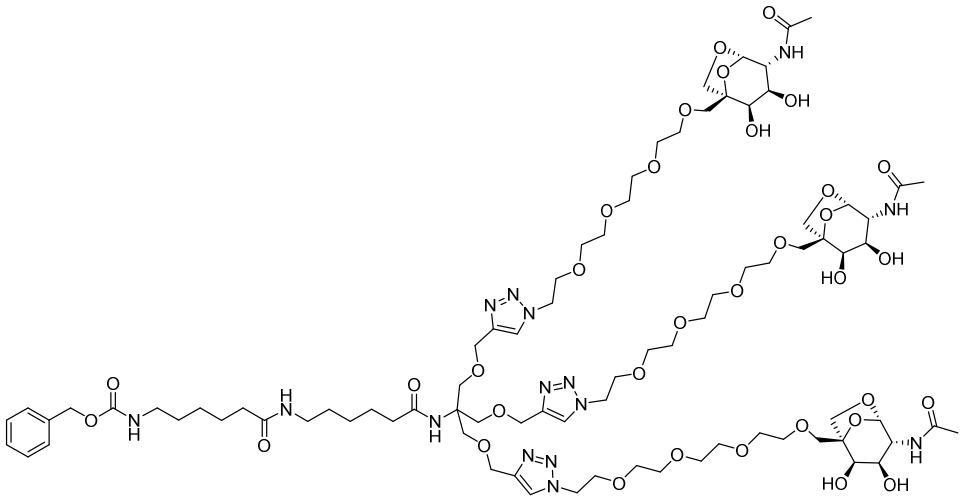
bencilo **(I-ag-7)**



A una solución de 6-amino-*N*-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)hexanamida **(I-ag-1)** (222 mg, 0,125 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL) y tetrahidrofurano (1,0 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,0873 mL, 0,501 mmol) y {6-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-6-oxohexil}carbamato de bencilo  (ver Journal of Heterocyclic Chemistry, **23**(3), 901-3; 1986, 68,1 mg, 0,188 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de 24 horas, la reacción se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep 12 g Gold de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (250 mg, 99%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [1/2M+1 = 1010]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,98 (s, 3H), 7,22-7,40 (m, 5H), 5,22 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 5,06 (s, 2H), 4,51-4,61 (m, 12H), 4,29 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 4,16 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 3,86-3,96 (m, 12H), 3,83 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 3,73-3,79 (m, 12H), 3,53-3,70 (m, 36H), 3,04-3,19 (m, 4H), 2,17 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,98 (s, 9H), 1,58 (td, J = 14,5, 7,6 Hz, 4H), 1,48 (s, 13H), 1,33 (s, 13H)

[6-({6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-

dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}amino)-6-oxohexil]carbamato de bencilo **(61)**

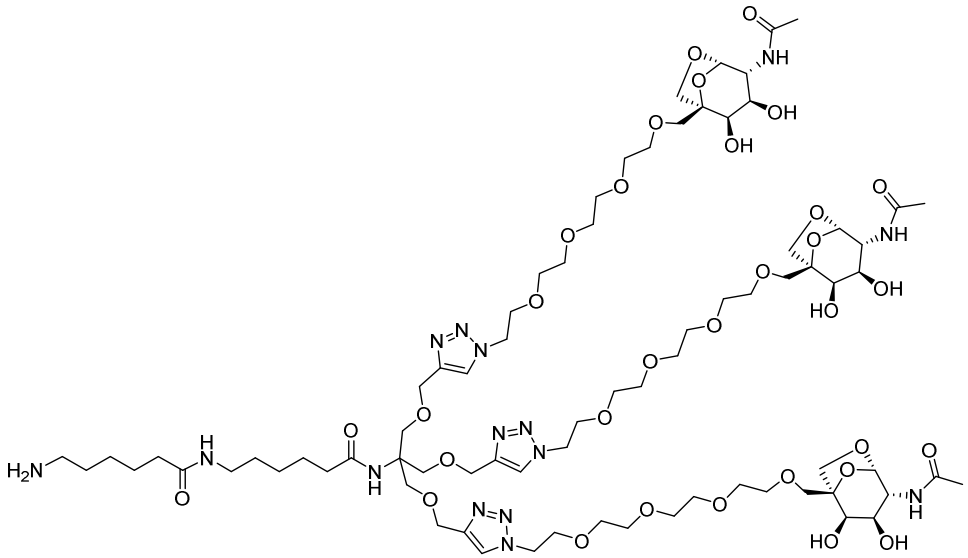


Una solución de [6-({6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-(acetilamino)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}amino)-6-oxohexil]carbamato de bencilo **(I-ag-7)** (250,0 mg, 0,124 mmol) en ácido acético (8 mL), metanol (2 mL) y agua (2 mL) se calentó hasta 70 ºC durante 36 horas. Después de 36 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con tolueno una segunda vez y se concentró a presión reducida dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (225 mg, 96%). Método C: corrida de 3 minutos.

LRMS [1/2M+1= 950]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,98 (s, 3H), 7,22-7,41 (m, 5H), 5,21 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 4,57 (t, J = 5,0 Hz, 6H), 4,55 (s, 6H), 3,92-4,00 (m, 6H), 3,83-3,91 (m, 9H), 3,73-3,78 (m, 9H), 3,68-3,72 (m, J = 10,0, 4,1 Hz, 3H), 3,52-3,68 (m, 42H), 3,05-3,17 (m, 4H), 2,16 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,98 (s, 9H), 1,57-1,65 (m, 2H), 1,53-1,57 (m, 2H), 1,43-1,52 (m, 4H), 1,24-1,39 (m, 4H)

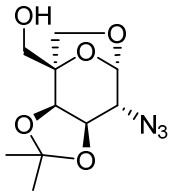
Acetato de 6-amino-*N*-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-

4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}hexanamida **(62)**



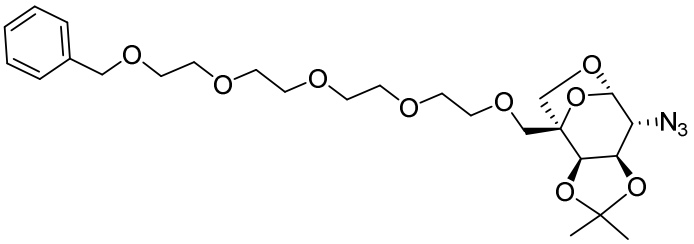
[6-({6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}amino)-6-oxohexil]carbamato de bencilo **(61)** (200 mg, 0,105 mmol) se disolvió en metanol (20 mL) y ácido acético (0,024 mL, 0,421 mmol) y la solución se pasó luego a través de cubo H usando paladio sobre carbón al 10% (cartucho pequeño) usando los siguientes parámetros (Temperatura - 50 ºC, tasa de flujo - 1,0 mL/min., presión - H_2 total (1 bar)). La solución se recolectó y se concentró a presión reducida dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (148 mg, 77%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+ 45 (ácido fórmico) = 1809]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,02 (s, 3H), 5,23 (s, 3H), 4,59-4,63 (m, 6H), 4,58 (s, 6H), 3,97 (dd, J = 9,6, 5,3 Hz, 6H), 3,91 (dd, J = 11,3, 4,7 Hz, 9H), 3,76-3,82 (m, 9H), 3,73 (dd, J = 10,1, 4,3 Hz, 3H), 3,56-3,70 (m, 42H), 3,16 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,16-2,29 (m, 4H), 2,01 (s, 9H), 1,92 (s, 3H), 1,62-1,74 (m, 4H), 1,54-1,61 (m, 2H), 1,46-1,53 (m, 2H), 1,39-1,45 (m, 2H), 1,29-1,38 (m, 2H)

[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-azido-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]metanol **(I-d-1)**



A una solución de (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-azido-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octano-2,3-diol **(1)** (2,52 g, 11,61 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (21 mL) se añadió 2 2-dimetoxipropano (9,0 mL, 69,6 mmol) seguido por ácido (1*S*)-(+)-10-canforsulfónico (1,08 g, 4,65 mmol). La reacción se calentó hasta 70 ºC durante 24 horas. Después de 24 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente antes de la adición de metanol (5 mL) se añadió seguido por la adición de trietilamina (0,22 mL, 1,55 mmol) y la solución se agitó durante 10 minutos antes de concentrar a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep de 80 g Gold de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado compuesto del título impuro. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep de 40 g Gold de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo/heptano dando como resultado el compuesto del título (2419 mg, 81%). ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,42 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,34-4,43 (m, 2H), 3,88-3,98 (m, 3H), 3,81-3,87 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 6,2, 1,6 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,42 (s, 3H)

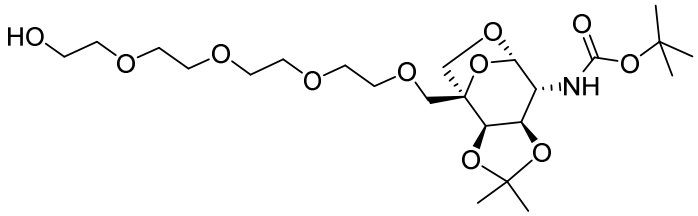
(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-azido-4,4-dimetil-1-(15-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxapentadec-1-il)-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undecano **(I-d-2)**



A una solución de [(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-azido-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il]metanol **(I-d-1)** (490 mg, 1,90 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió hidruro de sodio 60% de dispersión en aceite mineral (127 mg, 3,2 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar bajo nitrógeno durante 30 minutos antes de la adición de 13-yodo-1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecano (1130 mg, 2,86 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL). La reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. A la mañana siguiente (18

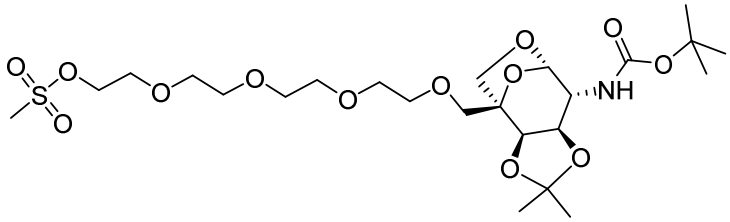
horas), la reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (ISCO RediSep Gold de 40 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo/heptano dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (336,0 mg, 34%). Método C: corrida de 1,5 minutos LRMS [M+Na = 546]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,17-7,47 (m, 5H), 5,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,32-4,37 (m, 1H), 4,25-4,32 (m, 1H), 3,92 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,73-3,80 (m, 2H), 3,55-3,71 (m, 17H), 1,49 (s, 3H), 1,36 (s, 3H)

[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-1-(13-hidroxi-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]carbamato de ter-butilo **(I-ao-1)**



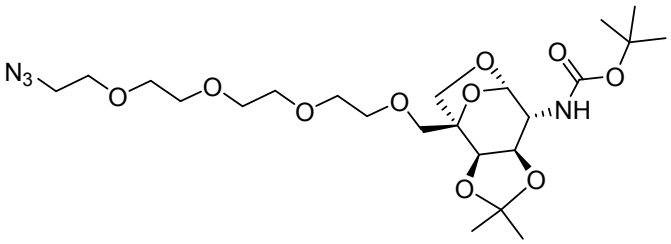
El material de partida (1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-azido-4,4-dimetil-1-(15-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxapentadec-1-il)-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undecano **(I-d-2)** (310,0 mg, 0,592 mmol) se disolvió en metanol (6 mL) seguido por la adición de di-ter-butil-dicarbonato (162 mg, 0,74 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (50% húmedo p/p., 100,0 mg, 0,940 mmol) en un reactor de 50 mL. El reactor se selló y la reacción se purgó tres veces con nitrógeno (50 psi) y luego se purgó dos veces con hidrógeno (50 psi) y se llenó hasta 50 psi con hidrógeno y se agitó durante la noche. A la mañana siguiente (24 horas), la reacción se filtró a través de un tapón de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (RediSep 12 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (304 mg, 100%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+Na = 530]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,22 (s, 1H), 4,28 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,80-3,85 (m, 1H), 3,76 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,60-3,71 (m, 15H), 3,53-3,59 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,34 (s, 3H)

