TÍTULO DE LA INVENCIÓN

PÉPTIDOS CÍCLICOS PARA INHIBIR LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR 1 DEL TNF

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente divulgación se refiere a determinados péptidos cíclicos que inhiben la actividad del receptor 1 del TNF (TNFR1), a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos péptidos y a métodos para usar los compuestos para tratar, inhibir o mejorar una o más patologías autoinmunitarias e inflamatorias que podrían beneficiarse de la inhibición del TNFR1, incluyendo las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), la artritis reumatoide (AR), la artritis reumatoide juvenil (ARJ), la psoriasis, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la espondiloartritis axial no radiográfica, la hidradenitis supurativa y otros trastornos dermatológicos, así como otros trastornos neurológicos, neurodegenerativos, metabólicos y oculares.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las terapias que se dirigen a la señalización de la citocina factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), que comprenden los fármacos biológicos anti-TNFα que surgieron en los años 90, siguen formando parte de los tratamientos de referencia (SOC, del inglés *standard of care*) para varias enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias prevalentes, incluyendo la colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC), denominadas en conjunto EII, la AR, la AR juvenil, la psoriasis, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la espondiloartritis axial no radiográfica y la hidradenitis supurativa. El TNFα es una citocina pleiotrópica que afecta a la función de una diversidad de tipos celulares. Desencadena respuestas celulares desde la inducción de programas de expresión de genes inflamatorios, la estimulación de la proliferación y la diferenciación celulares, hasta la activación de programas de suicidio celular tales como la apoptosis y la necroptosis. Se expresa como una proteína transmembrana de un solo tramo de tipo II y como una variante soluble liberada después de un proceso proteolítico.

El TNFα se autoensambla en moléculas homotriméricas y tanto la forma transmembrana como la soluble interactúan con los dos receptores de membrana conocidos del TNFα, TNFR1 y TNFR2, cada uno de los cuales ejerce efectos biológicos distintos. Ambos receptores del TNFα son normalmente representativos de la superfamilia de receptores del TNF más amplia. Como tales, el TNFR1 y el TNFR2 son proteínas transmembrana de tipo I de un solo tramo que se caracterizan por tener varios dominios ricos en cisteína en sus dominios extracelulares. También se han descrito formas solubles de TNFR1 y TNFR2 que son resultado de la eliminación y el

corte y empalme alternativo. El TNFR1 se expresa en casi todos los tipos celulares y media en las conocidas acciones pro-inflamatorias, citotóxicas y de señalización inductora de genes del TNFα. El TNFR2 se expresa en tipos celulares más restringidos, incluyendo células mieloides, linfocitos T reguladores, células gliales, algunos tipos de células endoteliales, células epiteliales, fibroblastos y determinados subconjuntos de linfocitos T y B, e induce efectos inmunosupresores/homeostáticos de la citocina sobre células inmunitarias y en la regeneración tisular.

El mecanismo de acción (MDA) de los fármacos biológicos anti-TNFα tales como infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab, implica la unión a la citocina TNFα y, por lo tanto, la inhibición del acoplamiento tanto con TNFR1 como con TNFR2.

Una limitación clave de los fármacos biológicos anti-TNFα SOC es la elevada tasa de pérdida de respuesta (más de >70 % al año de tratamiento), que en muchos casos está provocada por el desarrollo de anticuerpos anti-fármaco (AAF, ~60 % entre los pacientes con EII) que conducen a cambios no deseables en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de estos fármacos (véase Colombel *et al.*, *"Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients with Crohn's Disease*", *Gastroenterology* 132 (1): 52-65 (2007); y Vaisman-Mentesh, A. *et al.*, "*The Molecular Mechanisms that underlie the Immune Biology of Anti-drug Antibody Formation following Treatment with Monoclonal Antibodies*", *Frontiers in Immunology*, 11: 1951(2020)).

Las limitaciones de la terapia anti-TNF pueden depender de las funciones biológicas pleiotrópicas del TNF a través de dos receptores de TNF distintos. En diferentes modelos de enfermedades en animales, la supresión genética del TNFR1 se asocia normalmente a la reducción de la enfermedad, mientras que la ablación del TNFR2 exacerba la enfermedad. Estos y otros datos indican que la señalización de TNFα/TNFR1 soluble media principalmente las respuestas pro-apoptóticas e inflamatorias, mientras que el TNFR2 contribuye a la regulación inmunitaria y a la regeneración tisular. Por lo tanto, los reactivos que se dirigen selectivamente a los TNFR podrían ser superiores al bloqueo global del TNF porque permiten una activación y/o inhibición diferenciales de los TNFR. El bloqueo selectivo de la señalización de TNFα/TNFR1, que conservará la señalización de TNFα/TNFR2 funcional, parece ser suficiente para interferir en la señalización patológica del TNFα. A diferencia de los bloqueantes del TNF globales que neutralizan el TNFα soluble y transmembrana, esta clase de terapia puede inducir efectos secundarios menos graves y puede ser terapéutica para otras enfermedades tales como la EM o enfermedades neurodegenerativas, donde la inhibición completa del TNF está contraindicada (Véase, Fischer *et al.*, "*Selective Targeting of TNF Receptors as a Novel Therapeutic Approach*",

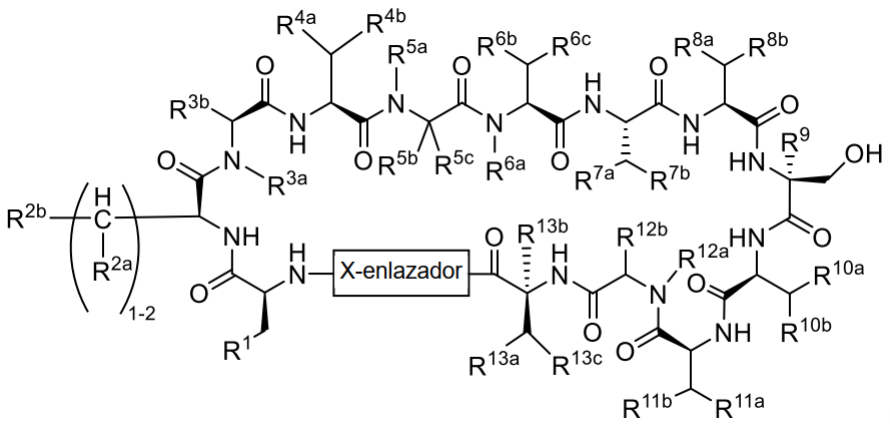
Front. Cell Dev. Biol. 8: 401(2020); Dong *et al.*, "*Targeting of Tumor Necrosis Factor Alpha Receptors as a Therapeutic Strategy for Neurodegenerative Disorders*", *Antibodies*, 4: 4 (2015))

Se necesitan enfoques terapéuticos adicionales que vayan más allá de los tratamientos de referencia con medicamentos biológicos anti-TNFα para ralentizar la progresión de las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias prevalentes.

SUMARIO DE LA DIVULGACIÓN

La presente divulgación proporciona determinados péptidos cíclicos que reducen la inflamación mediante la inhibición selectiva del TNFR1 para atenuar específicamente las actividades proinflamatorias del TNFα mediadas por la señalización de TNFR1, y para salvar/permitir pasivamente la señalización pro-homeostática de TNFα–TNFR2. Estos péptidos cíclicos pueden ser compuestos farmacéuticamente activos valiosos para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias prevalentes, incluyendo la colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC), denominadas en conjunto enfermedades inflamatorias intestinales (EII), así como la artritis reumatoide (AR), la artritis reumatoide juvenil (ARJ), la psoriasis y otras afecciones inflamatorias que pueden tratarse mediante el bloqueo de la señalización del TNFα, tales como la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la espondiloartritis axial no radiográfica, la hidradenitis supurativa, y otros trastornos dermatológicos, así como otros trastornos neurológicos, neurodegenerativos, metabólicos y oculares.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de Fórmula (I)



(I),

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención tienen el potencial de proporcionar una eficacia superior y más duradera que los SOC anti-TNFα no selectivos, a través de la inhibición de la inflamación impulsada por TNFR1 que simultáneamente salva la homeostasis dependiente de

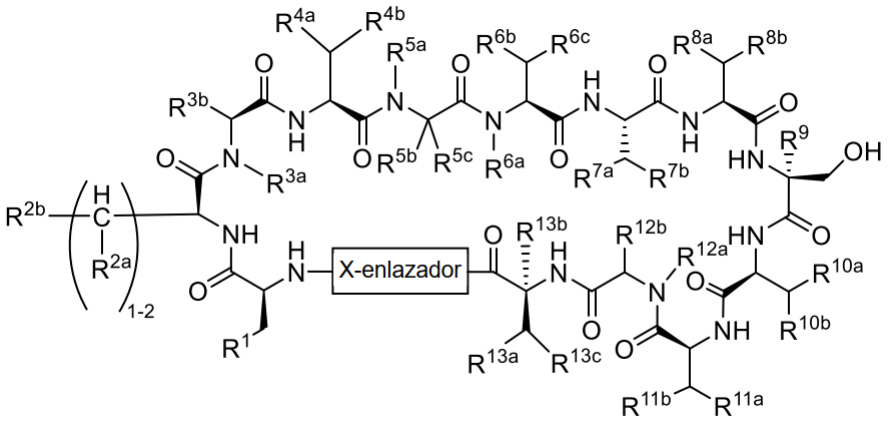
TNFR2, la cicatrización de mucosas/tejidos y la regulación inmunitaria. En consecuencia, en otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias (por ejemplo, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, denominadas en conjunto EII, la artritis reumatoide, la artritis reumatoide juvenil, la psoriasis, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la espondiloartritis axial no radiográfica y la hidradenitis supurativa) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente divulgación a un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, la administración comprende una administración oral del compuesto.

La divulgación proporciona además procesos para preparar compuestos de la divulgación y composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la divulgación y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Compuestos de la divulgación

En una realización, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la Fórmula estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

R^1 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-10}, (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-10}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquil C_{0-10}oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{0-6}), aril(alquilo C_{0-10}), heteroaril(alquilo C_{0-10}), cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-10}), heterocicloalquil(alquilo C_{0-10}), fluoroalquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, (alquil C_{0-6})carbonilamino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{0-6})$_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonilamino(alquilo C_{0-6}),

arilcarbonilamino(alquilo C_{0-6}), arilaminocarbonil(alquilo C_{0-6}), heteroarilcarbonilamino(alquilo C_{0-6}), heteroarilaminocarbonil(alquilo C_{0-6}), alquiloxi C_{1-6}, (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (cicloalquil (C_{3-12}))oxi(alquilo C_{0-6}), (cicloalquil (C_{3-12})alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{0-6})carboxi(alquilo C_{0-6}), $N^-=N^+=N$–(alquilo C_{0-6}) y H_2N–C(=NH)NH–(alquilo C_{0-6}),

en donde $\mathbf{R^1}$ está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes $\mathbf{R^{1a}}$ cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6}, amino, ciano, halo, hidroxi, cicloalquiloxi (C_{3-12}) y alquiloxi C_{1-6};

cada $\mathbf{R^{2a}}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, flúor y alquiloxi C_{1-4};

$\mathbf{R^{2b}}$ se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, en donde dicho heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno,

en donde $\mathbf{R^{2b}}$ está sustituido con 0, 1 o 2 $\mathbf{R^{2c}}$ seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6}, amino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{0-6}), aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), hidroxi, alquiloxi C_{1-6}, halo, (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquiloxi C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquiloxi C_{0-6}), (alquiloxi C_{1-6})carbonil(alquilo C_{0-6}), carboxi(alquilo C_{0-6}), carboxi(alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6}), haloalquilo C_{1-6}, haloalquiloxi C_{1-6} y alquiloxi C_{1-6};

$\mathbf{R^{3a}}$ se selecciona de hidrógeno, hidroxi, hidroxi(alquilo C_{1-6}), amino, amino(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-10}, cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-10}), (alquil C_{0-6})tio(alquilo C_{1-6}) y carboxi(alquilo C_{1-6}), en donde $\mathbf{R^{3a}}$ puede estar sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes $\mathbf{R^{3c}}$;

$\mathbf{R^{3b}}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-10}, hidroxi(alquilo C_{1-6}), amino(alquilo C_{1-10}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{1-10}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{1-6}), haloalquilo C_{1-6}, aril(alquilo C_{0-10}), heteroaril(alquilo C_{0-10}), cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-10}), heterocicloalquil(alquilo C_{0-10}), (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{1-6}), cicloalquiloxi (C_{3-12})(alquilo C_{1-6}), carboxi(alquilo C_{1-6}), aminocarbonil(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{1-6}), aminocarbonilamino(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonilamino(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{0-6})tio(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})SO_2(alquilo C_{1-6}) y (alquil C_{1-6})sulfinil(alquilo C_{1-6}), en donde $\mathbf{R^{3b}}$ puede estar sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes $\mathbf{R^{3c}}$;

cada $\mathbf{R^{3c}}$ se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, amino, (alquil $C_{1-6})_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-6}), (alquil $C_{1-6})_3N^+$–, (alquil $C_{1-6})SO_2$(alquilo C_{0-6}), ciano, ciano(alquilo C_{1-6}), hidroxi, hidroxi(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6}), aminocarbonil(alquilo C_{0-6}) y carboxi (C_{0-6})(alquilo C_{0-6});

y en donde $\mathbf{R^{3a}}$ y $\mathbf{R^{3b}}$, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un sistema de anillos saturado, en donde dicho sistema de anillos saturado puede estar sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes $\mathbf{R^{3c}}$;

$\mathbf{R^{4a}}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxi, alquiloxi C_{1-4} y flúor;

$\mathbf{R^{4b}}$ se selecciona de heteroaril(alquilo C_{0-3}) bicíclico y aril(alquilo C_{0-3}) bicíclico,

en donde $\mathbf{R^{4b}}$ está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes $\mathbf{R^{4c}}$ cada uno seleccionado independientemente de halo, hidroxi, ciano, nitro, carboxi, carboxi(alquilo C_{1-6}), (alquiloxi C_{1-6})carbonil(alquilo C_{0-6}), alquiloxi C_{1-6}, (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