Metansulfonato de 1-{(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-[(ter-butoxicarbonil)amino]-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il}-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilo **(I-ap-1)**



A una solución de [(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-1-(13-hidroxi-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]carbamato de ter-butilo **(I-ao-1)** (300,0 mg, 0,591 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió trietilamina (0,332 mL, 2,36 mmol) y se enfrió hasta 0 ºC usando un baño de hielo seguido por la adición de cloruro de metansulfonilo (0,055 mL, 0,71 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de 20 horas, la reacción se neutralizó con agua y se extrajo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo un tiempo adicional con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando como resultado el compuesto del título en forma de un aceite (339 mg, 98%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+Na = 608]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,22 (s, 1H), 4,33-4,43 (m, 2H), 4,28 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,80-3,86 (m, 1H), 3,72-3,79 (m, 4H), 3,61-3,70 (m, 12H), 3,58 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,34 (s, 3H)

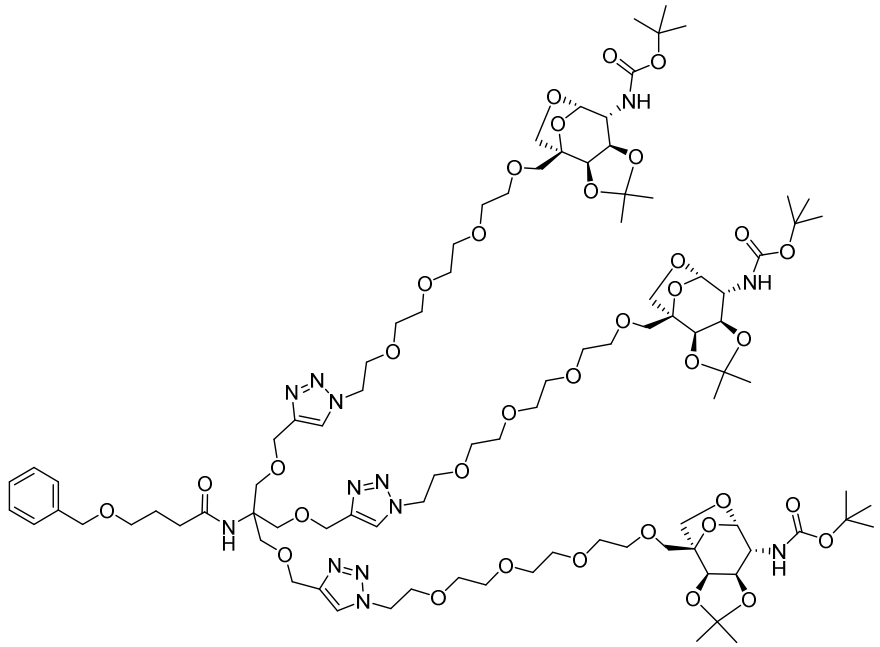
[(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-1-(13-azido-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]carbamato de ter-butilo **(I-aq-1)**



A una solución de metansulfonato de 1-{(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-[(ter-butoxicarbonil)amino]-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il}-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilo **(I-ap-1)** (339 mg, 0,579 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL) se añadió azida sódica (67,7 mg, 1,04 mmol) y la reacción

se calentó hasta 100 ºC durante la noche en un vial de microondas sellado de 5 mL. Después de 18 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando como resultado El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep de 12 g Gold de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (246 mg, 80%). ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 5,24 (s, 1H), 4,30 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,82-3,88 (m, 1H), 3,75-3,80 (m, 2H), 3,53-3,74 (m, 15H), 3,39 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,36 (s, 3H)

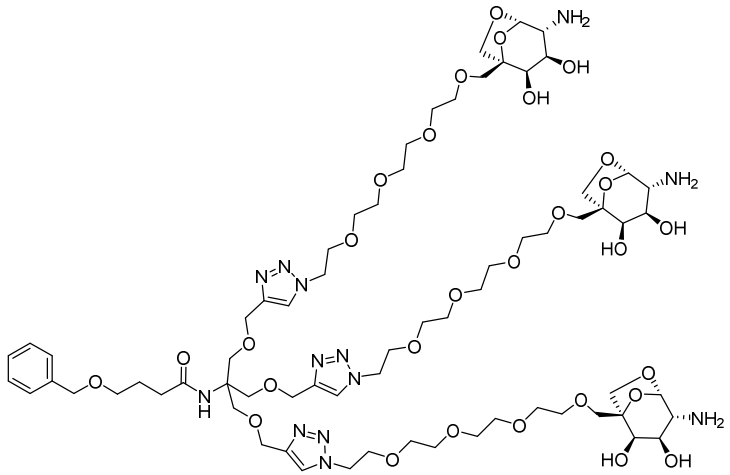
{(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-1-[13-(4-{[2-{[4-(benciloxi)butanoil]amino}-3-{[1-(1-{(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-[(ter-butoxicarbonil)amino]-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il}-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metoxi}-2-({[1-(1-{(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-[(ter-butoxicarbonil)amino]-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il}-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metoxi}metil)propoxi]metil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il]-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il}carbamato de ter-butilo **(I-ar-1)**



Un vial de 20 mL equipado con barra de agitación se cargó con 4-(benciloxi)-*N*-

{1,3-bis(prop-2-in-1-iloxi)-2-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]propan-2-il}butanamida **(I-v-1)** (45,0 mg, 0,11 mmol) y a la que se añadió [(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-1-(13-azido-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il]carbamato de ter-butilo **(I-aq-1)** (192 mg, 0,361 mmol) en t-butanol (3 mL) y agua (1,5 mL, agua desionizada). La reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos antes de la adición de ascorbato de sodio (66,3 mg, 0,328 mmol) y la adición gota a gota de una solución de sulfato de cobre (II) (5,24 mg, 0,0328 mmol) en agua (500 uL, agua desionizada). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de 20 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la reacción se neutralizó por adición de la mezcla de reacción a un cloruro de amonio saturado (30 mL) e hidróxido de amonio conc. (2 mL) y se extrajo tres veces con diclorometano (15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep de 12 g Gold de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (165 mg, ninguno, 75%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [1/2M+1 = 1005]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,97 (s, 3H), 7,17-7,43 (m, 5H), 5,21 (s, 3H), 4,52-4,60 (m, 12H), 4,45 (s, 2H), 4,25 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 4,10 (t, J = 6,2 Hz, 3H), 3,85-3,93 (m, 9H), 3,71-3,82 (m, 15H), 3,63-3,69 (m, 6H), 3,53-3,62 (m, 33H), 3,48 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,27 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,74-1,96 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,45 (s, 27H), 1,32 (s, 9H)

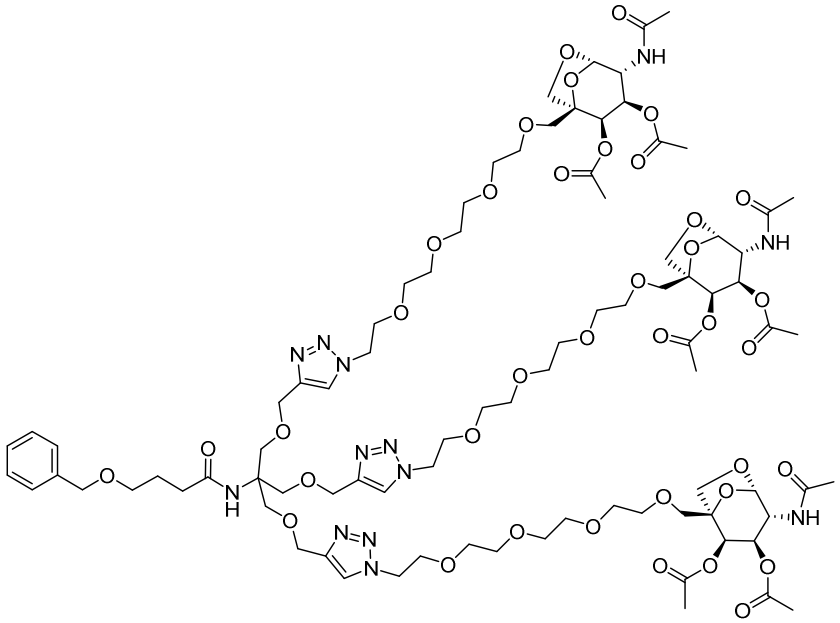
4-(benciloxi)-*N*-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-amino-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-amino-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)butanamida **(63)**



Una solución de {(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-1-[13-(4-{[2-{[4-(benciloxi)butanoil]amino}-3-{[1-(1-{(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-[(ter-butoxicarbonil)amino]-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il}-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metoxi}-2-({[1-(1-{(1*S*,2*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-7-[(ter-butoxicarbonil)amino]-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-1-il}-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metoxi}metil)propoxi]metil}-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il]-4,4-dimetil-3,5,9,11-tetraoxatriciclo[6,2,1,0~2,6~]undec-7-il}carbamato de ter-butilo **(I-ar-1)** (150,0 mg, 0,0747 mmol) en ácido acético (5 mL), metanol (1,5 mL) y agua (1,5 mL) se calentó hasta 70 °C durante 18 horas. Después de 18 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con diclorometano (10 mL) y metanol (4 mL) al que se añadió 4,0 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (2,0 mL, 8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 18 horas, la reacción se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con acetato de etilo (1 mL) y al que se añadió heptano (10 mL) y se concentró a presión reducida. El material se colocó luego a alto vacío durante 18 horas dando como resultado el compuesto del título (139,0 mg, 103%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [1/2M+1 = 795]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,09 (s, 3H), 7,27-7,39 (m, 5H), 5,48 (s, 3H), 4,57-4,66 (m, 12H), 4,47 (s, 2H), 3,98 (d, J = 9,8 Hz, 3H), 3,90-3,95 (m, 9H), 3,82-3,89 (m, 6H), 3,79 (s, 6H), 3,76 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 3,71 (d, J = 9,8 Hz, 3H), 3,57-3,69 (m, 36H), 3,50 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,21 (d, J = 9,4 Hz, 3H), 2,29 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,85 (quin, J = 6,8 Hz, 2H)

Acetato de (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-1-(13-{4-[(3-[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-bis(acetiloxi)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-