$\mathbf{R^{5a}}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-10}, fluoroalquilo C_{1-10}, carboxi(alquilo C_{1-10}), hidroxi, hidroxi(alquilo C_{1-10}), ciano(alquilo C_{1-10}), heterocicloalquil(alquilo C_{0-10}), aminocarbonil(alquilo C_{1-6}), (C_{1-6} alquil)$_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{1-6}), (carboxi(alquil C_{1-10}))oxi(alquilo C_{1-6}), aril(alquilo C_{0-6}), cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C0-6), heteroaril(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{1-6}), (alquiloxi C_{1-6})carbonil(alquilo C_{0-6}), amino, amino(alquilo C_{1-6}), (alquil $C_{1-6})_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-6}), amino(alquil C_{1-6})carbonilamino(alquilo C_{1-6}), (alquil $C_{1-6})_{0-2}$ amino(alquil C_{1-6}carbonilamino(alquilo C_{1-6}), (alquil $C_{1-6})_3N^+$(alquilo C_{2-10}), (alquil $C_{1-6})_3N^+$(alquil C_{1-6})carbonilamino(alquilo C_{1-6}) y fluoroalquilo C_{1-10}, y en donde $\mathbf{R^{5a}}$ está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes $\mathbf{R^{5d}}$;

$\mathbf{R^{5b}}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-10}, hidroxi(alquilo C_{1-10}), carboxi(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{1-6}), aminocarbonil(alquilo C_{1-6}), (alquil $C_{1-6})_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{1-6}), carboxi(alquil C_{1-10})oxi(alquilo C_{1-6}), ciano(alquilo C_{1-10}), amino(alquilo C_{1-6}), (alquil $C_{1-6})_{0-2}$ amino(alquilo C_{1-6}), amino(alquil C_{1-6})carbonilamino(alquilo C_{1-6}), (alquil $C_{1-6})_{0-2}$ amino(alquil C_{1-6}carbonilamino(alquilo C_{1-6}), (alquil $C_{1-6})_3N^+$(alquil C_{2-6})oxi(alquilo C_{1-6}), (alquil $C_{1-6})_3N^+$(alquil C_{1-6})carbonilamino(alquilo C_{1-6}), (alquil $C_{1-6})_3N^+$(alquilo C_{1-6}), (heterocicloalquil(alquilo C_{0-10}), cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-10}) y haloalquilo C_{1-10}, en donde $\mathbf{R^{5b}}$ está sustituido con 0,

1, 2 o 3 sustituyentes $\mathbf{R^{5e}}$,

en donde $\mathbf{R^{5a}}$ y $\mathbf{R^{5b}}$, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo monocíclico o bicíclico saturado, en donde dicho anillo monocíclico o bicíclico está sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes $\mathbf{R^{5d}}$ y 0, 1, 2 o 3 $\mathbf{R^{5e}}$;

cada $\mathbf{R^{5d}}$ se selecciona independientemente de halo, hidroxi, hidroxi(alquilo C_{1-10}), alquilo C_{1-10}, carboxi, carboxi(alquilo C_{1-6}), alquiloxi C_{1-6}, (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{1-6}), amino, amino(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-6}), amino(alquil C_{1-6})carbonilamino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquil C_{1-6}carbonilamino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquil C_{2-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquil C_{1-6})carbonilamino(alquilo C_{0-6}), (carboxi(alquil C_{1-6}))oxi(alquilo C_{1-6}), ciano(alquilo C_{0-6}), tetrazolil(alquilo C_{0-6}) y haloalquilo C_{1-6}, y dos sustituyentes $\mathbf{R^{5d}}$ junto con el átomo al que están unidos pueden unirse para formar un anillo saturado;

cada $\mathbf{R^{5e}}$ se selecciona independientemente de halo, hidroxi, hidroxi(alquilo C_{1-10}), alquilo C_{1-10}, carboxi, carboxi(alquilo C_{1-6}), alquiloxi C_{1-6}, (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{1-6}), amino, amino(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-6}), amino(alquil C_{1-6})carbonilamino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquil C_{1-6}carbonilamino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquil C_{2-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquil C_{1-6})carbonilamino(alquilo C_{0-6}), (carboxi(alquil C_{1-6}))oxi(alquilo C_{1-6}), ciano(alquilo C_{0-6}), tetrazolil(alquilo C_{0-6}) y haloalquilo C_{1-6}, y dos sustituyentes $\mathbf{R^{5e}}$ junto con el átomo al que están unidos pueden unirse para formar un anillo saturado;

$\mathbf{R^{5c}}$ es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, hidroxi(alquilo C_{1-4}), alquiloxi C_{1-4} o (alquil C_{1-4})oxi(alquilo C_{1-4});

$\mathbf{R^{6a}}$ se selecciona de hidrógeno, hidroxi, amino, alquiloxi C_{1-4} y alquilo C_{1-6};

$\mathbf{R^{6b}}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxi, alquiloxi C_{1-4} y flúor;

$\mathbf{R^{6c}}$ se selecciona de alquilo C_{1-10}, alquiloxi C_{1-6}, (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{1-6}), haloalquilo C_{1-10}, aril(alquilo C_{0-6}), heteroaril(alquilo C_{0-10}), (alquil C_{1-6})SO_2(alquilo C_{0-6}), hidroxi, hidroxi(alquilo C_{1-6}), amino(alquilo C_{0-6}), (alquil C1-6)$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-6}), aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})carbonilamino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonilamino(alquilo C_{0-6}) y carboxi(alquilo C_{0-6});

R^{7a} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxi, alquiloxi C_{1-4} y flúor;

R^{7b} se selecciona de aril(alquilo C_{0-6}), heteroaril(alquilo C_{0-6}) y cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-6}),

en donde **R^{7b}** está sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes **R^{7c}** cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-10}, fluoroalquiloxi C_{1-10}, (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-5}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{0-5}), carboxi(alquilo C_{0-6}), (alquiloxi C_{1-6})carbonil(alquilo C_{0-6}), carboxi(alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6}), aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), hidroxi, hidroxi(alquilo C_{1-6}), halo, –(alquil C_{0-5})–(S(=O)$_2$OH), –(alquil C_{0-5})–(S(=O)$_2$NH$_2$), amino(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), aminocarbonilamino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonilamino(alquilo C_{0-6}), haloalquilo C_{1-10}, haloalquiloxi C_{1-10} y (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6});

R^{8a} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxi, alquiloxi C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-6}, fluoroalquiloxi C_{1-4} y halo;

R^{8b} se selecciona de aril(alquilo C_{0-3}) bicíclico y heteroaril(alquilo C_{0-3}) bicíclico,

en donde **R^{8b}** está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes **R^{8c}** cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, carboxi, amino, hidroxi, fluoroalquilo C_{1-6}, fluoroalquiloxi C_{1-6}, alquiloxi C_{1-6}, amino(alquilo C_{1-3}) e hidroxi(alquilo C_{1-6});

R^{9} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-4};

R^{10a} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alquiloxi C_{1-4} y flúor;

R^{10b} se selecciona de cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-3}), aril(alquilo C_{0-3}) y heteroaril(alquilo C_{0-3}), en donde dicho heteroarilo contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno,

en donde **R^{10b}** está sustituido con 0, 1 o 2 **R^{10c}** en donde cada **R^{10c}** se selecciona independientemente de alquilo C_{1-10}, fluoroalquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-6}, fluoroalquiloxi C_{1-10}, amino, amino(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{0-6}), hidroxi, hidroxi(alquilo C_{1-6}), ciano, halo, aminocarbonilo, aminocarbonil(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonilamino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})carbonilamino(alquilo C_{0-6}), carboxi(alquilo C_{0-6}), (alcoxi C_{1-6})carbonil(alquilo C_{0-6}), carboxi(C_{1-6} alquil)oxi(alquilo C_{0-6}), –(alquil C_{0-5})–(S(=O)$_2$OH), –(alquil C_{0-5})–(S(=O)$_2$NH$_2$), amino(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquil C_{0-}

6)oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil $C_{1-6})_3N^+$(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6}), haloalquiloxi C_{1-6}, cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-6}) y heterocicloalquil(alquilo $_{0-6}$);

R^{11a} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alquiloxi C_{1-4} y flúor;

R^{11b} se selecciona de aril(alquilo C_{0-3}), heteroaril(alquilo C_{0-3}), en donde dicho heteroarilo contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, y H_2N–C(=NH)NH–(alquilo C_{1-6}),

en donde **R^{11b}** está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes **R^{11c}** cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6}, amino, amino(alquilo C_{1-6}), (alquil $C_{1-6})_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-6}), (alquil $C_{1-6})_3N^+$(alquilo C_{0-6}), hidroxi, hidroxi(alquilo C_{1-6}), ciano, halo, aminocarbonilo, aminocarbonil(alquilo C_{1-6}), (alquilo $C_{1-6})_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), carboxi(alquilo C_{0-6}), carboxi(alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6}), amino(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil $C_{1-6})_{0-2}$ amino(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil $C_{1-6})_3N^+$(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6}), haloalquiloxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-6}), heterocicloalquil(alquilo C_{0-6}), ((alquil C_{1-6})carbonil)heterocicloalquil(alquilo C_{0-10}) y ((alquil C_{1-6})carboniloxi)heterocicloalquil(alquilo C_{0-10});

R^{12a} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, amino, alquilo C_{1-10} y cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-6});

R^{12b} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-10} y cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-6});

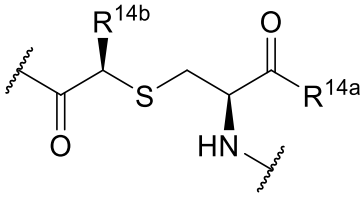
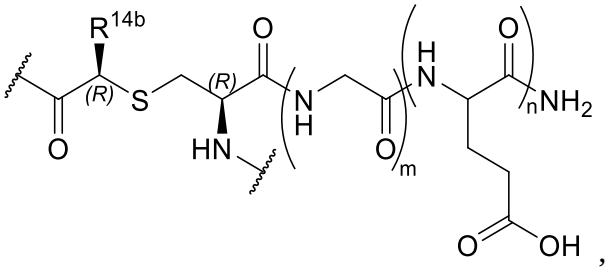
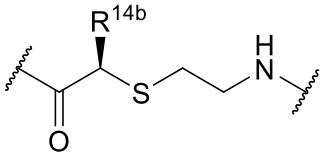
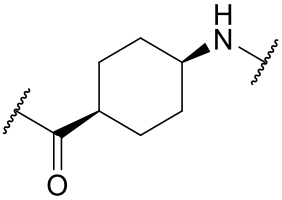
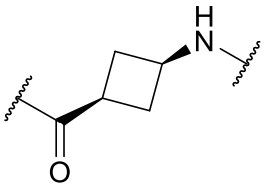
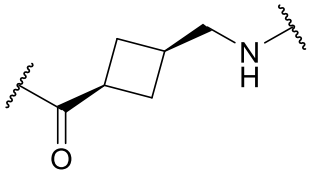
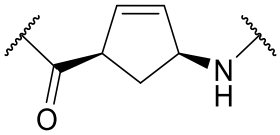
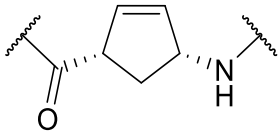
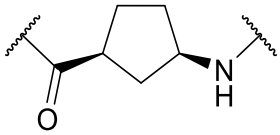
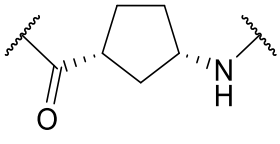
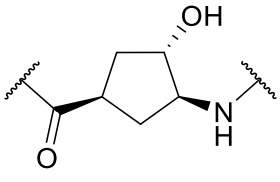
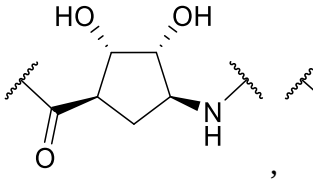
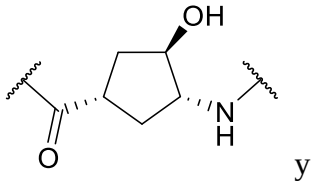
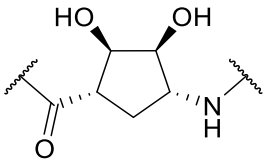
en donde **R^{12a}** y **R^{12b}**, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo saturado;

R^{13a} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alquiloxi C_{1-4} y flúor;

R^{13b} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-4};

R^{13c} se selecciona de un heteroarilo que contiene nitrógeno bicíclico que tiene 1 o 2 nitrógeno y arilo-bicíclico y en donde **R^{13c}** está sustituido independientemente con 0, 1 o 2 sustituyentes **R^{13d}** cada uno seleccionado independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, carboxi(alquilo C_{0-4}), haloalquiloxi C_{1-4} y alquiloxi C_{1-4};

—[X-enlazador]— se selecciona de














y


en donde **R^{14a}** se selecciona de amino, hidroxi, (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino y alquiloxi C_{1-6};

m se selecciona de 1, 2, 3 o 4;

n se selecciona de 1, 2, 3 o 4; y

R^{14b} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-8}, aril(alquilo C_{0-6}) y heteroaril(alquilo C_{0-6}), en donde **R^{14b}** está sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos halo.

En una primera realización de la invención, **R^1** se selecciona de aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, aminopentilo, fenilo, fenilmetilo, feniletilo, fenilpropilo, estirilo, bifenilo, naftilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, bifenilmetilo, naftilmetilo, piridilmetilo, piridazinilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, imidazolilmetilo, pirazolilmetilo, furilmetilo, tiofenilmetilo, oxazolilmetilo, isoxazolilmetilo, tiazolilmetilo, isotiazolilmetilo, oxadiazolilmetilo, biciclo[1.1.1.]pentilo, (biciclo[1.1.1.]pentilo)metilo, fenilcarbonilaminoetilo, aminocarbonilmetilo, aminocarboniletilo, aminocarbonilpropilo, aminocarbonilisopropilo,

aminocarbonilbutilo, aminocarbonilaminometilo, aminocarbonilaminoetilo, aminocarbonilaminopropilo, aminocarbonilaminobutilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, isohexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, adamantilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, azidometilo, azidoetilo, azidopropilo, fenilaminocarbonilmetilo, piridilaminocarbonilmetilo, (piridilcarbonilamino)metilo, guanidino, guanidinometilo, guanidinoetilo, guanidinopropilo, guanidinobutilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, pentafluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo, trifluoropropilo, pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, trifluorobutilo, *N*,*N*,*N*-trimetilmetilamonio, *N*,*N*,*N*-trimetilet-1-ilamonio, *N*,*N*,*N*-trimetilpropan-1-ilamonio, *N*,*N*,*N*-trimetilbut-1-ilamonio, metilamino, metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, metilaminobutilo, dimetilamino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, dimetilaminobutilo, etilamino, etilaminometilo, etilaminoetilo, etilaminopropilo, etilaminobutilo, dietilamino, dietilaminometilo, dietilaminoetilo, dietilaminopropilo, dietilaminobutilo, aminoetoxi, aminoetoximetilo, isoxazolilcarbonilaminometilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropoxi, ciclopropoximetilo, ciclopropilmetoxi, ciclopropilmetoximetilo, ciclopropilmetoxietilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, vinilo, prop-2-enilo, bu-3-enilo y pent-4-enilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior.