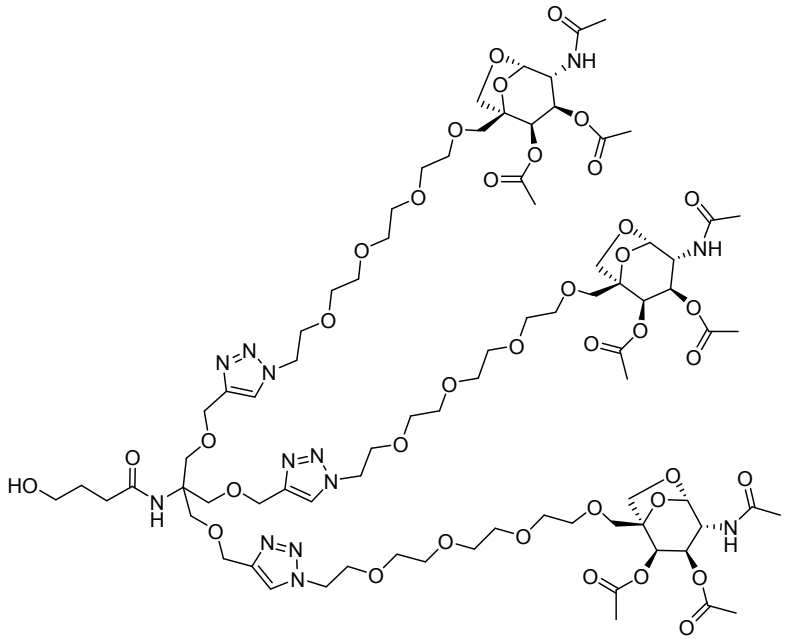
13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-bis(acetiloxi)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}-2-{[4-(benciloxi)butanoil]amino}propoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-3-(acetiloxi)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-2-ilo **(I-as-1)**



4-(benciloxi)-N-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-amino-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-amino-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)butanamida **(63)** (80 mg, 0,044 mmol) se disolvió en piridina (anhidra) (1,5 mL, 19 mmol) y a la que se añadió anhídrido acético (0,125 mL, 1,33 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó luego hasta 50 ºC durante la noche. A la mañana siguiente, la reacción se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep 12 g Gold de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título crudo. El compuesto del título crudo se purificó usando CombiFlash Rf (columna RediSep 4 g Gold de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (54,0 mg, 62%). Método C: corrida de 1,5 minutos LRMS [1/2M+1 = 984]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,97 (s, 3H), 7,19-7,42 (m, 5H), 5,44 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 5,31 (s, 3H), 5,10 (dd, J = 10,3, 4,1 Hz, 3H), 4,51-4,64 (m, 12H), 4,45 (s, 2H), 4,18 (d, J = 10,1 Hz, 3H), 3,99 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 3,88 (t, J = 4,9 Hz, 6H), 3,68-3,82 (m, 12H), 3,52-3,64 (m, 39H), 3,48 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,26 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,15 (s, 9H), 1,94

(d, J = 1,2 Hz, 18H), 1,84 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

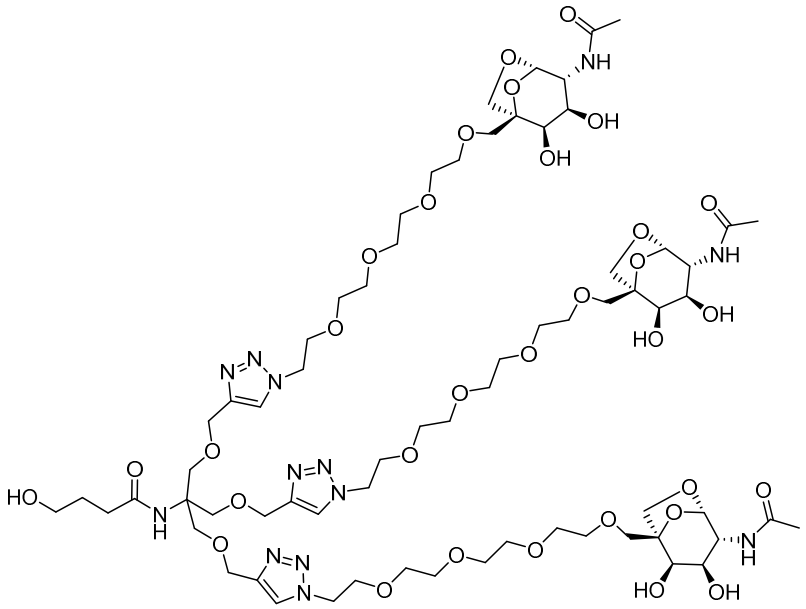
Acetato de (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-1-{13-[4-({3-[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-bis(acetiloxi)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-bis(acetiloxi)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}-2-[(4-hidroxibutanoil)amino]propoxi}metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il}-3-(acetiloxi)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-2-ilo **(I-at-1)**



Acetato de (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-1-(13-{4-[(3-[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-bis(acetiloxi)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-bis(acetiloxi)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}-2-{[4-(benciloxi)butanoil]amino}propoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-3-(acetiloxi)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-2-ilo **(I-as-1)** (54,0 mg, 0,027 mmol) se disolvió en metanol (10,0 mL) y la solución se pasó luego a través de cubo H usando paladio sobre carbón al 10% (cartucho pequeño) usando los siguientes parámetros (Temperatura - 60 ºC, tasa de flujo - 1,0 mL/min., presión - H_2 total (1 atm)). La solución se recolectó y se concentró a presión reducida dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (51,0 mg, 99%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+Na = 1899]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,98 (s, 3H), 5,44 (d, J = 4,3

Hz, 3H), 5,32 (s, 3H), 5,10 (dd, J = 10,5, 3,9 Hz, 3H), 4,41-4,66 (m, 12H), 4,18 (d, J = 10,5 Hz, 3H), 3,99 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 3,90 (t, J = 5,1 Hz, 6H), 3,68-3,83 (m, 12H), 3,51-3,67 (m, 41H), 2,24 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,15 (s, 9H), 1,94 (s, 18H), 1,69-1,83 (m, 2H)

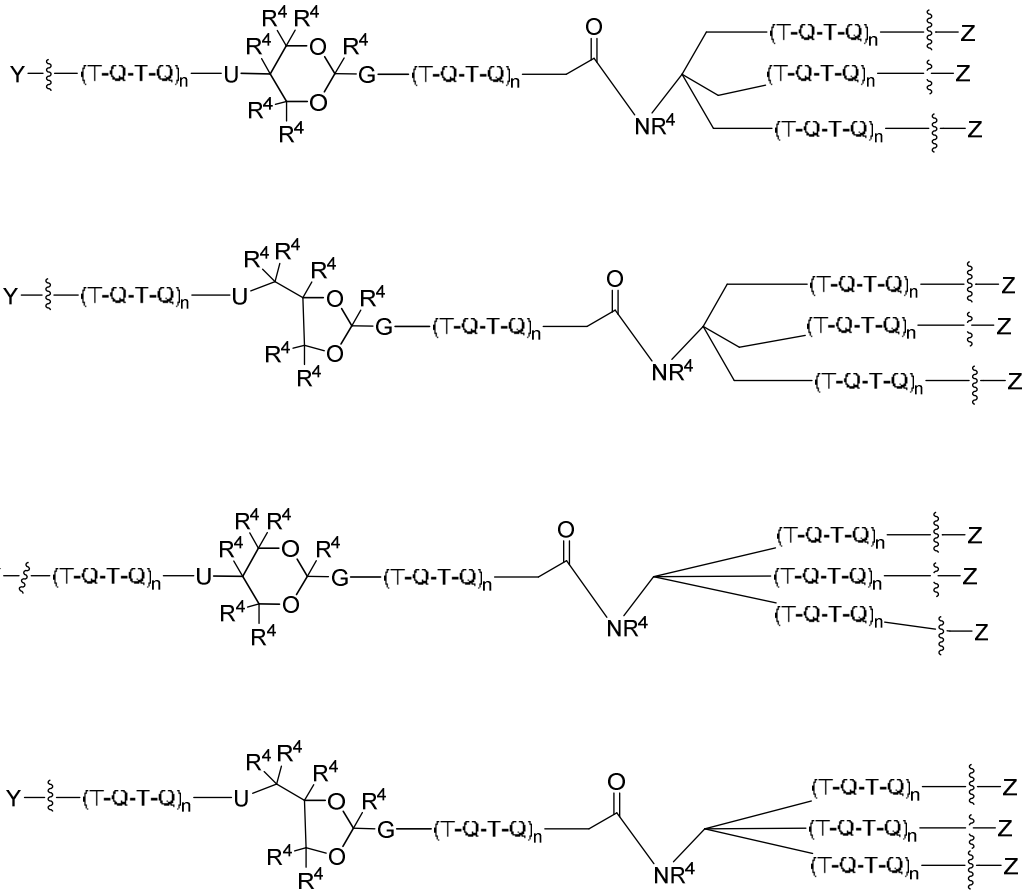
N-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)-4-hidroxibutanamida **(64)**



A una solución de acetato de (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-1-{13-[4-({3-[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-bis(acetiloxi)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-bis(acetiloxi)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}-2-[(4-hidroxibutanoil)amino]propoxi}metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il}-3-(acetiloxi)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-2-ilo **(I-at-1)** (8,5 mg, 0,0045 mmol) en metanol (1 mL) se añadió 0,5 M de metóxido de sodio en metanol (0,154 mL mg, 0,0770 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de 3 horas, la reacción se neutralizó por adición de resina de intercambio iónico Amberlist 15 enjuagada con metanol tres veces (CAS# = 39389-20-3, RS-106008) hasta un pH = 5. La mezcla de reacción se filtró y la resina se enjuagó dos veces con metanol. El

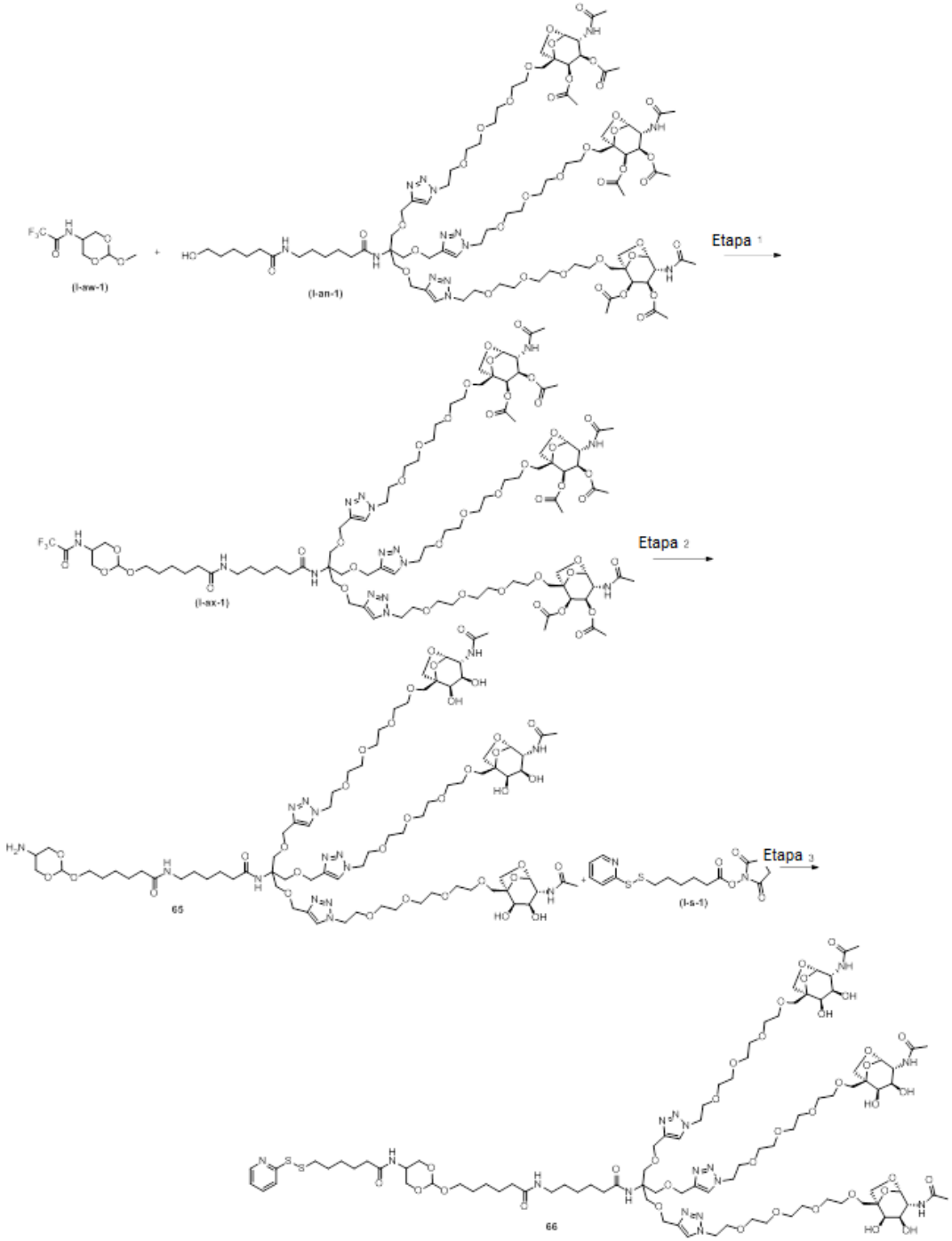
filtrado se concentró a presión reducida dando como resultado el compuesto del título en forma de una goma (1,5 mg, 20%). Método C: corrida de 3 minutos LRMS [M+45 (ácido fórmico) = 1668]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,00 (s, 3H), 5,21 (s, 3H), 4,53-4,65 (m, 12H), 3,92-4,00 (m, 6H), 3,89 (dd, J = 11,1, 4,9 Hz, 9H), 3,74-3,79 (m, 9H), 3,71 (dd, J = 9,8, 4,3 Hz, 3H), 3,52-3,69 (m, 44H), 2,24 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,99 (s, 9H), 1,76 (quin, J = 6,9 Hz, 2H)