En una segunda realización de la invención, $\mathbf{R^1}$ se selecciona de 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, fenilo, fenilmetilo, biciclo[1.1.1.]pentilo, fenilcarbonilaminoetilo, aminocarbonilmetilo, aminocarbonilaminoetilo, *n*-propilo, *n*-butilo, isobutilo, isopentilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, 1-azidoetilo, 2-azidoetilo, azidopropilo, 3-azidopropilo, piridilaminocarbonilmetilo, 3-guanidinopropilo, 2,2-difluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, *N*,*N*,*N*-trimetilpropan-1-ilamonio, metilaminopropilo, dimetilaminopropilo, isoxazolilcarbonilaminometilo, etoxi, metoximetilo, prop-2-enilo, carboxipropilmetoxi y aminoetoxi, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en la primera realización.

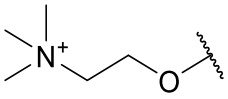
En una tercera realización de la invención, los sustituyentes $\mathbf{R^{1a}}$ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C_{1-6}, amino, ciano, halo e hidroxi, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a segunda.

En una cuarta realización de la invención, cada $\mathbf{R^{2a}}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, flúor, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a tercera.

En una quinta realización de la invención, cada $\mathbf{R^{2a}}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxi y metilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a cuarta.

En una sexta realización de la invención**,** $\mathbf{R^{2b}}$ se selecciona de fenilo, bencilo, bifenilo, naftilo, piridilo, piridazinilpirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo y biciclo[1.1.1]pentilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a quinta.

En una séptima realización, $\mathbf{R^{2b}}$ se selecciona de fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, imidazolilo y biciclo[1.1.1]pentilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a sexta.

En una octava realización, cada $\mathbf{R^{2c}}$ se selecciona independientemente de aminometilo, hidroxi, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, flúor, cloro, bromo, yodo, aminoetoxi, *N*-metilaminoetoxi, *N*-etilaminoetoxi, *N*,*N*-dimetilaminoetoxi,  , carboxi, carboximetoxi, (carboximetoxi)metilo, aminocarbonilo, *N*,*N*-dimetilaminocarbonilo y aminocarbonilmetilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a séptima.

En una novena realización, cada $\mathbf{R^{2c}}$ se selecciona independientemente de aminometilo, hidroxi, metoxi, flúor, carboxi y aminocarbonilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a octava.

En una décima realización de la invención, $\mathbf{R^{3a}}$ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxibutilo, tioetilo y tiopropilo, en donde $\mathbf{R^{3a}}$ puede estar sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes $\mathbf{R^{3c}}$ cada uno seleccionado independientemente de fluoro, cloro, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, amino, aminometilo, *N*-

metilamino, *N*-metilaminometilo, *N*-etilamino, *N*-etilaminometilo, *N*,*N*-dimetilamino, *N*,*N*-dimetilaminometilo, *N*,*N*-dietilamino, *N*,*N*-dietilaminometilo, *N*,*N*,*N*-trimetilamonio, *N*,*N*,*N*-trimetilmetilamonio, hidroxi, hidroximetilo, $–SO_2CH_3$, $–CH_2SO_2CH_3$, $–CH_2CH_2SO_2CH_3$, ciano, cianometilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, metoxietilo, carboxi, carboximetilo y carboxietilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a novena.

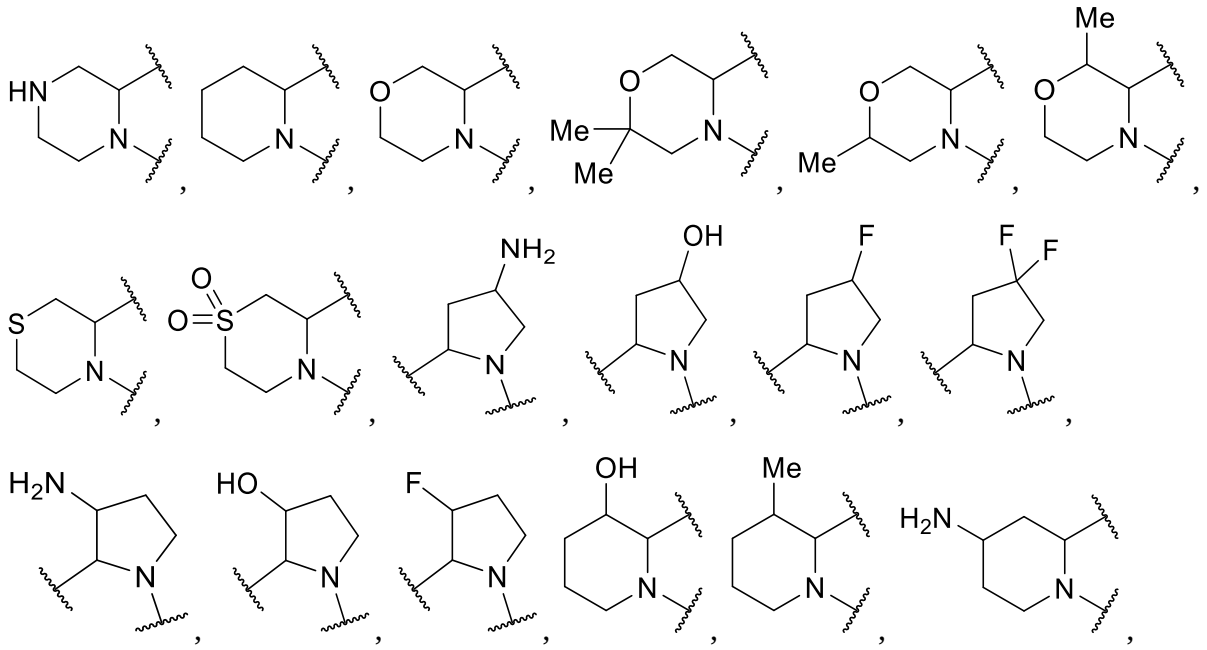
En una undécima realización de la invención, $\mathbf{R^{3a}}$ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, 2-metilpropilo, butilo, aminoetilo, 2-aminoetilo, aminopropilo, 3-aminopropilo, hidroxietilo, 2-hidroxietilo, hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, carboxietilo, 2-carboxietilo y tioetilo, en donde $\mathbf{R^{3a}}$ puede estar sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes $\mathbf{R^{3c}}$ cada uno seleccionado independientemente de metilo, isopropilo, ciclopropilo, amino, *N*-metilamino, hidroxi, $–SO_2CH_3$, $–CH_2SO_2CH_3$, ciano, metoxi y carboxi, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a décima.

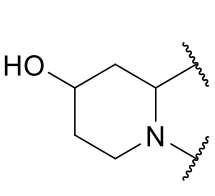
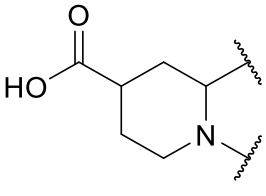
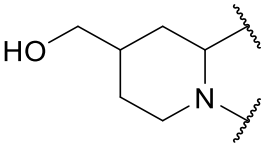
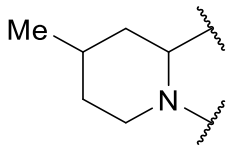
En una duodécima realización de la invención, $\mathbf{R^{3b}}$ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, biciclo[1.1.1]pentilmetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-metil-1-hidroxietilo, hidroxiisopropilo, hidroxibutilo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, aminometilo, 2-aminoetilo, *N*-metilaminometilo, *N*,*N*-dimetilaminometilo, *N*-metilaminoetilo, *N*,*N*-dimetilaminoetilo, *N*-metilaminopropilo, *N*,*N*-dimetilaminopropilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo, 3-aminopropilo, 2-aminoprop-2-ilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, bencilo, 3-piridinilmetilo, 4-piridinilmetilo, imidazolilmetilo, tiazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiofenilmetilo, furanilmetilo, pirazolilmetilo, *N*-pirazolilmetilo, 1-feniletilo, 1-(4-piridinil)etilo, aminocarbonilmetilo, aminocarboniletilo, aminocarbonilpropilo, (*N*,*N*-dimetil)aminocarbonilmetilo, (*N*,*N*-dimetil)aminocarboniletilo, tiometilo, tioetilo, tiopropilo, $–CH_2CH_2SO_2CH_3$, carboximetilo, carboxietilo, 2-carboxietilo, carboxipropilo, 3-carboxipropilo, carboxibutilo, 4-carboxibutilo, piperazinilmetilo, morfolinometilo, piperidinilmetilo, azetidinilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, aminocarbonilaminometilo, aminocarbonilaminoetilo, aminocarbonilaminopropilo y aminocarbonilaminobutilo, en donde $\mathbf{R^{3b}}$ puede estar sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes $\mathbf{R^{3c}}$ cada uno seleccionado independientemente de fluoro, cloro, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, amino, aminometilo, *N*-metilamino, *N*-

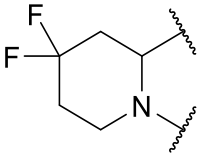
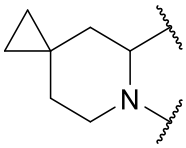
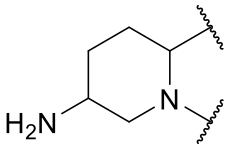
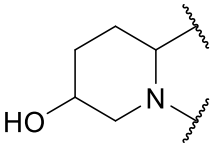
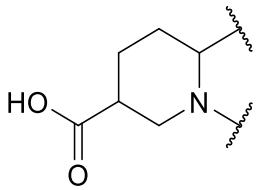
metilaminometilo, *N*-etilamino, *N*-etilaminometilo, *N*,*N*-dimetilamino, *N*,*N*-dimetilaminometilo, *N*,*N*-dietilamino, *N*,*N*-dietilaminometilo, *N*,*N*,*N*-trimetilamonio, *N*,*N*,*N*-trimetilmetilamonio, hidroxi, hidroximetilo, $–SO_2CH_3$, $–CH_2SO_2CH_3$, $–CH_2CH_2SO_2CH_3$, ciano, cianometilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, metoxietilo, carboxi, carboximetilo y carboxietilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a undécima.

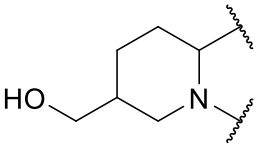
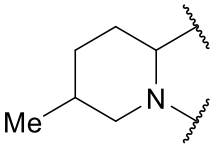
En una decimotercera realización de la invención, $\mathbf{R^{3b}}$ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, isobutilo, *n*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-metil-1-hidroxietilo, metoxietilo, aminometilo, 2-aminoetilo, *N*-metilaminometilo, 1-metil-1-aminoetilo, 2-aminoprop-2-ilo, 1-fenilmetilo, bencilo, imidazolilmetilo, tiazolilmetilo, aminocarbonilmetilo, aminocarboniletilo, tiometilo, $–CH_2CH_2SO_2CH_3$, carboximetilo, 2-carboxietilo, 3-carboxipropilo, 4-carboxibutilo, piperazinilmetilo y aminocarbonilaminopropilo, en donde $\mathbf{R^{3b}}$ puede estar sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes $\mathbf{R^{3c}}$ cada uno seleccionado independientemente de metilo, isopropilo, ciclopropilo, amino, *N*-metilamino, hidroxi, $–SO_2CH_3$, $–CH_2SO_2CH_3$, ciano, metoxi y carboxi, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a duodécima.

En una decimocuarta realización de la invención, $\mathbf{R^{3a}}$ y $\mathbf{R^{3b}}$, junto con los átomos a los que están unidos, forman un sistema de anillos saturado sustituido con 0, 1 o 2, sustituyentes $\mathbf{R^{3c}}$ y el sistema de anillos se selecciona de:

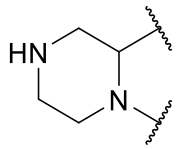
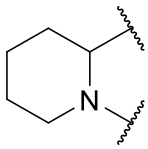
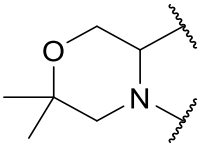
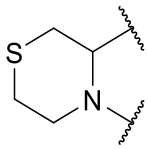
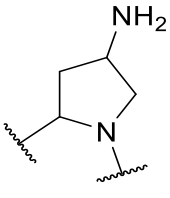
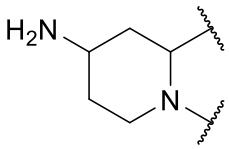


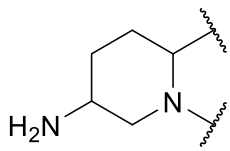
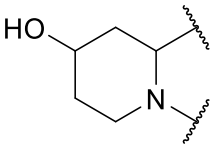
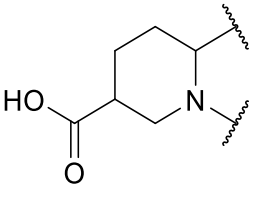
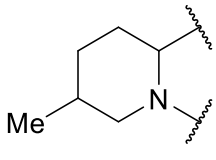
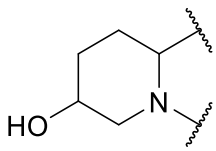
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 , y  , y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a decimotercera.

En una decimoquinta realización de la invención, $\mathbf{R^{3a}}$ y $\mathbf{R^{3b}}$, junto con los átomos a los que están unidos, forman un sistema de anillos saturado sustituido con 0, 1 o 2, sustituyentes $\mathbf{R^{3c}}$ y el sistema de anillos se selecciona de:

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  , y  ,

y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a decimocuarta.

En una decimosexta realización de la invención, $\mathbf{R^{4a}}$ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, hidroxi, metoxi y fluoro, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a decimoquinta.