El ligador de ortoéster ejemplificado por el compuesto **(66)** en el Esquema 4 y descrito genéricamente en el Esquema 3 podría ser sintetizado por un experto en el arte utilizando **(I-aw-1)** (ver H. Bruyère et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., **20,** 2200- 2203, (2010)) y un alcohol apropiado como **(I-an-1),** el ácido apropiado tal como p-toluensulfonato de piridinio en un solvente apropiado como tolueno en condiciones de reflujo para producir **(I-ax-1)**. La desprotección de **(I-ax-1)** se podría realizar en condiciones básicas por un experto en el arte (como carbonato de potasio catalítico en metanol) que podría dar como resultado el compuesto **(65)** de la presente invención. Una mayor funcionalización de **(65)** se podría realizar para producir compuestos adicionales reivindicados en la presente invención. Así, el tratamiento de (**65**) con un ácido apropiado y agente de acoplamiento (conocidos por los expertos en el arte) o un éster activado (como hidroxisuccinamida) como **(I-s-1)** en un solvente apropiado como *N,N*-dimetilformamida usando una base apropiada como *N,N*-diisopropiletilamina podría producir el compuesto **(66)**.



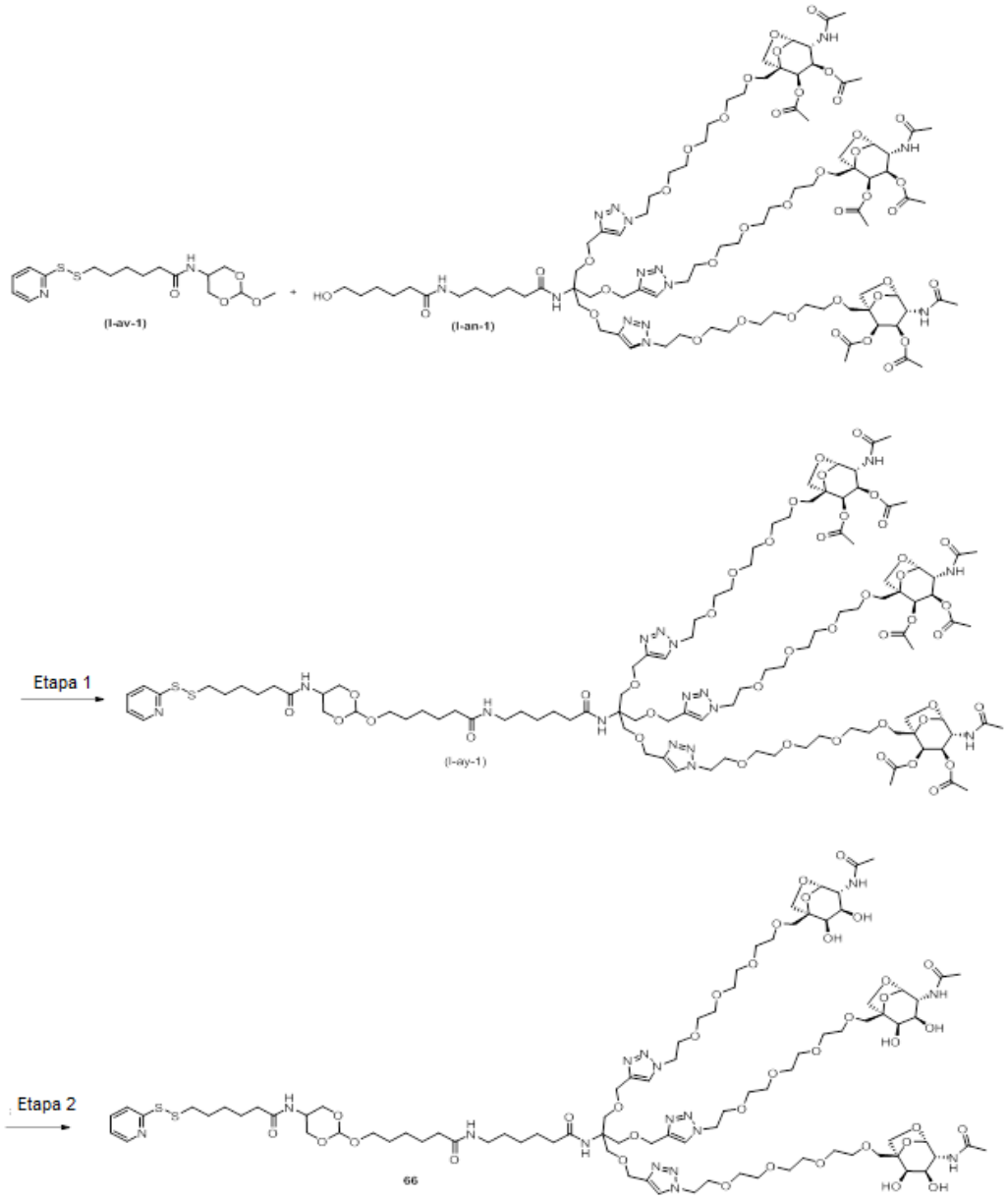
G = O, NR^4, S
U = O, NR^4, S, CH_2

Esquema 3.



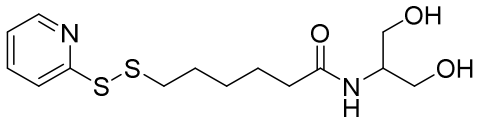
Esquema 4.

De un modo similar, como se muestra en el Esquema 5**,** el compuesto **(66)** también podría ser sintetizado por un experto en el arte utilizando **(I-av-1) y** un alcohol apropiado como **(I-an-1)** usando condiciones de reacción descritas previamente para el Esquema 4.



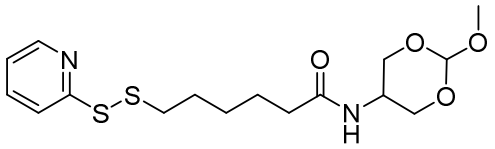
Esquema 5.

N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-6-(piridin-2-ildisulfanil)hexanamida **(I-au-1)**



A una solución de 1-{[6-(piridin-2-ildisulfanil)hexanoil]oxi}pirrolidin-2,5-diona **(I-s-1)** (518 mg, 2,01 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (7 mL) se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodimiimida (463 mg, 2,42 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (326 mg, 2,42 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadió 2-aminopropano-1,3-diol (183 mg, 2,01 mmol) seguido por *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,04 mmol). La reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó usando CombiFlash Rf (RediSep 24 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol/diclorometano dando como resultado el compuesto del título (368 mg, 55%). Método C: corrida de 1,5 minutos LRMS [M+45 (ácido fórmico) = 375]. ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,38 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,84-7,89 (m, 1H), 7,77-7,83 (m, 1H), 7,21 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,92 (quin, J = 5,5 Hz, 1H), 3,51-3,70 (m, 4H), 2,82 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,21 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,71 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,60 (quin, J = 7,5 Hz, 2H), 1,37-1,51 (m, 2H)

N-(2-metoxi-1,3-dioxan-5-il)-6-(piridin-2-ildisulfanil)hexanamida **(I-av-1)**



A una mezcla de *N*-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-6-(piridin-2-ildisulfanil)hexanamida **(I-au-1)** (280 mg, 0,847 mmol) en diclorometano (0,605 mL) y trimetilortoformato (0,5 mL, 5 mmol) se añadió monohidrato de ácido p-toluensulfónico (1,78 mg, 0,00847 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de 3 horas, la TLC mostró el consumo casi completo del material de partida. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (3 x 1 mL), salmuera (1 mL), se secó sobre carbonato de potasio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida dando como resultado el compuesto del título crudo (263,0 mg,=83,3%). Método C: corrida de 3 minutos (modo básico: columna: base: Waters Acquity UPLC BEH, 2,1mmx50mm, C_18, 1,8 µm; fase móvil: A: 0,1% amoníaco en agua (v/v); B: 0,1% amoníaco en acetonitrilo (v/v)) LRMS [M+45 = 417]. Mezcla 1:1 de isómeros cis/trans:

Isómero 1: ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,41 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,86-7,92 (m, 1H), 7,80-

7,86 (m, 1H), 7,20-7,27 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,29 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,92-3,96 (m, 1H), 3,83 (br. s., 1H), 3,63 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 11,5, 3,7 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,85 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,21-2,30 (m, 2H), 1,68-1,80 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 2H), 1,39-1,53 (m, 2H)

Isómero 2: ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,41 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,86-7,92 (m, 1H), 7,80-7,86 (m, 1H), 7,20-7,27 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,26 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,92-3,96 (m, 2H), 3,86-3,91 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 11,5, 3,7 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,85 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,21-2,30 (m, 2H), 1,68-1,80 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 2H), 1,39-1,53 (m, 2H)

DATOS FARMACOLÓGICOS

La práctica de la invención para el tratamiento de enfermedades moduladas por direccionamiento al receptor de asialoglicoproteína (ASGPR) usando los compuestos de la invención puede ser demostrada por la actividad en uno o más de los ensayos funcionales descriptos en la presente más abajo. La fuente de suministro se muestra entre paréntesis.