En una decimoséptima realización de la invención, $\mathbf{R^{4a}}$ es hidrógeno o metilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a decimosexta.

En una decimoctava realización de la invención, $\mathbf{R^{4b}}$ se selecciona de indolilo, naftilo, quinolinilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina,

indazolilo, benzotiazolilo y benzotiofenilo, en donde $\mathbf{R^{4b}}$ está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes $\mathbf{R^{4c}}$ cada uno seleccionado independientemente de fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, hidroxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo, carboxi, carboximetilo y carboxietilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a decimoséptima.

En una decimonovena realización de la invención, $\mathbf{R^{4b}}$ se selecciona de indolilo, naftilo, quinolinilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina e indazolilo, en donde **R**4b está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes **R**4c cada uno seleccionado independientemente de fluoro, cloro, metilo y carboximetilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a decimoctava.

En una vigésima realización de la invención, $\mathbf{R^{5a}}$ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, *n*-butilo, isobutilo, ciclobutilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, fenilo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, oxazolilmetilo, tiazolilmetilo, imidazolilmetilo, triazolilmetilo, oxadiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, oxazoliletilo, tiazoliletilo, imidazoliletilo, triazoliletilo, oxadiazoliletilo, tiadiazoliletilo, oxazolilpropilo, tiazolilpropilo, imidazolilpropilo, triazolilpropilo, oxadiazolilpropilo, tiadiazolilpropilo, azetidinilmetilo, azetidiniletilo, oxetanilmetilo, oxetanilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, tetrahidrofuranoilmetilo, tetrahidrofuraniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, piperazinilmetilo, piperaziniletilo, tetrahidropiranilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxiisopropilo, hidroxibutilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, ciclopropilmetilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxiisopropilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoxietilo, etoxipropilo, cianometilo, cianoetilo, cianopropilo, cianobutilo, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxibutilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 3-amino-2,2-dimetilpropilo, ciclopropilmetilo, 4-aminobutilo, aminometilcarbonilaminoetilo, aminoetilcarbonilaminoetilo, aminometilcarbonilaminopropilo, aminoetilaminocarbonilmetilo, aminoetilaminocarboniletilo, aminoetilaminocarbonilpropilo, aminohexilcarbonilaminoetilo, aminohexilcarbonilaminoetilo, (*N*-metilamino)etilo, (*N*-metilamino)propilo, (*N*-etilamino)etilo, (*N*,*N*-dietilamino)propilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etilo, (*N*,*N*-dimetilamino)propilo, (*N*,*N*-dietilamino)etilo, (*N*,*N*-dietilamino)propilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)propilo, (*N*,*N*,*N*-trietilamonio)etilo, (*N*,*N*,*N*-trietilamonio)propilo, (*N*-metilamino)metilcarbonilaminoetilo, (*N*-

metilamino)etilcarbonilaminoetilo, (*N*-metilamino)metilcarbonilaminopropilo, (*N*-etilamino)metilcarbonilaminoetilo, (*N*-etilamino)etilcarbonilaminoetilo, (*N*-etilamino)metilcarbonilaminopropilo, (*N*-metilamino)pentilcarbonilaminoetilo, (*N*-metilamino)pentilcarbonilaminoetilo, (*N*-metilamino)pentilcarbonilaminopropilo, (*N*,*N*-dimetilamino)metilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)metilcarbonilaminopropilo, (*N*,*N*-dietilamino)metilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*-dietilamino)etilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*-dietilamino)metilcarbonilaminopropilo, (*N*,*N*-dimetilamino)pentilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)pentilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)pentilcarbonilaminopropilo, *N*,*N*,*N*-trimetil-etan-1-amonio, *N*,*N*,*N*-trimetil-propan-1-amonio, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)metilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)metilcarbonilaminopropilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etilcarbonilaminopropilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)pentilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)pentilcarbonilaminopropilo, (carboximetil)oxietilo y (carboximetil)oxipropilo, en donde $\mathbf{R^{5a}}$ está sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes $\mathbf{R^{5d}}$ cada uno seleccionado independientemente de cloro, flúor, hidroxi, hidroximetilo, hidroxietilo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, ciclobutilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, amino, aminometilo, aminoetilo, *N*-metilamino, (*N*-metilamino)metilo, (*N*-metilamino)etilo, *N*,*N*-dimetilamino, (*N*,*N*-dimetilamino)metilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etilo, *N*,*N*-dietilamino, (*N*,*N*-dietilamino)metilo, (*N*,*N*-dietilamino)etilo, aminometilcarbonilamino, aminoetilcarbonilamino, aminopentilcarbonilamino, aminometilcarbonilaminometilo, aminoetilcarbonilaminometilo, (*N*-metilamino)metilcarbonilamino, (*N*-metilamino)etilcarbonilamino, (*N*-metilamino)metilcarbonilaminometilo, (*N*-metilamino)etilcarbonilaminometilo, (*N*,*N*-dimetilamino)metilcarbonilamino, (*N*,*N*-dimetilamino)etilcarbonilamino, (*N*,*N*-dimetilamino)metilcarbonilaminometilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etilcarbonilaminometilo, (*N*,*N*-dietilamino)metilcarbonilamino, (*N*,*N*-dietilamino)etilcarbonilamino, (*N*,*N*-dietilamino)metilcarbonilaminometilo, (*N*,*N*-dietilamino)etilcarbonilaminometilo, *N*,*N*,*N*-trimetilamonio, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)metilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoxi, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoximetilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)metilcarbonilamino, (*N*,*N*,*N*-trietilamonio)metilcarbonilamino, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etilcarbonilamino, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)pentilcarbonilamino, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)metilcarbonilaminometilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etilcarbonilaminometilo,

ciano, cianometilo, cianoetilo, tetrazoilo, tetrazoilmetilo, tetrazoiletilo, carboximetoxi, carboxietoxi, carboximetoximetilo y carboxietoximetilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a decimonovena.

En una vigesimoprimera realización de la invención, $\mathbf{R^{5a}}$ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, ciclopropilmetilo, (1,3,4-oxadiazol-2-il)etilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, 3-carboxipropilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, hidroxipropilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, metoxietilo, metoxipropilo, aminocarboxietilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, carboximetoxietilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etilo, *N*,*N*,*N*-trimetil-etan-1-amonio, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoxietilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)metilcarbonilaminoetilo y (carboximetil)oxietilo, en donde $\mathbf{R^{5a}}$ está sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes $\mathbf{R^{5d}}$ cada uno seleccionado independientemente de fluoro, hidroxi, hidroximetilo, metilo, carboxi, carboximetilo, metoxi, amino, *N*,*N*-dimetilamino, *N*,*N*,*N*-trimetilamonio, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoxi, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)metilcarbonilamino, ciano, tetrazoílo y carboximetoxi, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a vigésima.

En una vigesimosegunda realización de la invención, $\mathbf{R^{5b}}$ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, *n*-propilo, ciclopropilo, isobutilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, oxetanilmetilo, tetrahidrofurilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxibutilo, (carboximetoxi)metilo, (carboximetoxi)etilo, (carboxietoxi)metilo, (carboxietoxi)etilo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, (*N*-metilamino)metilo, (*N*-metilamino)etilo, (*N*-metilamino)propilo, (*N*-metilamino)butilo, (*N*,*N*-dimetilamino)metilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etilo, (*N*,*N*-dimetilamino)propilo, (*N*,*N*-dimetilamino)butilo, (*N*,*N*-dietilamino)metilo, (*N*,*N*-dietilamino)etilo, (*N*,*N*-dietilamino)propilo, (*N*,*N*-dietilamino)butilo, *N*,*N*,*N*-trimetilmetan-1-ilamonio, *N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-ilamonio, *N*,*N*,*N*-trietiletan-1-ilamonio, *N*,*N*,*N*-trimetilpropan-1-ilamonio, *N*,*N*,*N*-trimetilbutan-1-ilamonio, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoximetilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoxietilo, (*N*,*N*,*N*-trietilamonio)etoxietilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoxipropilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoxibutilo, aminocarbonilmetilo, aminocarboniletilo, aminocarbonilpropilo, aminocarbonilbutilo, (*N*-metilamino)carbonilmetilo, (*N*-metilamino)carboniletilo, (*N*-metilamino)carbonilpropilo, (*N*-metilamino)carbonilbutilo, (*N*,*N*-

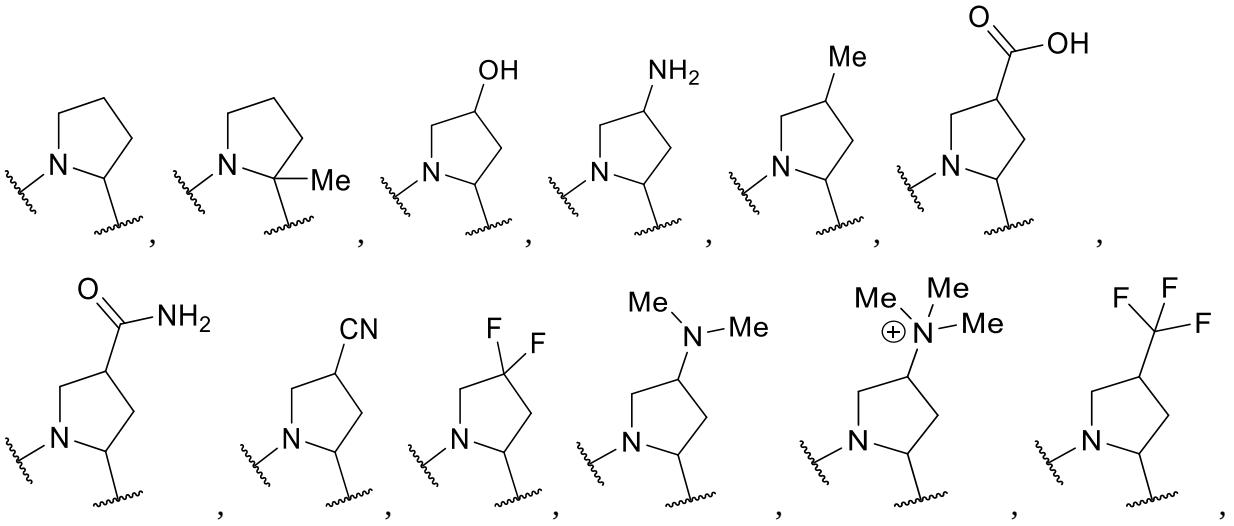
dimetilamino)carbonilmetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carboniletilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carbonilpropilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carbonilbutilo, aminometilcarbonilaminoetilo, aminometilcarbonilaminopropilo, aminoetilcarbonilaminoetilo, aminoetilcarbonilaminopropilo, (*N*,*N*-dimetilamino)metilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)metilcarbonilaminopropilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etilcarbonilaminopropilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)metilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*,*N*-trietilamonio)metilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)metilcarbonilaminopropilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etilcarbonilaminopropilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoxietilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoxipropilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, cianometilo, cianoetilo, cianopropilo, cianoisopropilo y cianobutilo, en donde $\mathbf{R^{5b}}$ está sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes $\mathbf{R^{5e}}$ cada uno seleccionado independientemente de cloro, flúor, hidroxi, hidroximetilo, hidroxietilo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, ciclobutilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, amino, aminometilo, aminoetilo, *N*-metilamino, (*N*-metilamino)metilo, (*N*-metilamino)etilo, *N*,*N*-dimetilamino, (*N*,*N*-dimetilamino)metilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etilo, *N*,*N*-dietilamino, (*N*,*N*-dietilamino)metilo, (*N*,*N*-dietilamino)etilo, aminometilcarbonilamino, aminoetilcarbonilamino, aminopentilcarbonilamino, aminometilcarbonilaminometilo, aminoetilcarbonilaminometilo, (*N*-metilamino)metilcarbonilamino, (*N*-metilamino)etilcarbonilamino, (*N*-metilamino)metilcarbonilaminometilo, (*N*-metilamino)etilcarbonilaminometilo, (*N*,*N*-dimetilamino)metilcarbonilamino, (*N*,*N*-dimetilamino)etilcarbonilamino, (*N*,*N*-dimetilamino)metilcarbonilaminometilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etilcarbonilaminometilo, (*N*,*N*-dietilamino)metilcarbonilamino, (*N*,*N*-dietilamino)etilcarbonilamino, (*N*,*N*-dietilamino)metilcarbonilaminometilo, (*N*,*N*-dietilamino)etilcarbonilaminometilo, *N*,*N*,*N*-trimetilamonio, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)metilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoxi, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoximetilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)metilcarbonilamino, (*N*,*N*,*N*-trietilamonio)metilcarbonilamino, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etilcarbonilamino, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)pentilcarbonilamino, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)metilcarbonilaminometilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etilcarbonilaminometilo, ciano, cianometilo, cianoetilo, tetrazoilo, tetrazoilmetilo, tetrazoiletilo, carboximetoxi, carboxietoxi, carboximetoximetilo y carboxietoximetilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a vigesimoprimera.