Mediciones de resonancia de plasmón superficial

Preparación de ASGPR biotinilada:

La ASGPr H1 de tipo salvaje fue expresada como un cuerpo de inclusión insoluble (IB) en E. coli. El pellet celular fue resuspendido en tampón TBS pH 8.0 con 0,1 mg/mL de lisozima + 25 microg/mL de DNasa + 10 microg/mL de RNasa + 10 mM de MgCl2 y se agitó en hielo hasta que se mezcló bien. La mezcla se pasó a través de un microfluidizador dos veces y se centrifugó durante 30 minutos a 30.000 x g. El pellet IB resultante se lavó con tampón TBS a pH 8,0 + 3M de urea y se centrifugó y este proceso se repitió tres veces adicionales con agua. El pellet IB fue solubilizado en 10 mM de Tris + 8M de urea + 100 mM de □---mercaptoetanol (pH 8,5), se agitó durante aproximadamente 20 minutos, luego se centrifugó para descartar cualquier precipitado. Para las siguientes manipulaciones, “tampón T” se refiere a 20 mM de Tris + 0,5 M de NaCl + 25 mM de $CaCl_2$. El sobrenadante se diluyó a aproximadamente 0,5 mg/mL en tampón T + 2 mM de □---mercaptoetanol + 8M de urea (pH 8,0), luego de dializó vs. 8---10x volumen en exceso de tampón T + 2 mM de □---mercaptoetanol + 2 M de urea (pH 8,0) durante la noche a 4°C. La diálisis se repitió en tampón T + 1 mM de □---mercaptoetanol + 1 M de urea (pH 8,0) durante aproximadamente 24 hs a 4°C con varios cambios de volumen con una diálisis final vs. tampón T + 5 mM de GSH + 1 mM de GSSG (pH 7,5) con 3 cambios de volumen. La muestra resultante fue centrifugada y el sobrenadante se cargó en una columna empaquetada con N---acetil-

--D---galactosamina agarosa Pharmacia XK 26, equilibrada en tampón T + 2 mM de TCEP (pH 8,0). La columna se lavó con este tampón hasta que se reestableció la línea de base. La proteína ligada fue eluida con 20 mM de Tris + 0,5 M de NaCl + 2 mM de TCEP + 2 mM de EDTA (pH 8,0). El rendimiento final fue de aproximadamente 50 mg de 5 L (70 wgm.) de pellet celular de E.coli.

Si bien BSA tiene una cisteína (Cys34) no incorporada en la unión disulfuro, este grupo tiol está bloqueado frecuentemente como un disulfuro mixto con tioles pequeños tales como cisteína, o como el ácido sulfénico por oxidación aeróbica. Se halló que la reducción de disulfuro y el marcado era el método más claro para la derivación del dominio de unión de ASGPR entre aquellos que se ensayaron. Se eligieron las condiciones de reducción de disulfuro se eligieron de tal modo de no romper los enlaces cruzados intra-hebras incorporados (inaccesible para el solvente). Así, inmediatamente antes de la biotinilación, la muestra de ASGPR fue incubada primero con 1 mM de TCEP para asegurar que la muestra contenía un solo tiol libre. La proteína se hizo reaccionar con un exceso molar de 19 veces de reactivo de Pierce Maleimida---PEG2---biotina en PBS durante la noche a 4°C.

El exceso de biotina se retiró de la muestra usando o bien columnas PD---10 (GE Healthcare) o columnas Zeba Spin Desalting (Thermo/Pierce) usando los protocolos del fabricante. El análisis LC---MS del producto verificó la presencia de una sola masa con adición de 525 amu consistente con el peso molecular del aducto de maleimida. Como TCEP estaba presente en la reacción de maleimida, si la proteína había sido completamente reducida (haciendo que otros tioles de cisteína estuvieran disponibles), el resultado hubiera sido un producto heterogéneo que contenía múltiples aductos, y probablemente un mal plegado o una precipitación después de la remoción de las uniones disulfuro estructurales clave. No se observaron tales resultados. Además, la observación de la especificidad de unión estándar (GalNAc vs. metil galactósido vs. lactosa) sugiere fuertemente que una proporción suficiente de la proteína en el chip SPR fue plegada y desplegada adecuadamente.

Mediciones de la unión de SPR:

Todas las mediciones de SPR con compuestos fueron realizadas usando un Biacore 3000 (GE Healthcare) a 25ºC. ASGPR biotinilada fue inmovilizada típicamente a 2000-3000 unidades de resonancia (Ru) usando o bien chips sensores SA (GE Healthcare) o chips sensores customizados con Neutravidina (Pierce Biochemical) inmovilizados por acoplamiento de amina estándar a chips sensores CM5 (GE

Healthcare). El tampón de la corrida era HBS (10 mM de HEPES, 150 mM de NaCl), 20 mM de $CaCl_2$, 0,01% de p20, 3% de DMSO o 50 mM de tris, 150 mM de NaCl, 50 mM de CaCl2, 0,01% de p20, 3% de DMSO pH 7,5. Los compuestos fueron diluidos en tampón de corrida a una concentración de 900 uM y diluidos en forma seriada 3 veces a 3,7 uM. Las soluciones del compuesto fueron inyectadas a 50 ul/min durante 1 min seguido por una disociación de 1 min por duplicado para cada concentración. Para los conjugados multiméricos (dímeros, trímeros), los conjugados fueron diluidos en tampón de corrida a concentraciones de 100 nM o 10 nM y diluidos en forma seriada. Los conjugados fueron inyectados durante 2 min y se detectaron constantes de disociación 300 o 600 seg. Después de completar los datos fuera de fase los compuestos fueron desplazados usando una inyección de 900 uM de GalNAc haciendo retornar la superficie del receptor al estado libre. Todos los datos fueron procesados usando Scrubber2 (Biologic Software, Inc.) a cero, alinear, referencia y corrección para efectos de volumen excluidos. Se determinaron K_Ds ajustando las respuestas de unión de estado fijo para los compuestos y las moléculas conjugadas simples en Scrubber2. K_D para conjugados multiméricos que muestran respuestas cinéticas fueron procesados en Scrubber2 y ajustados en BiaEval (GE Healthcare) para extraer los parámetros de asociación y disociación para calcular el K_D. Los valores reflejan desviaciones estándar de múltiples experimentos.

Los siguientes resultados fueron obtenidos para el ensayo de unión de SPR donde cada corrida es informada separadamente o se indica el número de corridas (n) y la desviación estándar:

Compuesto N.º	K_D (microM)
3	7,18 (n = 54 y dev. est. = 2,13)
II-b	199 240 260 300
1	9
18	3,1 2,3 2,8 3,8
17	5,3 3,4 2,6
20	2,18 3,8 4,2

Compuesto N.º	K_D (microM)
19	3,3 3,2 3,2 7,7
21	3,4 1,8
22	5,5 7,2 6,7
10	3,9 4,1
11	$1,09 \times 10^{-3}$ $0,8 \times 10^{-3}$ $1,18 \times 10^{-3}$
12	$0,097 \times 10^{-3}$ $0,084 \times 10^{-3}$ $0,120 \times 10^{-3}$ $0,220 \times 10^{-3}$
25	2,2 3,0 2,7 3,2 4,3
24	1,1 2,0 2,3 1,4 0,7 0,8 1,6 1,4
26	60 96 140 110 149 117
29	6,9 11,6 8,8 15,9 11,7 6,4
30	110 83 210 240 132 192

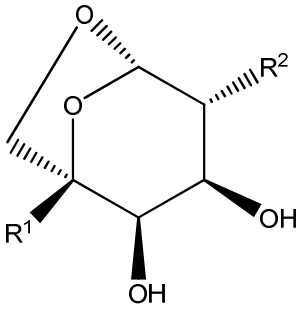
Compuesto N.º	K_D (microM)
27	0,7 1,9 1,2 1,0 1,5 0,5
28	1,2 1,8 2,1 1,4 2,4 2,9
31	12,3 12,3 14 10,6 15,6 17,3

A lo largo de esta solicitud, se hace referencia a varias publicaciones. Las revelaciones de estas publicaciones en sus totalidades se incorporan en la presente por referencia en esta solicitud para todos los fines.

Será obvio para los expertos en el arte que diversas modificaciones y variaciones se puedan efectuar en la presente invención sin apartarse del alcance o el espíritu de la invención. Otras formas de realización de la invención serán obvias para los expertos en el arte a partir de la consideración de la memoria descriptiva y la práctica de la invención revelada en la presente. Se pretende que la memoria descriptiva incluya los ejemplos considerados sólo como ilustrativos, con un alcance y espíritu real de la invención indicado por las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (A)



(A)

en donde

R^1 es -CN,-CH_2-CN,-C≡CH, -CH_2-N_3, -CH_2-NH_2, -CH_2-N(R^4)-S(O)$_2$-R^5, -CH_2-CO_2H, -CO_2H, -CH_2-OH, -CH_2-SH, -CH=CH-R^5, -CH_2-R^5, -CH_2-S-R^5, -CH_2-N(R^4)-R^5, -CH_2-N(R^4)-C(O)-R^5, -CH_2-N(R^4)-C(O)-O-R^5, -CH_2-N(R^4)-C(O)-N(R^4)-R^5, -CH_2-O-R^5, -CH_2-O-C(O)-R^5, -CH_2-O-C(O)-N(R^4)-R^5, -CH_2-O-C(O)-O-R^5, -CH_2-S(O)-R^5, -CH_2-S(O)$_2$-R^5, -CH_2-S(O)$_2$-N(R^4)-R^5, -C(O)-NH_2, -C(O)-O-R^5, -C(O)-N(R^4)-R^5 o arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R^5,

o R^1 es -Z-X-Y, en donde X es un ligador o un sistema de suministro de fármacos, Y está ausente o es un ligando seleccionado del grupo que consiste en una pequeña molécula, una secuencia de aminoácidos, una secuencia de ácidos nucleicos, un anticuerpo, un oligómero, un polímero, material genéticamente derivado, un liposoma, una nanopartícula, matriz, sonda fluorescente o una combinación de ellos y Z está ausente o es -C≡C-, -CH=CH-, -CH_2-, -CH_2-O-, -C(O)-N(R^4)-, -CH_2-S-, -CH_2-S(O)-, -CH_2-S(O)$_2$-, -CH_2-S(O)$_2$-N(R^4)-, -C(O)-O-, -CH_2-N(R^4)-, -CH_2-N(R^4)-C(O)-, -CH_2-N(R^4)-S(O)$_2$-, -CH_2-N(R^4)-C(O)-O-, -CH_2-N(R^4)-C(O)-N(R^4)-, -CH_2-O-C(O)-, -CH_2-O-C(O)-N(R^4)-, -CH_2-O-C(O)-O- o arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R^5;

R^2 es $^-$OH, -N_3, -N(R^3)$_2$, -N(R^3)-C(O)-R^3, -N(R^3)-C(O)-N(R^3)$_2$, -N(R^3)-C(O)-OR^3, tetrazol o triazol, en donde el tetrazol y triazol están opcionalmente sustituidos con R^3,

y en donde, cuando R^1 es -CH_2-OH, R^2 es -N_3, -N(R^3)$_2$, -N(R^3)-C(O)-R^3, -N(R^3)-C(O)-N(R^3)$_2$, -N(R^3)-C(O)-OR^3, tetrazol o triazol, en donde el tetrazol y triazol están opcionalmente sustituidos con R^3;