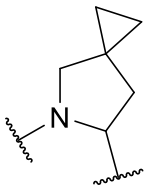
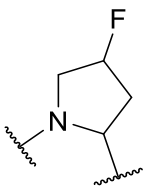
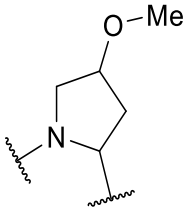
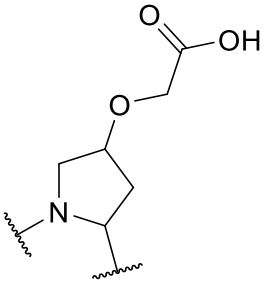
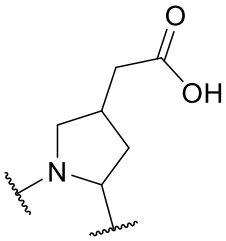
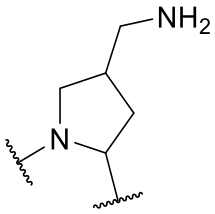
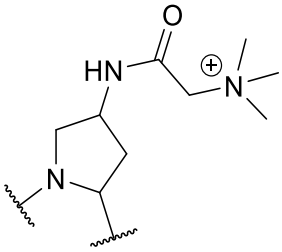
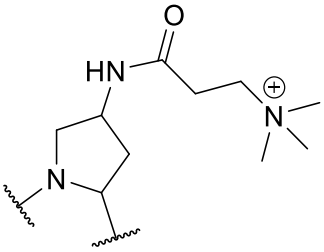
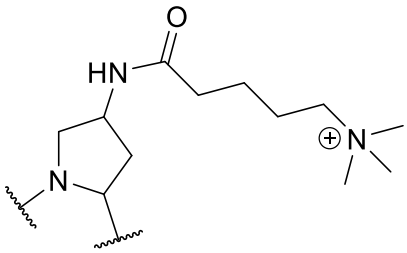
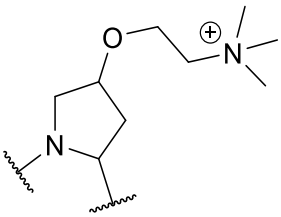
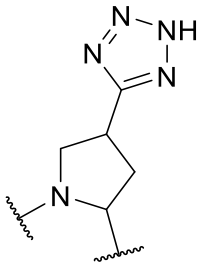
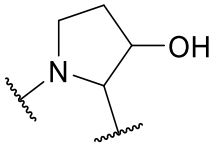
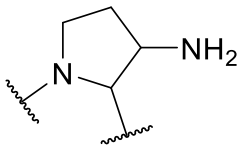
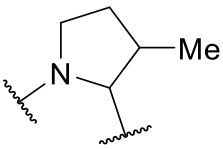
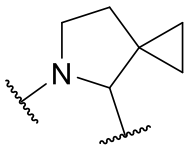
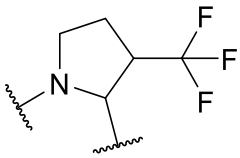
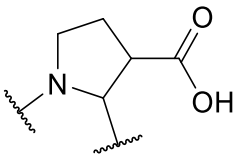
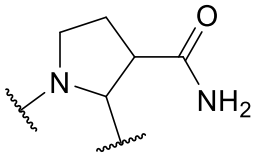
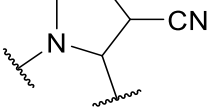
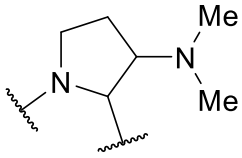
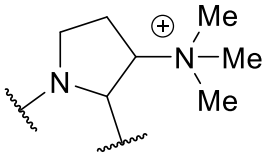
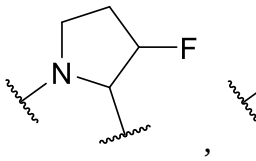
En una vigesimotercera realización de la invención, $\mathbf{R^{5b}}$ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, ciclopropilmetilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-carboxietilo, 3-carboxipropilo, 2-aminoetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etilo, 2-metoxietilo, *N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-amonio, (*N*,*N*,*N*-trimetil-amonio)metilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*,*N*-trimetil-amonio)etoxietilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, y (carboximetoxi)etilo, en donde $\mathbf{R^{5b}}$ está sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes $\mathbf{R^{5e}}$ cada uno seleccionado independientemente de fluoro, hidroxi, hidroximetilo, metilo, carboxi, carboximetilo, metoxi, amino, *N*,*N*-dimetilamino, *N*,*N*,*N*-trimetilamonio, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoxi, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)metilcarbonilamino, ciano, tetrazoílo y carboximetoxi, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a vigesimosegunda.

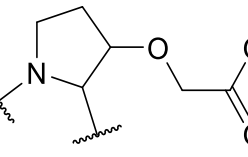
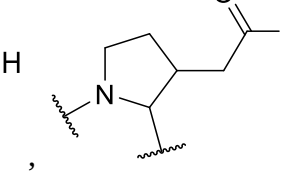
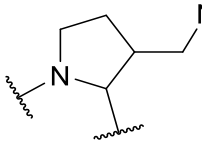
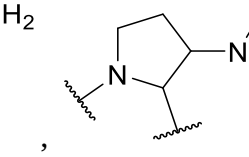
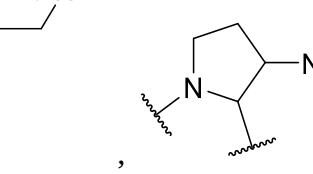
En una vigesimocuarta realización de la invención, $\mathbf{R^{5c}}$ es hidrógeno, metilo o etilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a vigesimotercera.

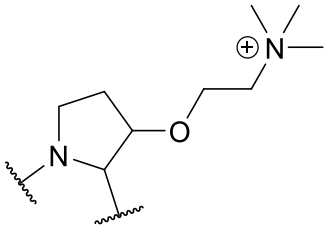
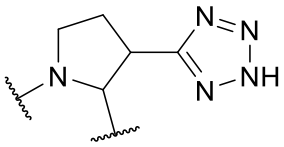
En una vigesimoquinta realización de la invención, $\mathbf{R^{5c}}$ es hidrógeno o metilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a vigesimocuarta.

En una vigesimosexta realización de la invención, $\mathbf{R^{5a}}$ y $\mathbf{R^{5b}}$, junto con los átomos a los que están unidos, forman un sistema de anillos monocíclico o bicíclico saturado sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes $\mathbf{R^{5d}}$ y 0, 1, 2 o 3 $\mathbf{R^{5e}}$, en donde dicho sistema de anillos monocíclico o bicíclico se selecciona de:

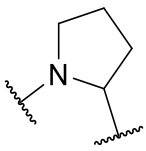
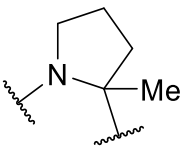
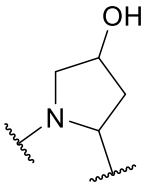
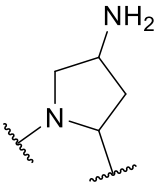
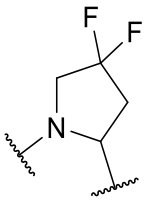
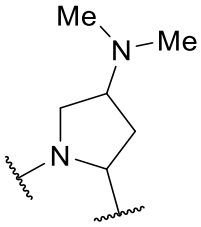
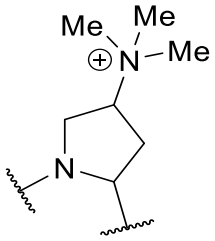
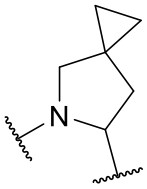
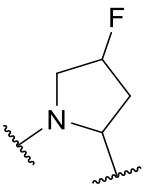
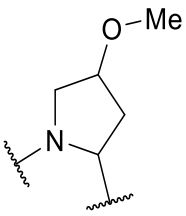
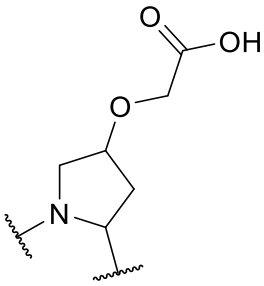
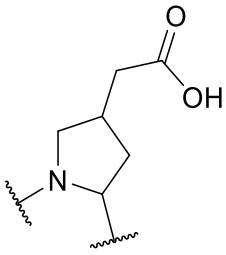
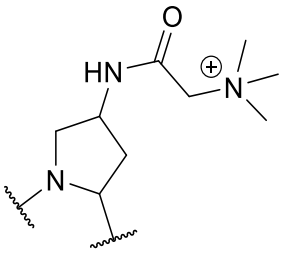
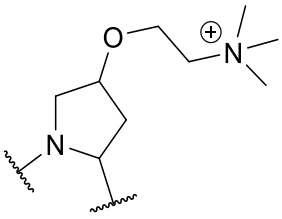
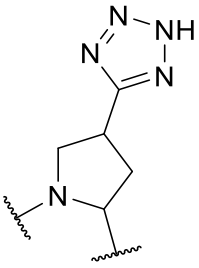
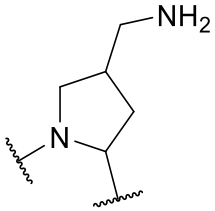
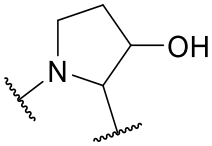



, y

, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a decimosexta y vigesimoprimera a vigesimoquinta.

En una vigesimoséptima realización de la invención, $\mathbf{R^{5a}}$ y $\mathbf{R^{5b}}$, junto con los átomos a los que están unidos, forman un sistema de anillos monocíclico o bicíclico saturado sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes $\mathbf{R^{5d}}$ y 0, 1, 2 o 3 $\mathbf{R^{5e}}$, en donde dicho sistema de anillos monocíclico o bicíclico se selecciona de:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a decimosexta y

vigesimoprimera a vigesimosexta.

En una vigesimoctava realización, $\mathbf{R^{6a}}$ se selecciona de hidrógeno, hidroxi, metilo, etilo, propilo y metoxi, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a vigesimoséptima.

En una vigesimonovena realización, $\mathbf{R^{6a}}$ se selecciona de hidrógeno y metilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a vigesimoctava.

En una trigésima realización, $\mathbf{R^{6b}}$ se selecciona de hidrógeno, hidroxi, metilo, etilo, propilo, metoxi y etoxi, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a vigesimonovena.

En una trigésima primera realización, $\mathbf{R^{6b}}$ se selecciona de hidrógeno, hidroxi y metilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a trigésima.

En una trigésima segunda realización, $\mathbf{R^{6c}}$ se selecciona de aminocarbonilo, (aminocarbonil)metilo, (aminocarbonil)etilo, (aminocarbonil)propilo, (*N*-metilamino)carbonilo, (*N*-metilamino)carbonilmetilo, (*N*-metilamino)carboniletilo, (*N*-metilamino)carbonilpropilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carbonilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carbonilmetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carboniletilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carbonilpropilo, (*N*,*N*-dietilamino)carbonilo, (*N*,*N*-dietilamino)carbonilmetilo, (*N*,*N*-dietilamino)carboniletilo, (*N*,*N*-dietilamino)carbonilpropilo, aminocarbonilamino, (aminocarbonilamino)metilo, (aminocarbonilamino)etilo, (aminocarbonilamino)propilo, metoxi, metoximetilo, metoxietilo, etoxi, etoximetilo, etoxietilo, metilsulfonilo, (metilsulfonil)metilo, (metilsulfonil)etilo, (metilsulfonil)propilo, amino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminoisopropilo, aminobutilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, hidroxi, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxiisopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metilo, etilo, isopropilo, *n*-propilo, isobutilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, fenilo y bencilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a trigésima primera.

En una trigésima tercera realización, $\mathbf{R^{6c}}$ se selecciona de aminocarbonilo, (aminocarbonil)metilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carbonilmetilo, aminocarbonilamino, (aminocarbonilamino)etilo, metoximetilo, (metilsulfonil)metilo, hidroxi y metilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a trigésima segunda.

En una trigésima cuarta realización, $\mathbf{R^{7a}}$ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, hidroxi, metoxi y etoxi, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a trigésima tercera.

En una trigésima quinta realización, $\mathbf{R^{7a}}$ se selecciona de hidrógeno, metilo e hidroxi, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a trigésima cuarta.

En una trigésima sexta realización, $\mathbf{R^{7b}}$ se selecciona de fenilo, bifenilo, naftilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 3-oxoisoindolinilo y biciclo[1.1.1]pentilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a trigésima quinta.

En una trigésima séptima realización, $\mathbf{R^{7b}}$ se selecciona de fenilo, piridilo, pirimidilo, furilo, tiazolilo y 3-oxoisoindolinilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a trigésima sexta.

En una trigésima octava realización de la invención, $\mathbf{R^{7c}}$ se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, hidroxi, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, carboxi, carboximetilo, metoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilo, carboximetoxi, carboxietoxi, carboximetoximetilo, aminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carbonilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carbonilmetilo, amino, aminometilo, *N*,*N*-dimetilamino, (*N*,*N*-dimetilamino)metilo, (*N*,*N*-dietilamino)metilo, *N*,*N*,*N*-trimetilamonio, *N*,*N*,*N*-trimetilmetilamonio, *N*,*N*,*N*-trietilmetilamonio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, $–SO_2OH$,– CH_2SO_2OH, $–SO_2NH_2$, $–CH_2SO_2NH_2$, aminoetoxi, aminoetoximetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etoxi, *N*,*N*,*N*-trimetilet-1-oxi-amonio, aminocarbonilamino y aminocarbonilaminometilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a trigésima séptima.

En una trigésima novena realización de la invención, $\mathbf{R^{7c}}$ se selecciona de hidroxi, carboximetoxi, flúor, cloro, metoxi, carboxi, carboximetilo, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, aminometilo, $–SO_2OH$, $–SO_2NH_2$, $–CH_2SO_2OH$, aminoetoxi y aminocarbonilamino, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a trigésima octava.

En una cuadragésima realización, $\mathbf{R^{8a}}$ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, hidroxi, metoxi y etoxi, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a trigésima novena.

En una cuadragésima primera realización, $\mathbf{R^{8a}}$ se selecciona de hidrógeno y metilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a cuadragésima.

En una cuadragésima segunda realización de la invención, $\mathbf{R^{8b}}$ se selecciona de indolilo, naftilo, indolilmetilo, naftilmetilo, quinolinilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, indazolilo, benzotiazolilo y benzotiofenilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a cuadragésima primera.

En una cuadragésima tercera realización de la invención, $\mathbf{R^{8b}}$ se selecciona de indolilo, naftilo y pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a cuadragésima segunda.

En una cuadragésima cuarta realización de la invención, cada $\mathbf{R^{8c}}$ se selecciona independientemente de metilo, etilo, isopropilo, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, amino, aminometilo, nitro, hidroxi, hidroximetilo, carboxi, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, metoxi, etoxi y trifluorometoxi, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a cuadragésima cuarta.

En una cuadragésima quinta realización de la invención, cada $\mathbf{R^{8c}}$ se selecciona independientemente de flúor, cloro, bromo y ciano, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a cuadragésima cuarta.

En una cuadragésima sexta realización de la invención, $\mathbf{R^{9}}$ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo y propilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a cuadragésima quinta.

En una cuadragésima séptima realización de la invención, $\mathbf{R^{9}}$ es hidrógeno o metilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a cuadragésima sexta.

En una cuadragésima octava realización de la invención, $\mathbf{R^{10a}}$ se selecciona de hidrógeno, hidroxi, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi y propoxi, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a cuadragésima séptima.

En una cuadragésima novena realización de la invención, $\mathbf{R^{10a}}$ se selecciona de hidrógeno e hidroxi, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a cuadragésima octava.