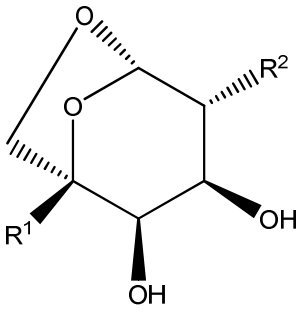
cada R^3 es, de modo independiente, -H, -alquilo (C_1-C_5), alquilo (C_1-C_5) halosustituido o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde un grupo -CH_2- del alquilo o cicloalquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de -O-, -S- y -N(R^4)- y -CH_3 del alquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de -N(R^4)$_2$, -OR^4 y -S(R^4), en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono;

cada R^4 es, de modo independiente, -H, -alquilo (C_1-C_{20}) o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde uno a seis grupos -CH_2- del alquilo o cicloalquilo separados por al menos dos átomos de carbono puede estar reemplazado por -O-, -S- o -N(R^4)- y -CH_3 del alquilo pueden estar reemplazados por un grupo heteroatómico seleccionado de -N(R^4)$_2$, -OR^4 y -S(R^4), en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono; y en donde el alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno a seis átomos de halo; y

cada R^5 es, de modo independiente, -H, cicloalquilo (C_3-C_{20}) o alquilo (C_1-C_{20}), en donde uno a seis grupos -CH_2- del alquilo o cicloalquilo separados por al menos dos átomos de carbono pueden estar reemplazados por -O-, -S- o -N(R^4)- y -CH_3 del alquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de -N(R^4)$_2$, -OR^4 y -S(R^4), en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono; y en donde el alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno a seis átomos de halo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de la fórmula (A)



(A)

en donde

R^1 es -CN,-CH_2-CN,-C≡CH, -CH_2-N_3, -CH_2-NH_2, -CH_2-N(R^4)-S(O)$_2$-R^5, -CH_2-CO_2H, -CO_2H, -CH_2-OH, -CH_2-SH, -CH=CH-R^5, -CH_2-R^5, -CH_2-S-R^5, -CH_2-N(R^4)-R^5, -CH_2-N(R^4)-C(O)-R^5, -CH_2-N(R^4)-C(O)-O-R^5, -CH_2-N(R^4)-C(O)-N(R^4)-R^5, -CH_2-O-R^5, -CH_2-O-C(O)-R^5, -CH_2-O-C(O)-N(R^4)-R^5, -CH_2-O-C(O)-O-R^5, -

CH_2-S(O)-R^5, -CH_2-S(O)$_2$-R^5, -CH_2-S(O)$_2$-N(R^4)-R^5, -C(O)-NH_2, -C(O)-O-R^5, -C(O)-N(R^4)-R^5 o arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R^5,

o R^1 es -Z-X-Y, -Z-Y, -X-Y, -X, -Y o -Z-X, en donde X es un ligador o un sistema de suministro de fármacos, Y es R^6 o es un ligando seleccionado del grupo que consiste en una pequeña molécula, una secuencia de aminoácidos, una secuencia de ácidos nucleicos, un anticuerpo, un oligómero, un polímero, material genéticamente derivado, un liposoma, una nanopartícula, matriz, sonda fluorescente o una combinación de ellos y Z es -C≡C-, -CH=CH-, -CH_2-, -CH_2-O-, -C(O)-N(R^4)-, -CH_2-S-, -CH_2-S(O)-, -CH_2-S(O)$_2$-, -CH_2-S(O)$_2$-N(R^4)-, -C(O)-O-, -CH_2-N(R^4)-, -CH_2-N(R^4)-C(O)-, -CH_2-N(R^4)-S(O)$_2$-, -CH_2-N(R^4)-C(O)-O-, -CH_2-N(R^4)-C(O)-N(R^4)-, -CH_2-O-C(O)-, -CH_2-O-C(O)-N(R^4)-, -CH_2-O-C(O)-O- o arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R^5;

R^2 es $^-$OH, -N_3, -N(R^3)$_2$, -N(R^3)-C(O)-R^3, -N(R^3)-C(O)-N(R^3)$_2$, -N(R^3)-C(O)-OR^3, -N(R^3)-S(O)$_2$-R^3, tetrazol o triazol, en donde el tetrazol y triazol están opcionalmente sustituidos con R^3

y en donde, cuando R^1 es -CH_2-OH, R^2 es -N_3, -N(R^3)$_2$, -N(R^3)-C(O)-R^3, -N(R^3)-C(O)-N(R^3)$_2$, -N(R^3)-C(O)-OR^3, N(R^3)-S(O)$_2$-R^3, tetrazol o triazol, en donde el tetrazol y triazol están opcionalmente sustituidos con R^3;

cada R^3 es, de modo independiente, -H, -alquilo (C_1-C_5), alquilo (C_1-C_5) halosustituido o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde uno o varios grupos -CH_2- del alquilo o cicloalquilo pueden estar reemplazados cada uno por un grupo heteroatómico seleccionado, de modo independiente, de -O-, -S- y -N(R^4)- y -CH_3 del alquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de -N(R^4)$_2$, -OR^4 y -S(R^4), en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono;

cada R^4 es, de modo independiente, -H, -alquilo (C_1-C_{20}) o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde uno a seis grupos -CH_2- del alquilo o cicloalquilo separados por al menos dos átomos de carbono pueden estar reemplazados cada uno por un heteroátomo seleccionado, de modo independiente, de -O-, -S- o -N(R^4)- y -CH_3 del alquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de -N(R^4)$_2$, -OR^4 y -S(R^4), en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono; y en donde el alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de halo;

cada R^5 es, de modo independiente, -H, cicloalquilo (C_3-C_{20}) o alquilo (C_1-$C_6$0), en donde uno a seis grupos -CH_2- del cicloalquilo o 1 a 20 grupos -CH_2- del alquilo pueden estar reemplazados cada uno por heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de -O-, -S- y -N(R^4)-, en donde los heteroátomos están separados por al menos dos átomos de carbono y -CH_3 del alquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de -N(R^4)$_2$, -OR^4 y -S(R^4), en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono; y en donde el alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de halo; y

cada R^6 es, de modo independiente, H, -C≡CH, -C=CH_2, -CH_3, -N_3, -N(R^4)$_2$, -OH, -S(O)-(R^4), -S(O)$_2$-(R^4), -C(O)-OH, -S-S-arilo, -S-S-heteroarilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en donde cada arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R^5;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 es -X-Y, y R^2 es -NH-C(O)-CH_3.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Y es una proteína, plásmido o una secuencia de sAiRN.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Y es una ribonucleoproteína Cas9, proteína o plásmido Cas9.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto de la fórmula (A) es capaz de unirse con un receptor presente en un hepatocito.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el receptor presente en un hepatocito es un receptor de asialoglicoproteína.

8. Una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y (ii) un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho compuesto o dicha sal terapéuticamente aceptable está presente en una cantidad terapéuticamente efectiva.

10. Un método de tratamiento de una enfermedad o condición hepática o una

enfermedad o condición modulada por el hígado, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la enfermedad o condición hepática o enfermedad o condición modulada por el hígado está seleccionada del grupo que consiste en: angioedema hereditario, tirosinemia familiar de tipo I, síndrome de Alagille, deficiencia de alfa-1-antitripsina, síntesis de ácido biliar y defectos metabólicos, atresia biliar, enfermedad hepática con fibrosis quística, hepatitis neonatal idiopática, hepatopatías mitocondriales, colestasis intrahepática familiar progresiva, colangitis esclerosante primaria, amiloidosis de transtiretina, hemofilia, hipercolesterolemia familiar homocigota, hiperlipidemia, esteatohepatitis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), hiperglicemia y enfermedades que implican una producción de glucosa hepática anormalmente elevada similar a la diabetes mellitus de tipo II.

12. Un método de tratamiento de una enfermedad o condición hepática o una enfermedad o condición modulada por el hígado, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una composición de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad o condición hepática o enfermedad o condición modulada por el hígado está seleccionada del grupo que consiste en: angioedema hereditario, tirosinemia familiar de tipo I, síndrome de Alagille, deficiencia de alfa-1-antitripsina, síntesis de ácido biliar y defectos metabólicos, atresia biliar, enfermedad hepática con fibrosis quística, hepatitis neonatal idiopática, hepatopatías mitocondriales, colestasis intrahepática familiar progresiva, colangitis esclerosante primaria, amiloidosis de transtiretina, hemofilia, hipercolesterolemia familiar homocigota, hiperlipidemia, esteatohepatitis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), hiperglicemia y enfermedades que implican una producción de glucosa hepática anormalmente elevada similar a la diabetes mellitus de tipo II.

14. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

(4-((2-((1-(1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-acetamido-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-1-il)-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)etil)amino)-4-oxobutil)carbamato de bencilo,

(4-((1,3-bis((1-(1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-acetamido-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-1-il)-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)-1H-1,2,3-triazol-4-

il)metoxi)propan-2-il)amino)-4-oxobutil)carbamato de bencilo,

(4-((1,3-bis((1-(1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-acetamido-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-1-il)-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-2-(((1-(1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-acetamido-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-1-il)-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)metil)propan-2-il)amino)-4-oxobutil)carbamato de bencilo,

N-(2-((1-(1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-acetamido-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-1-il)-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)etil)-4-aminobutanamida,

4-amino-N-{1,3-bis[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]propan-2-il}butanamida,

4-amino-N-(1,3-bis[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)butanamida,

4-amino-N-[1,31-bis(1-{[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2,6,10,14,18,22,26,30-octaoxahentriacontan-16-il]butanamida,

4-amino-N-{1,31-bis(1-{[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)-16-[15-(1-{[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2,6,10,14-tetraoxapentadec-1-il]-2,6,10,14,18,22,26,30-octaoxahentriacontan-16-il}butanamida,

N-{(1S,2R,3R,4R,5S)-1-[(hexiloxi)metil]-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il}acetamida,

N-[(1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-dihidroxi-1-(2,5,8,11,14-pentaoxapentadec-1-il)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida,

N-((1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octan-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida,

N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]-2,2,2-trifluoroacetamida**,**

N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]propanamida,

N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]metansulfonamida,

N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]-2,2-difluoroacetamida,

N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]-3,3,3-trifluoropropanamida,

N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]-*N*-metilacetamida,

N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]-*N*-metilmetansulfonamida,

[(1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]metilcarbamato de ter-butilo,

clorhidrato de (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(hidroximetil)-4-(metilamino)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]octano-2,3-diol,

N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(15-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxapentadec-1-il)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida,

N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(13-azido-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida,

N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(2,5,8,11-tetraoxatetradec-13-en-1-il)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida,

N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(2,5,8,11-tetraoxatetradec-13-in-1-il)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida,

N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(13-amino-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida,

N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-(13-hidroxi-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida,

ácido 1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-oic,

etanotioato de *S*-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilo},

N-{(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3-dihidroxi-1-[13-(piridin-2-ildisulfanil)-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il]-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il}acetamida,

N-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1S,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-

2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)-6-(piridin-2-ildisulfanil)hexanamida,

sal de ácido clorhídrico de N-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(13-{4-[(3-[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}-2-aminopropoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-4-il]acetamida,

6-azido-*N*-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)hexanamida,

N-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)hept-6-enamida,

N-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)hept-6-inamida,

ácido 7-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-7-oxoheptanoico (sal sódica),

{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}carbamato de bencilo,

sal de acetato de 6-amino-*N*-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-

triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)hexanamida,

N-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1S,2R,3R,4R,5S)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}-6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanamida,

N-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}-6-[(bromoacetil)amino]hexanamida,

{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}carbamato de 4-{[(2*R*)-5-(carbamoilamino)-2-{[(2*R*)-2-ciclopentil-2-{[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]amino}acetil]amino}pentanoil]amino}bencilo,

N-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)-3,19-dioxo-1-(piridin-2-ildisulfanil)-7,10,13,16-tetraoxa-4,20-diazahexacosan-26-amida,

N-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)-3,31-dioxo-1-(piridin-2-ildisulfanil)-7,10,13,16,19,22,25,28-octaoxa-4,32-diazaoctatriacontan-38-amida,

N-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}-6-(piridin-2-ildisulfanil)hexanamida,

{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}carbamato de 2-(piridin-2-ildisulfanil)etilo,

N-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hexanamida,

N-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}-N'-(1,3-dihidroxipropan-2-il)heptanodiamida,

6-azido-*N*-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}hexanamida,

6-(benciloxi)-*N*-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}hexanamida,

acetato de (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-1-{13-[4-({3-[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-bis(acetiloxi)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-bis(acetiloxi)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}-2-({6[(6hidroxihexanoil)amino]hexanoil}amino)propoxi}metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridec-1-il}-3-(acetiloxi)-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-2-ilo,

[6-({6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-

2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}amino)-6-oxohexil]carbamato de bencilo,

acetato de 6-amino-*N*-{6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}hexanamida,

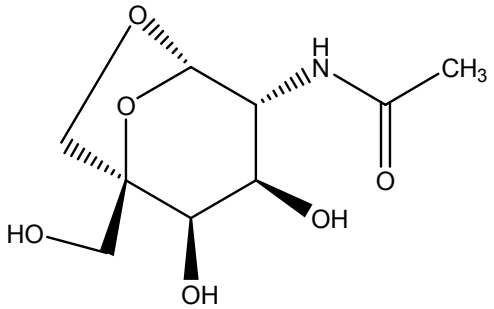
4-(benciloxi)-*N*-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-amino-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-amino-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)butanamida**,**

N-(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)-4-hidroxibutanamida**,** y

N-(2-{[6-({6-[(1,3-bis[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-{[(1-{1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetilamino)-2,3-dihidroxi-6,8-dioxabiciclo[3,2,1]oct-1-il]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]metil}propan-2-il)amino]-6-oxohexil}amino)-6-oxohexil]oxi}-1,3-dioxan-5-il)-6-(piridin-2-ildisulfanil)hexanamida,

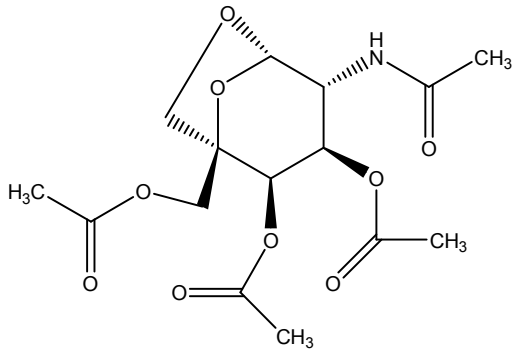
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. Un compuesto de la fórmula (B)

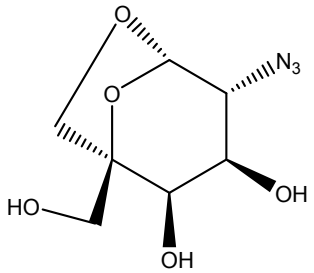


(B) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

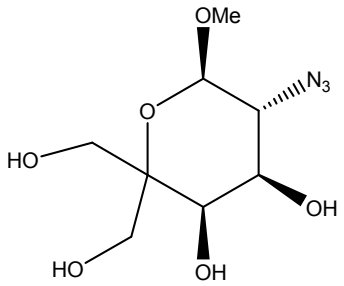
16. Un compuesto de la fórmula (C), (D), (E), (F), (G) o (H)


O
H
N
CH3
O
O
H3C
O
O
CH3
O
O
O
CH3

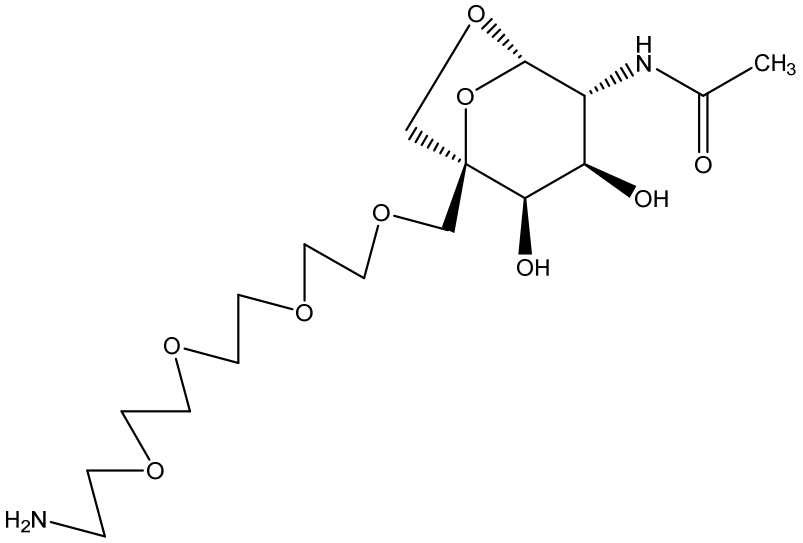
(C)


O
N3
O
OH
HO
OH

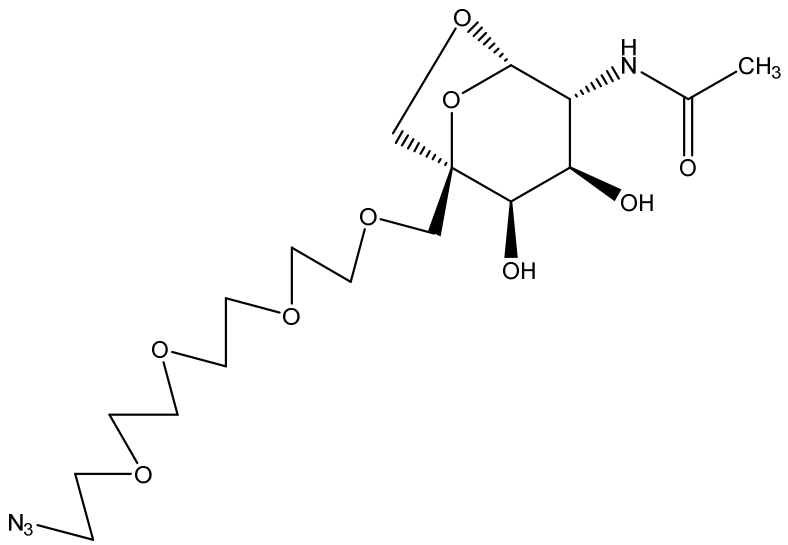
(D)


OMe
N3
O
HO
OH
HO
OH

(E)

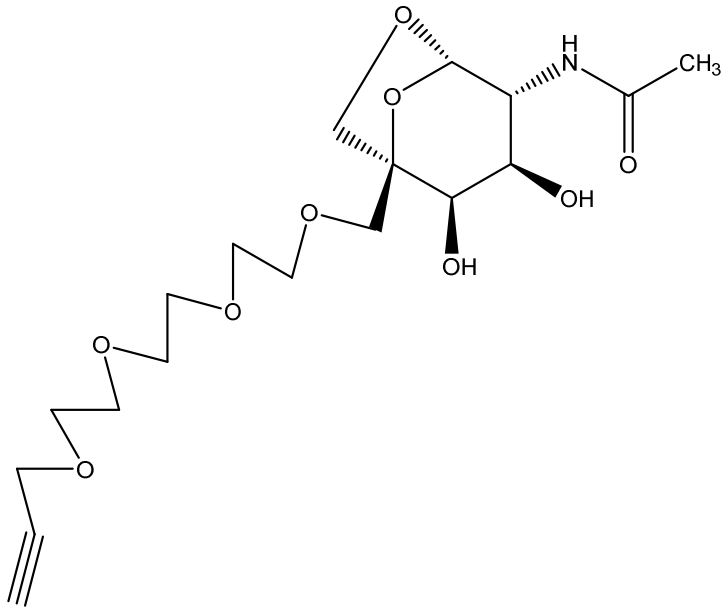

O
H
N
CH3
O
O
OH
O
OH
O
O
O
H2N

(F)



(G)

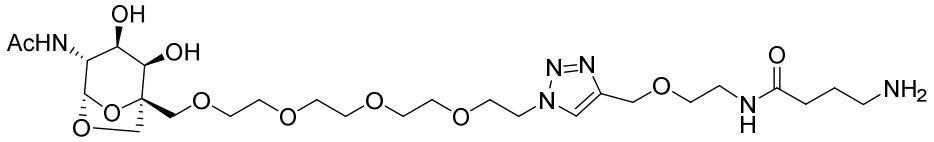
o



(H),

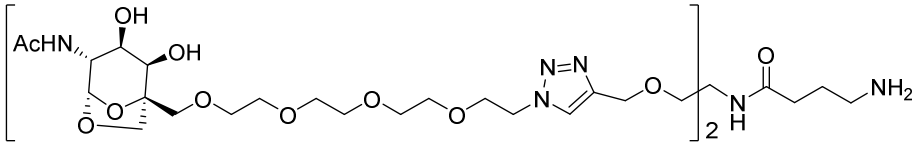
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

17. Un compuesto de la fórmula (7)



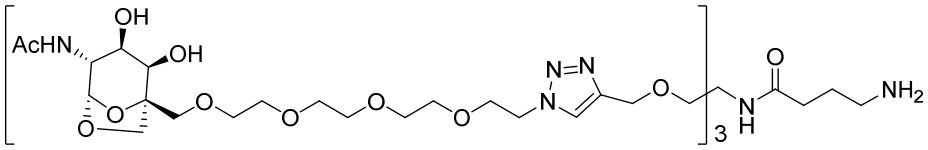
(7) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

18. Un compuesto de la fórmula (8)



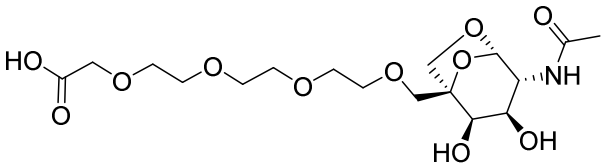
(8) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

19. Un compuesto de la fórmula (9F)



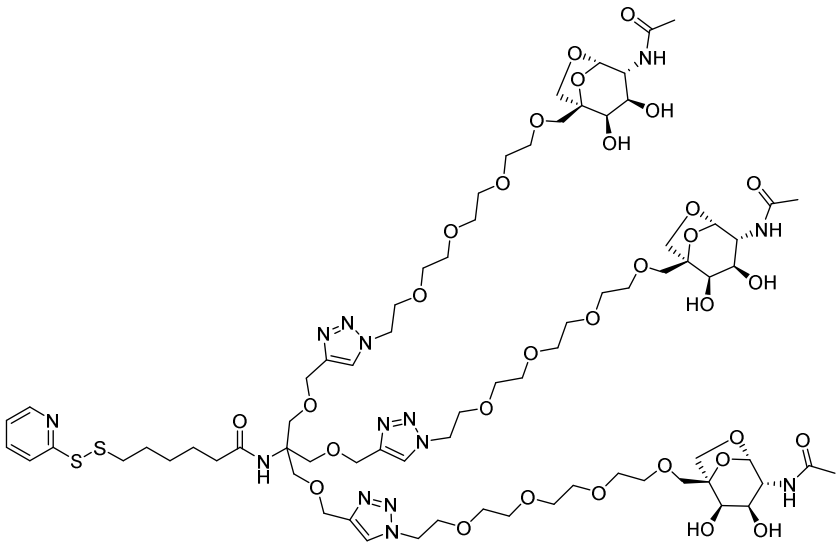
(9) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20. Un compuesto de la fórmula (38A)