En una quincuagésima realización de la invención, $\mathbf{R^{10b}}$ se selecciona de fenilo, bencilo, bifenilo, bifenilmetilo, piridilo, piridilmetilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolilmetilo, pirazolilo, furilo, furilmetilo, oxazolilo, oxazolilmetilo, tiazolilo, indolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina y biciclo[1.1.1]pentilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a cuadragésima novena.

En una quincuagésima primera realización de la invención, $\mathbf{R^{10b}}$ se selecciona de fenilo y pirimidilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a quincuagésima.

En una quincuagésima segunda realización, cada $\mathbf{R^{10c}}$ se selecciona independientemente de metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, *n*-butilo, isobutilo, ciclobutilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxi, hidroximetilo, hidroxietilo, ciano, amino, aminometilo, aminoetilo, *N*-metilamino, (*N*-metilamino)metilo, (*N*-metilamino)etilo, *N*,*N*-dimetilamino, (*N*,*N*-dimetilamino)metilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etilo, *N*,*N*,*N*-trimetilamonio, *N*,*N*,*N*-trimetilmetan-ilamonio, aminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, aminocarboniletilo, (*N*-metilamino)carbonilo, (*N*-metilamino)carbonilmetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carbonilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carbonilmetilo, aminocarbonilamino, aminocarbonilaminometilo, metilcarbonilamino, metilcarbonilaminometilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarboxi, carboximetoxi, carboxietoxi, carboximetoximetilo, carboxietoximetilo, $–S(=O)_2OH$, $–CH_2(S(=O)_2OH)$, $–S(=O)_2NH_2$, $–CH_2(S(=O)_2NH_2)$, aminoetoxi, aminopropoxi, (*N*-metilamino)etoxi, (*N*-etilamino)etoxi, (*N*,*N*-dimetilamino)etoxi, (*N*,*N*-dietilamino)etoxi, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoxi, metoxi, etoxi, metoximetilo, etoximetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a quincuagésima primera.

En una quincuagésima tercera realización, cada $\mathbf{R^{10c}}$ se selecciona independientemente de fluoro, carboxi, carboximetilo, (carboximetil)oxi, aminocarbonilo, amino, aminometilo, $–SO_2OH$, $–SO_2NH_2$, hidroxi y aminocarbonilamino, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a quincuagésima segunda.

En una quincuagésima cuarta realización de la invención, $\mathbf{R^{11a}}$ se selecciona de

hidrógeno, hidroxi, metilo, etilo, metoxi y etoxi, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a quincuagésima tercera.

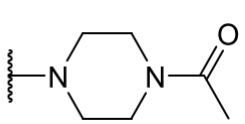
En una quincuagésima quinta realización de la invención, $\mathbf{R^{11a}}$ se selecciona de hidrógeno e hidroxi, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a quincuagésima cuarta.

En una quincuagésima sexta realización, $\mathbf{R^{11b}}$ se selecciona de (H_2N–C(=NH)–NH)metilo, (H_2N–C(=NH)–NH)etilo, (H_2N–C(=NH)–NH)propilo, (H_2N–C(=NH)–NH)butilo, fenilo, bencilo, piridinilo, piridinilmetilo, indolilo, indolilmetilo, piridazinilo, piridazinilmetilo, pirimidilo, pirimidilmetilo, pirazinilo, pirazinilmetilo, imidazolilo, imidazolilmetilo, pirazolilo, pirazolilmetilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina, oxazolilo, oxazolilmetilo, tiazolilo y triazolilmetilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a quincuagésima quinta.

En una quincuagésima séptima realización, $\mathbf{R^{11b}}$ se selecciona de fenilo, (H_2N–C(=NH)–NH)etilo, piridinilo, indolilo e imidazolilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a quincuagésima sexta.

En una quincuagésima octava realización de la invención, cada $\mathbf{R^{11c}}$ se selecciona independientemente de fluoro, cloro, bromo, yodo, (carboximetil)oxi, (carboximetil)oximetilo, (carboxietil)oxi, hidroxi, hidroximetilo, hidroxietilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, carboxi, carboximetilo, aminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, (*N*-metilamino)carbonilo, (*N*-metilamino)carbonilmetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carbonilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carbonilmetilo, amino, *N*-metilamino, *N*,*N*-dimetilamino, *N*,*N*-dietilamino, aminometilo, (*N*,*N*-dimetilamino)metilo, (*N*,*N*-dietilamino)metilo, *N*,*N*,*N*-trimetilamonio, *N*,*N*,*N*-trimetilmet-1-il-amonio, *N*,*N*,*N*-trietilamonio, *N*,*N*,*N*-trietilmet-1-il-amonio, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, trifluorometilo, aminoetoxi, aminopropoxi, aminoetoximetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etoxi, *N*,*N*,*N*-trimetilet-1-iloxi-amonio, ciano y metilcarbonilpiperazilo [(*N*-acetil)piperazilo] y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a quincuagésima séptima.

En una quincuagésima novena realización de la invención, cada $\mathbf{R^{11c}}$ se selecciona independientemente de (carboximetil)oxi, flúor, cloro, hidroxi, metoxi, trifluorometoxi, carboxi, carboximetilo, aminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, aminometilo, aminoetoxi, (*N*,*N*-

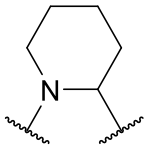
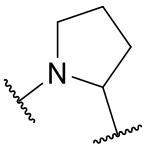
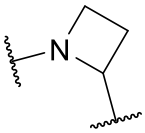
dimetilamino)etoxi y metilcarbonilpiperazilo [(*N*-acetil)piperazilo o ], y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a quincuagésima octava.

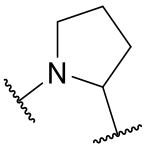
En una sexagésima realización de la invención, $\mathbf{R^{12a}}$ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo e isopropilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a quincuagésima novena.

En una sexagésima primera realización de la invención, $\mathbf{R^{12a}}$ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, y *n*-propilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a sexagésima.

En una sexagésima segunda realización, $\mathbf{R^{12b}}$ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo y propilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a sexagésima primera.

En una sexagésima tercera realización, $\mathbf{R^{12b}}$ se selecciona de hidrógeno y metilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a sexagésima segunda.

En una sexagésima cuarta realización de la invención, $\mathbf{R^{12a}}$ y $\mathbf{R^{12b}}$, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo saturado seleccionado de  ,  , y  , y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a sexagésima tercera.

En una sexagésima quinta realización de la invención, $\mathbf{R^{12a}}$ y $\mathbf{R^{12b}}$, junto con los átomos a los que están unidos forman  , y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a sexagésima cuarta.

En una sexagésima sexta realización, $\mathbf{R^{13a}}$ es hidrógeno, metilo o propilo, y los demás

grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a sexagésima quinta.

En una sexagésima séptima realización, $\mathbf{R^{13b}}$ es hidrógeno o metilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a sexagésima sexta.

En una sexagésima octava realización, $\mathbf{R^{13c}}$ se selecciona de indolilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, quinolinilo, indazolilo y naftilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a sexagésima séptima.

En una sexagésima novena realización, $\mathbf{R^{13c}}$ se selecciona de indolilo y pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a sexagésima octava.

En una septuagésima realización, cada $\mathbf{R^{13d}}$ se selecciona independientemente de fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, carboxi, carboximetilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y etoxi, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a sexagésima novena.

En una septuagésima primera realización, cada $\mathbf{R^{13d}}$ se selecciona independientemente de metilo, cloro y metoxi, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a septuagésima.

En una septuagésima segunda realización, cada $\mathbf{R^{14a}}$ se selecciona independientemente de amino, hidroxi, *N*-metilamino, *N*,*N*-dimetilamino, *N*-etilamino, metoxi y etoxi, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a septuagésima primera.

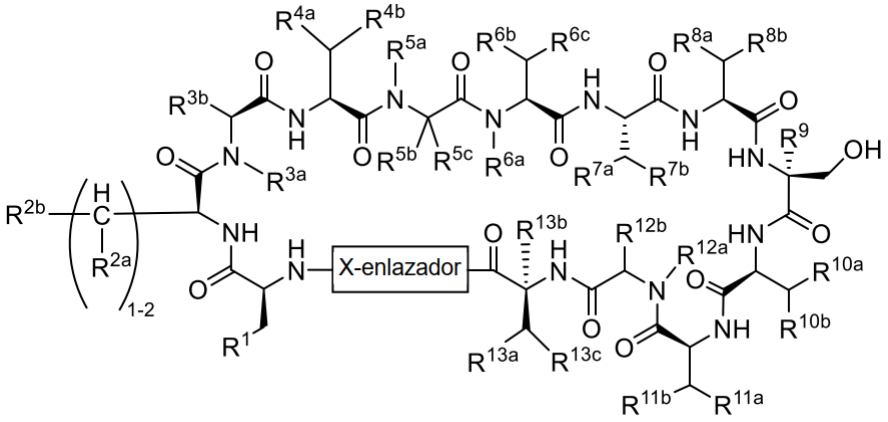
En una septuagésima tercera realización, cada $\mathbf{R^{14a}}$ es independientemente amino, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a septuagésima segunda.

En una septuagésima cuarta realización, cada $\mathbf{R^{14b}}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, fenilo, bencilo, clorofenilo, diclorofenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, bromofenilo, yodofenilo, clorobencilo, diclorobencilo, fluorobencilo, difluorobencilo, bromobencilo, yodobencilo, naftilo, naftilmetilo, pirazolilo, pirazolilmetilo, indolilo, indolilmetilo, imidazolilo, imidazolilmetilo, piridilo y piridilmetilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones

primera a septuagésima tercera.

En una septuagésima quinta realización, cada $\mathbf{R^{14b}}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, etilo y fenilo, y los demás grupos son como los proporcionados en la Fórmula general (I) anterior o como en las realizaciones primera a septuagésima cuarta.

En una septuagésima sexta realización, el compuesto de Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es:



(I)

$\mathbf{R^1}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-10}, (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-10}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{0-10}), aril(alquilo C_{0-10}), heteroaril(alquilo C_{0-10}), cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-10}), heterocicloalquil(alquilo C_{0-10}), fluoroalquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, (alquil C_{0-6})carbonilamino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{0-6})aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonilamino(alquilo C_{0-6}), arilcarbonilamino(alquilo C_{0-6}), arilaminocarbonil(alquilo C_{0-6}), heteroarilcarbonilamino(alquilo C_{0-6}), heteroarilaminocarbonil(alquilo C_{0-6}), alquiloxi C_{1-6}, (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (cicloalquil (C_{3-12}))oxi(alquilo C_{0-6}), (cicloalquil (C_{3-12})alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{0-6})carboxi(alquilo C_{0-6}), $N^-=N^+=N$–(alquilo C_{0-6}) y H_2N–C(=NH)NH–(alquilo C_{0-6}),

en donde $\mathbf{R^1}$ está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes $\mathbf{R^{1a}}$ cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6}, amino, ciano, halo, hidroxi, cicloalquiloxi (C_{3-12}) y alquiloxi C_{1-6};

cada $\mathbf{R^{2a}}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, flúor y alquiloxi C_{1-4};

$\mathbf{R^{2b}}$ se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, en donde dicho

heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno,

en donde **R^{2b}** está sustituido con 0, 1 o 2 **R^{2c}** seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6}, amino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{0-6}), aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), hidroxi, halo, (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquiloxi C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquiloxi C_{0-6}), (alquiloxi C_{1-6})carbonil(alquilo C_{0-6}), carboxi(alquilo C_{0-6}), carboxi(alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6}), haloalquilo C_{1-6}, haloalquiloxi C_{1-6} y alquiloxi C_{1-6};

R^{3a} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, hidroxi(alquilo C_{1-6}), amino, amino(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-10}, cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-10}) y carboxi(alquilo C_{1-6}), en donde **R^{3a}** puede estar sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes **R^{3c}**;

R^{3b} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-10}, amino(alquilo C_{1-10}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{1-10}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{1-6}), haloalquilo C_{1-6}, aril(alquilo C_{0-10}), heteroaril(alquilo C_{0-10}), cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-10}), heterocicloalquil(alquilo C_{0-10}), (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{1-6}), cicloalquiloxi (C_{3-12})(alquilo C_{1-6}), carboxi(alquilo C_{1-6}), aminocarbonil(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{1-6}), aminocarbonilamino(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonilamino(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})tio(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})SO_2(alquilo C_{1-6}) y (alquil C_{1-6})sulfinil(alquilo C_{1-6}), en donde **R^{3b}** puede estar sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes **R^{3c}**;

cada **R^{3c}** se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, amino, (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino, (alquil C_{1-6})$_3N^+$–, (alquil C_{1-6})SO_2(alquilo C_{0-6}), ciano, ciano(alquilo C_{1-6}), hidroxi, hidroxi(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6}) y carboxi(C_{0-6}) (alquilo C_{0-6});

y en donde **R^{3a}** y **R^{3b}**, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un sistema de anillos saturado, en donde dicho sistema de anillos saturado puede estar sustituido con 0, 1 o 2, sustituyentes **R^{3c}**;

R^{4a} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxi, alquiloxi C_{1-4} y flúor;

R^{4b} se selecciona de heteroaril(alquilo C_{0-3}) bicíclico y aril(alquilo C_{0-3}) bicíclico,

en donde **R^{4b}** está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes **R^{4c}** cada uno seleccionado independientemente de halo, hidroxi, ciano, nitro, carboxi(alquilo C_{0-6}), (alquiloxi C_{1-6})carbonil(alquilo C_{0-6}), alquiloxi C_{1-6}, (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^{5a} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-10}, carboxi(alquilo C_{1-10}), hidroxi, hidroxi(alquilo C_{1-10}), ciano(alquilo C_{1-10}), heterocicloalquil(alquilo C_{0-10}), (C_{1-6} alquil)$_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{1-6}), (carboxi(alquil C_{1-10}))oxi(alquilo C_{1-6}), aril(alquilo C_{0-6}), heteroaril(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{1-6}), (alquiloxi C_{1-6})carbonil(alquilo C_{0-6}), amino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{2-10}), (cicloalquil C_{3-12})(alquilo C0-6) y fluoroalquilo C_{1-10}, y en donde **R^{5a}** está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes **R^{5d}**;