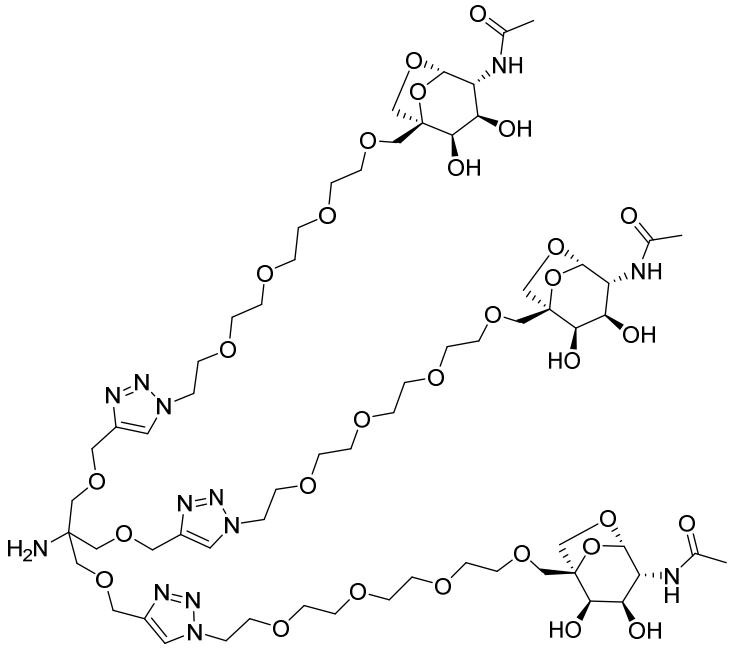
(38A) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

21. Un compuesto de la fórmula (41)



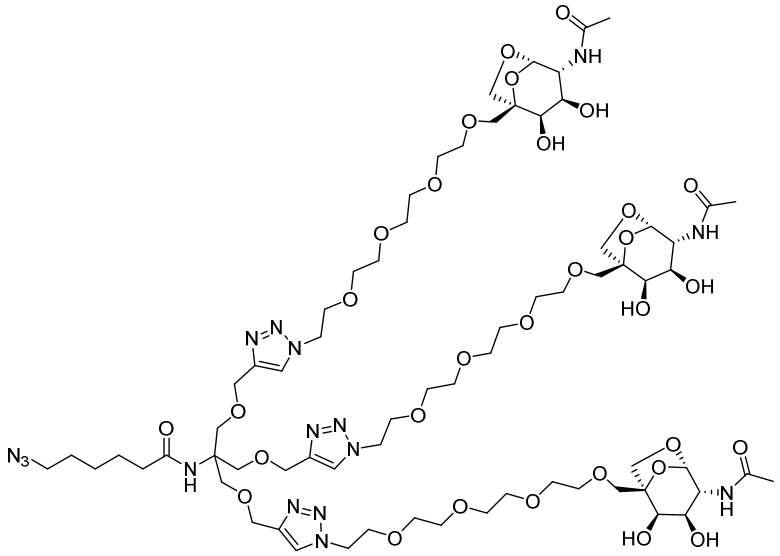
(41) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

22. Un compuesto de la fórmula (42)



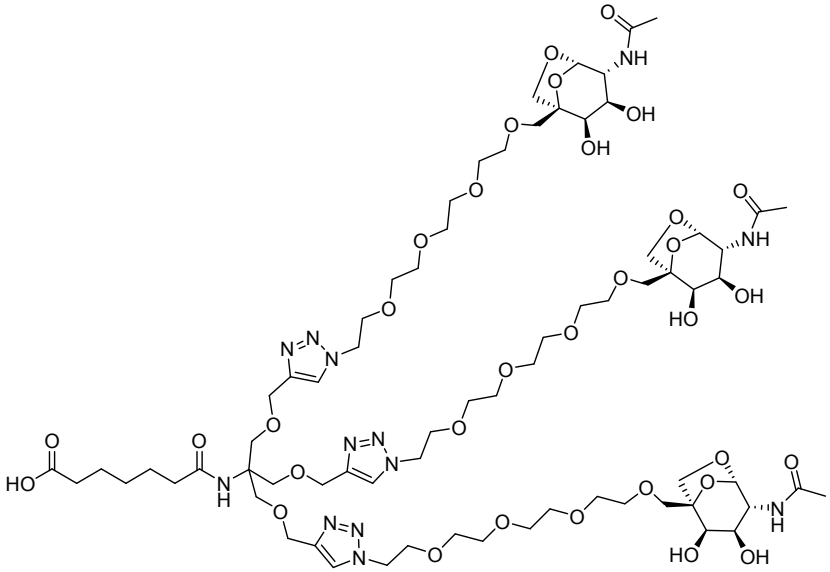
(42) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

23. Un compuesto de la fórmula (43)



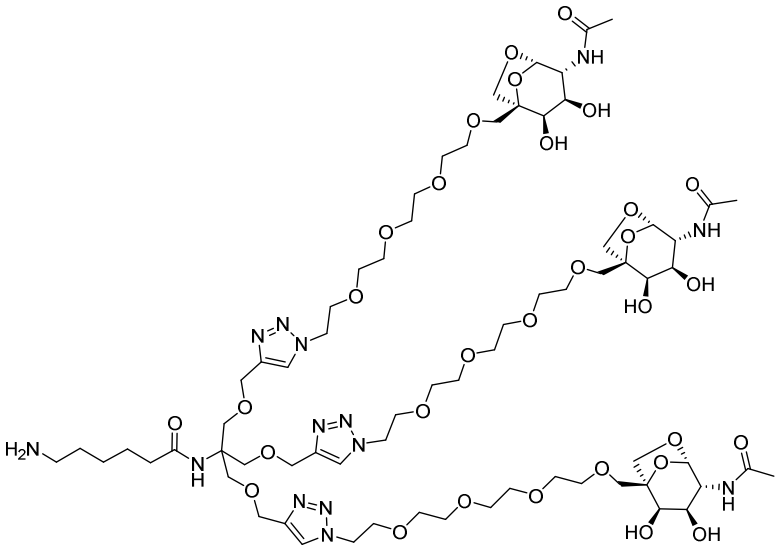
(43) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

24. Un compuesto de la fórmula (46)



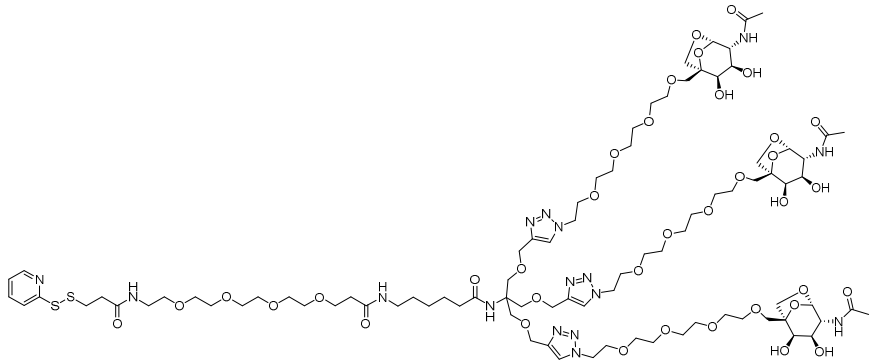
(46) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25. Un compuesto de la fórmula (48)



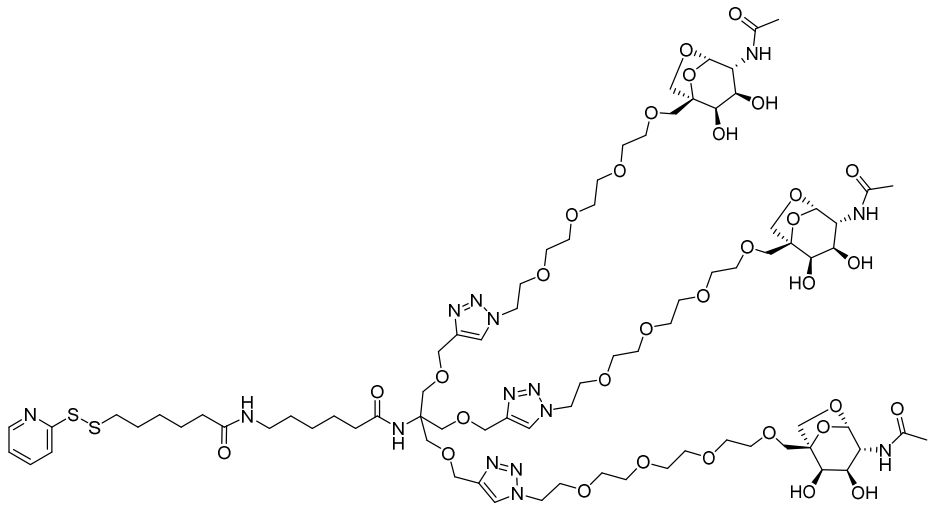
(48) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

26. Un compuesto de la fórmula (52)



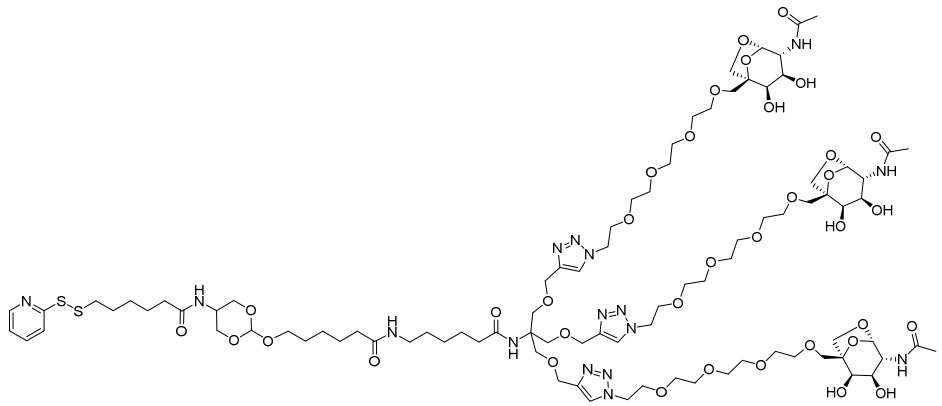
(52) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

27. Un compuesto de la fórmula (54)



(54) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

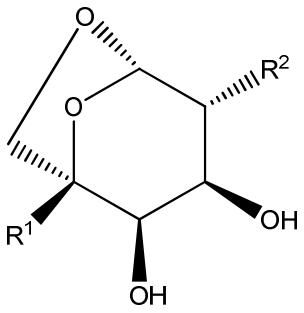
28. Un compuesto de la fórmula (66)



(66) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

RESUMEN

Los compuestos de la fórmula (A) se describen en la presente y sus usos para el tratamiento de enfermedades, condiciones y/o trastornos mediados por composiciones farmacéuticas y sus usos como agentes dirigidos al receptor de asialoglicoproteína (ASGPR).



(A)