R^{5b} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-10}, hidroxi(alquilo C_{1-10}), carboxi(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{1-6}), aminocarbonil(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{1-6}), carboxi(alquil C_{1-10})oxi(alquilo C_{1-6}), ciano(alquilo C_{1-10}), amino(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{1-6}), heterocicloalquil(alquilo C_{0-10}), cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-10}) y haloalquilo C_{1-10}, en donde **R^{5b}** está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes **R^{5d}**, en donde **R^{5a}** y **R^{5b}**, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo monocíclico o bicíclico saturado, en donde dicho anillo monocíclico o bicíclico está sustituido con 0, 1 o 2 **R^{5d}**;

cada **R^{5d}** se selecciona independientemente de halo, hidroxi, alquilo C_{1-10}, hidroxi(alquilo C_{1-10}), carboxi(alquilo C_{1-6}), alquiloxi C_{1-6}, (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-6}), (carboxi(alquil C_{1-6}))oxi(alquilo C_{1-6}), ciano y haloalquilo C_{1-6}, y dos sustituyentes **R^{5d}** junto con el átomo al que están unidos se pueden juntar para formar un anillo saturado;

R^{5c} es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, hidroxi(alquilo C_{1-4}), alquiloxi C_{1-4}, (alquil C_{1-4})oxi(alquilo C_{1-4}), hidroxi, amino o halo;

R^{6a} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, amino, alquiloxi C_{1-4} y alquilo C_{1-6};

R^{6b} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxi, alquiloxi C_{1-4} y flúor;

R^{6c} se selecciona de alquiloxi C_{1-6}, (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{1-6}), haloalquilo C_{1-10}, aril(alquilo C_{0-6}), heteroaril(alquilo C_{0-10}), (alquil C_{1-6})SO_2(alquilo C_{0-6}), hidroxi, hidroxi(alquilo C_{1-6}), amino(alquilo C_{0-6}), (alquil C1-6)$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})carbonilamino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonilamino(alquilo C_{0-6}) y carboxi(alquilo C_{0-6});

R^{7a} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxi, alquiloxi C_{1-4} y flúor;

R^{7b} se selecciona de aril(alquilo C_{0-6}), heteroaril(alquilo C_{0-6}) y cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-6}), en donde **R^{7b}** está sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes **R^{7c}** cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-10}, fluoroalquiloxi C_{1-10}, (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-5}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{0-5}), carboxi(alquilo C_{0-6}), (alquiloxi C_{1-6})carbonil(alquilo C_{0-6}), carboxi(alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6}), aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), hidroxi, hidroxi(alquilo C_{1-6}), halo, –(alquil C_{0-5})–(S(=O)$_2$OH), –(alquil C_{0-5})–(S(=O)$_2$NH$_2$), amino(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonilamino(alquilo C_{0-6}), haloalquilo C_{1-10}, haloalquiloxi C_{1-10} y (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6});

R^{8a} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxi, alquiloxi C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-6}, fluoroalquiloxi C_{1-4} y halo;

R^{8b} se selecciona de aril(alquilo C_{0-3}) y heteroaril(alquilo C_{0-3}), en donde **R^{8b}** está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes **R^{8c}** cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1--4}, halo, ciano, nitro, carboxi, amino, hidroxi, fluoroalquilo C_{1-6}, fluoroalquiloxi C_{1-6}, alquiloxi C_{1-6}, amino(alquilo C_{0-3}) y hidroxi(alquilo C_{1-6});

R^9 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-4};

R^{10a} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alquiloxi C_{1-4} y flúor;

R^{10b} se selecciona de cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-3}), aril(alquilo C_{0-3}) y heteroaril(alquilo C_{0-3}), en donde dicho heteroarilo contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, en donde **R^{10b}** está sustituido con 0, 1 o 2 **R^{10c}** en donde cada **R^{10c}** se selecciona independientemente de alquilo C_{1-10}, fluoroalquilo C_{1-10}, fluoroalquiloxi C_{1-10}, amino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{0-6}), hidroxi, ciano, halo, hidroxi(alquilo C_{1-6}), aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonilamino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})carbonilamino(alquilo C_{0-6}), carboxi(alquilo C_{0-6}), (alcoxi C_{1-6})carbonil(alquilo C_{0-6}), carboxi(C_{1-6} alquil)oxi(alquilo C_{0-6}), –(alquil C_{0-5})–(S(=O)$_2$OH), –(alquil C_{0-5})–(S(=O)$_2$NH$_2$), amino(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquil C_{0-}

6)oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6}), haloalquiloxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-6}) y heterocicloalquil(alquilo $_{0-6}$);

R^{11a} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alquiloxi C_{1-4} y flúor;

R^{11b} se selecciona de aril(alquilo C_{0-3}) y heteroaril(alquilo C_{0-3}) en donde dicho heteroarilo contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, y H_2N–C(=NH)NH–(alquilo C_{1-6}), en donde **R^{11b}** está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes **R^{11c}** cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6}, amino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{0-6}), hidroxi, ciano, halo, hidroxi(alquilo C_{1-6}), (alquilo C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), carboxi(alquilo C_{0-6}), carboxi(alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6}), amino(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6}), haloalquiloxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-6}), heterocicloalquil(alquilo C_{0-6}) y ((alquiloxi C_{1-6})carbonil)heterocicloalquil(alquilo C_{0-10});

R^{12a} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, amino, alquilo C_{1-10} y cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-6});

R^{12b} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-10} y cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-6});

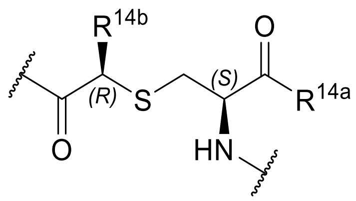
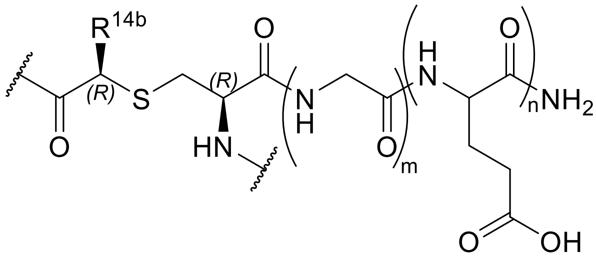
en donde **R^{12a}** y **R^{12b}**, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo saturado;

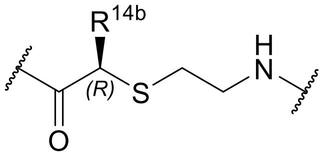
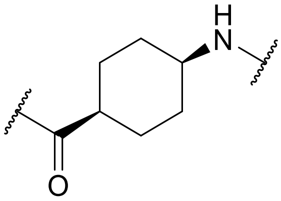
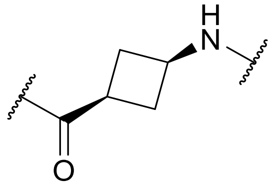
R^{13a} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-4};

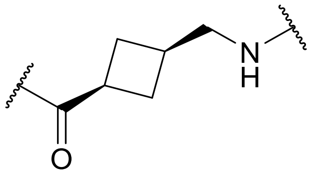
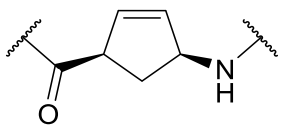
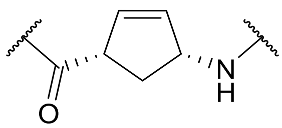
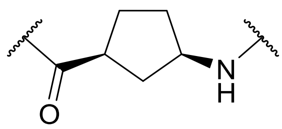
R^{13b} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alquiloxi C_{1-4} y flúor;

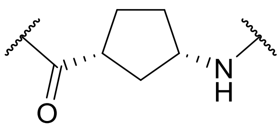
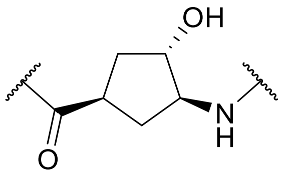
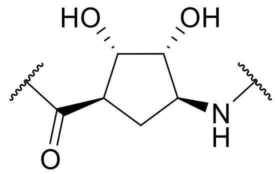
R^{13c} se selecciona de un heteroarilo que contiene nitrógeno bicíclico que tiene 1 o 2 nitrógeno y arilo-bicíclico y en donde **R^{13c}** está sustituido independientemente con 0, 1 o 2 sustituyentes **R^{13d}** cada uno seleccionado independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, carboxi(alquilo C_{0-4}), haloalquiloxi C_{1-4} y alquiloxi C_{1-4};

—X-enlazador— se selecciona de

 ,
 ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  , y  ,

en donde **R^{14a}** se selecciona de amino, hidroxi, (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino y alquiloxi C_{1-6};

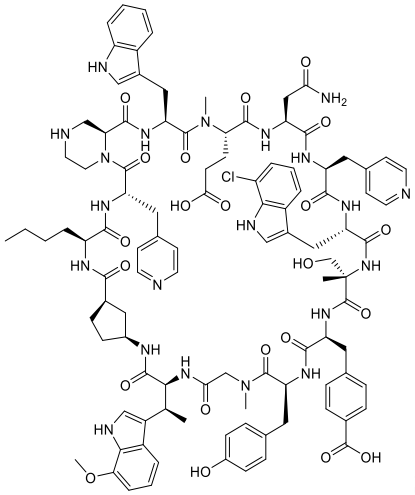
m se selecciona de 1, 2, 3 o 4;

n se selecciona de 1, 2, 3 o 4; y

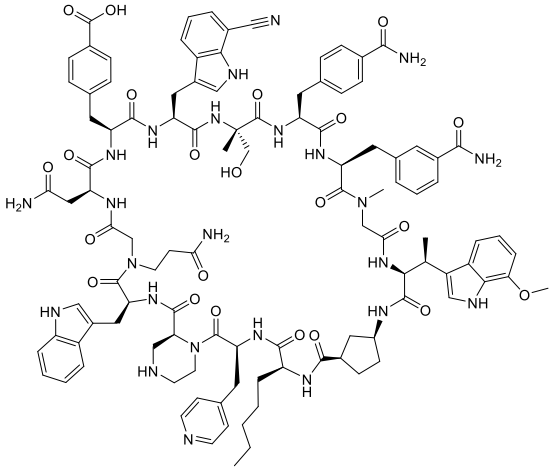
R^{14b} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-8}, aril(alquilo C_{0-6}) y heteroaril(alquilo C_{0-6}), en donde **R^{14b}** está sustituido con 0, 1, 2 o 3 halo.

En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: **1-289** que se exponen en la Tabla 1.

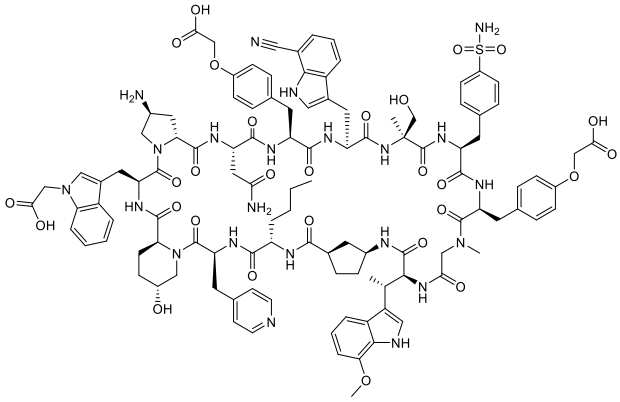
En realizaciones específicas, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en (**SEQ ID NO 5**, **10**, **18**, **22**, **30**, **31**, **41**, **45**, **48**, **51**, **52**, **53**, **60**, **68**, **77**, **83**, **87**, **104**, **183**, **196**, **206**, **210**, **214**, **221**, **229**, **237**, **247**, **250**, **254**, **257** y **265**, respectivamente, por orden de aparición):



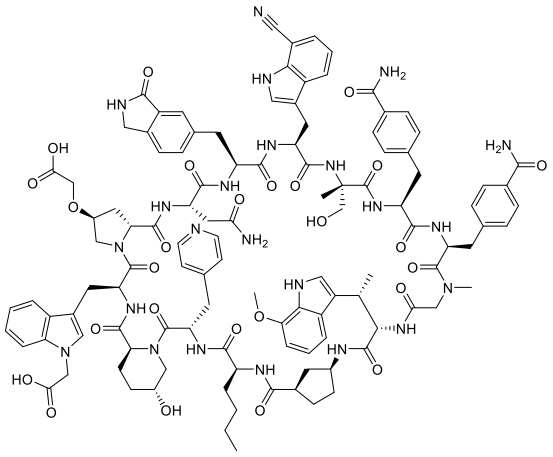
SEQ ID NO. 5,



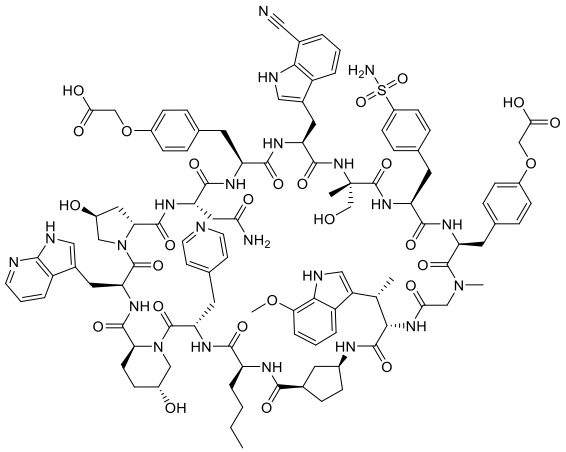
SEQ ID NO. 10,



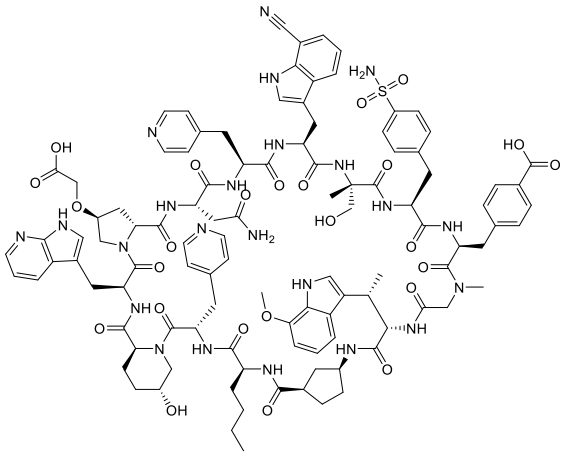
SEQ ID NO. 18,



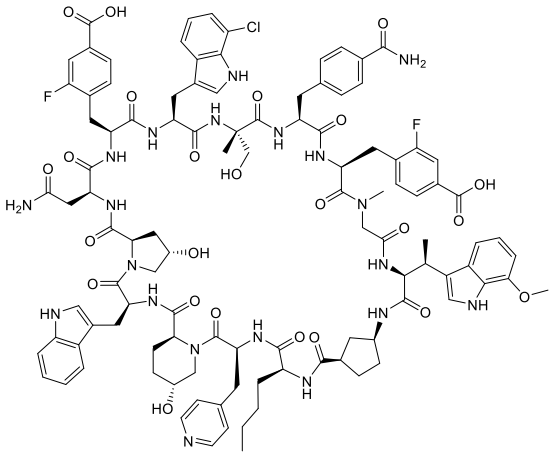
SEQ ID NO. 22,



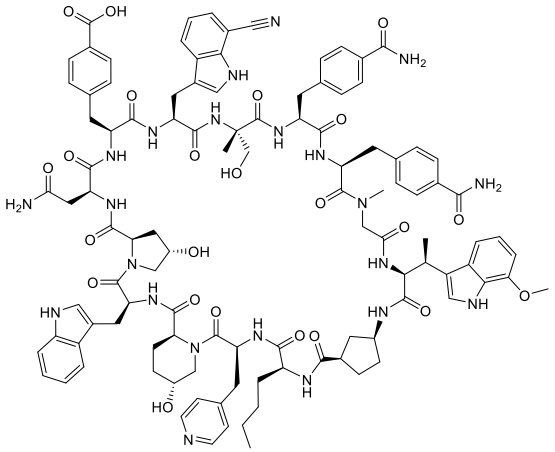
SEQ ID NO. 30,



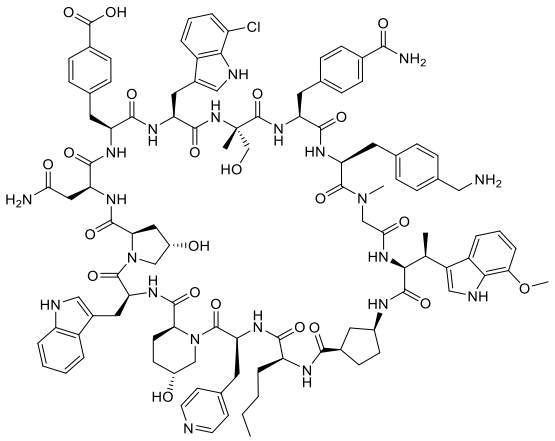
SEQ ID NO. 31,



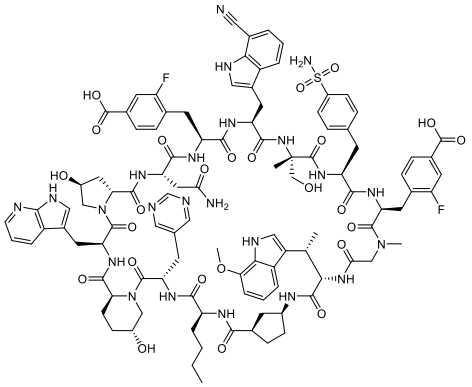
SEQ ID NO. 41,



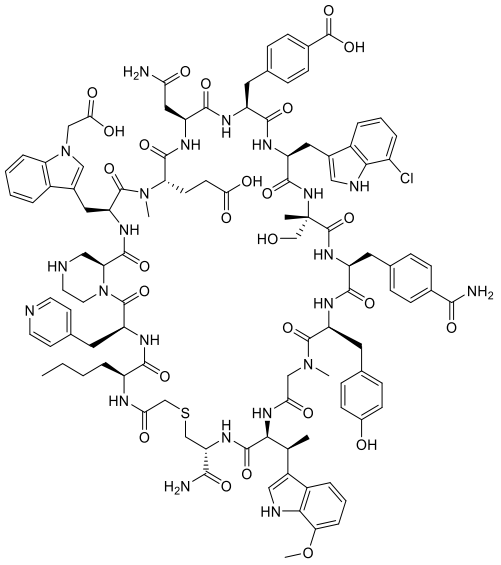
SEQ ID NO. 45,



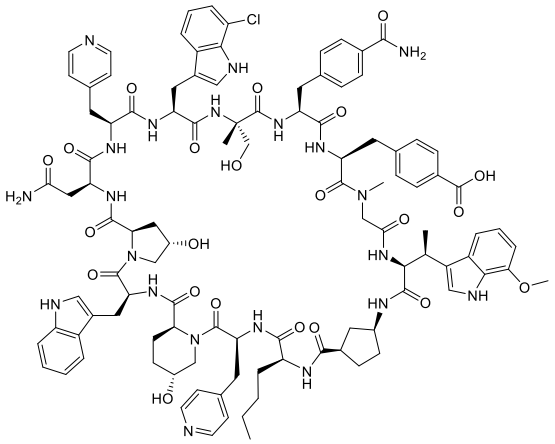
SEQ ID NO. 48,



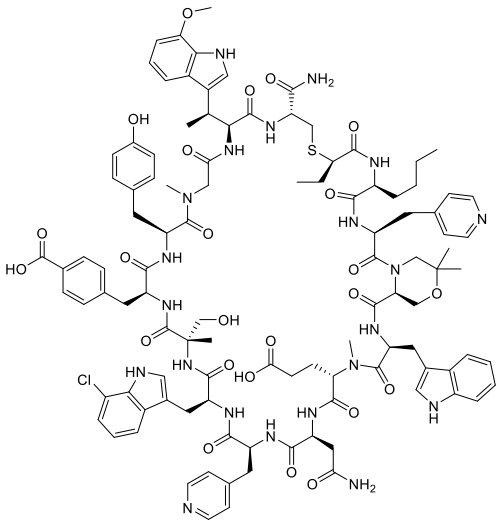
SEQ ID NO. 51,



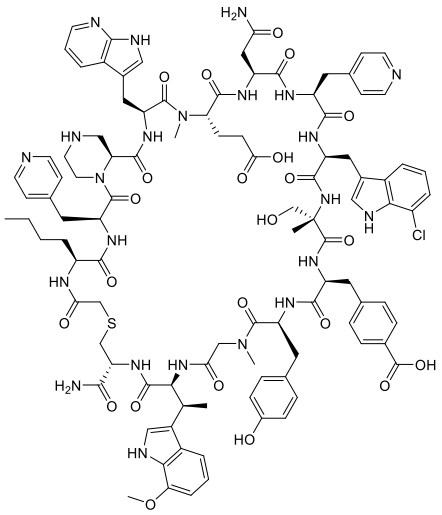
SEQ ID NO. 52,



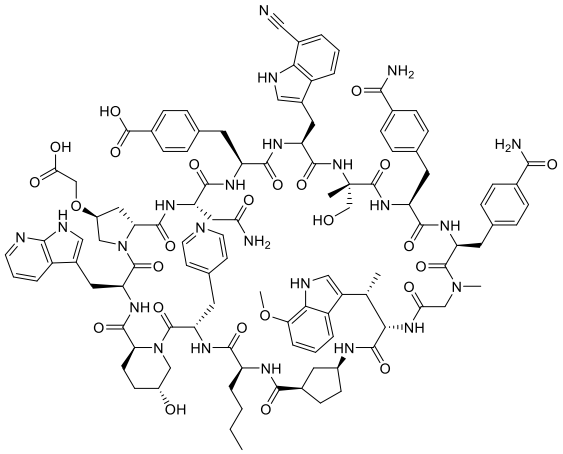
SEQ ID NO. 53,



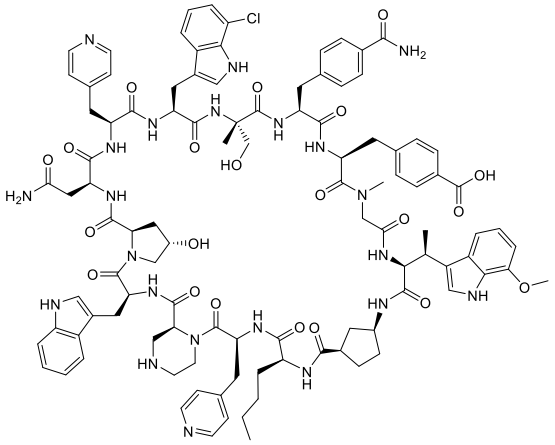
SEQ ID NO. 60,



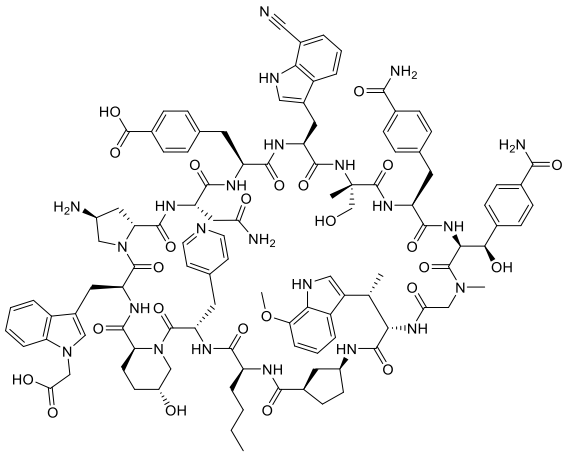
SEQ ID NO. 68,



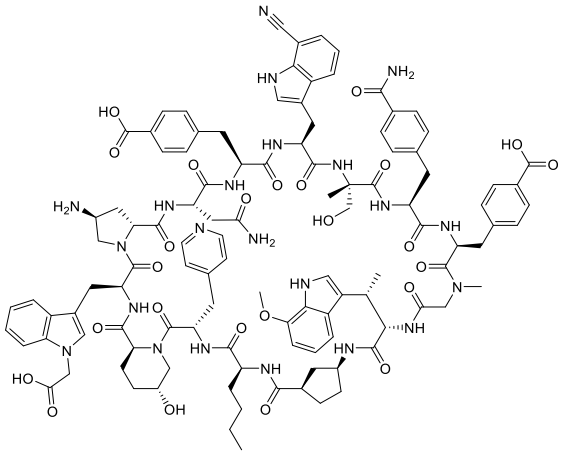
SEQ ID NO. 77,



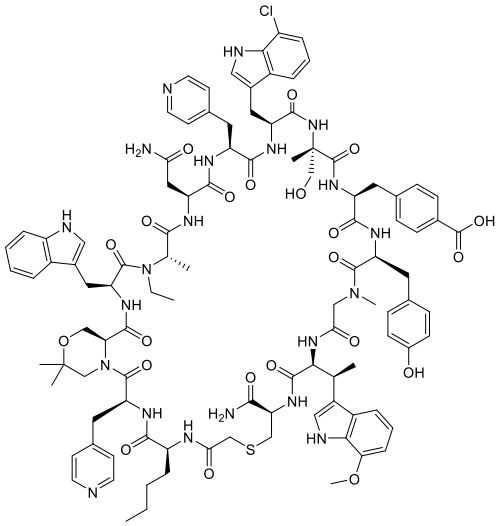
SEQ ID NO. 83,



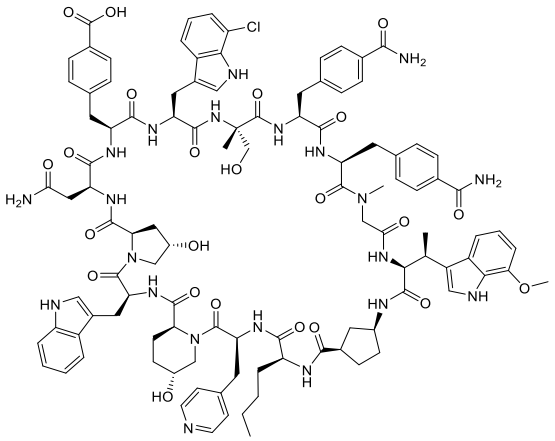
SEQ ID NO. 87,



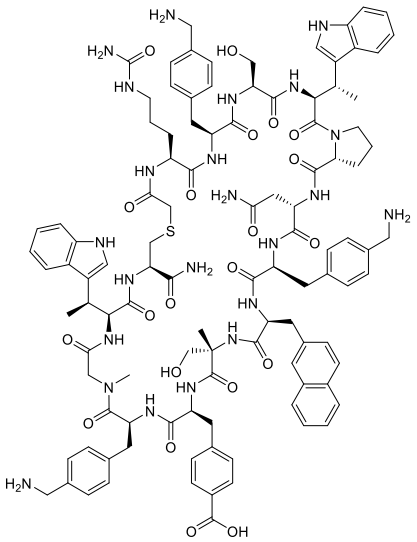
SEQ ID NO. 104,



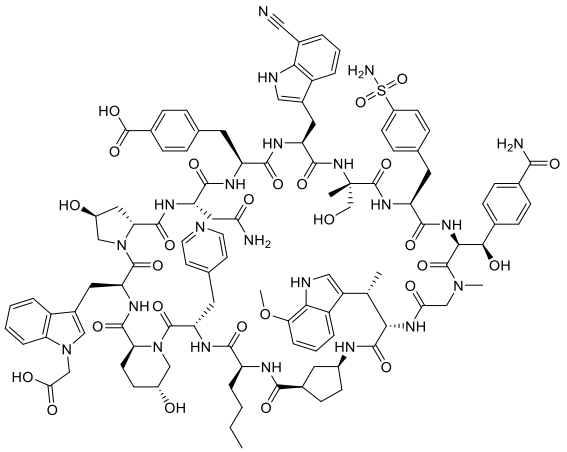
SEQ ID NO. 183,



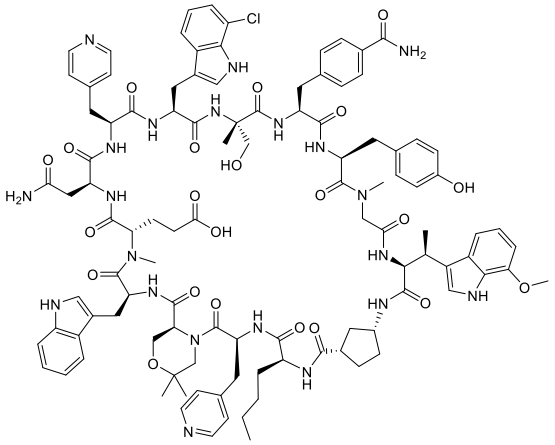
SEQ ID NO. 196,



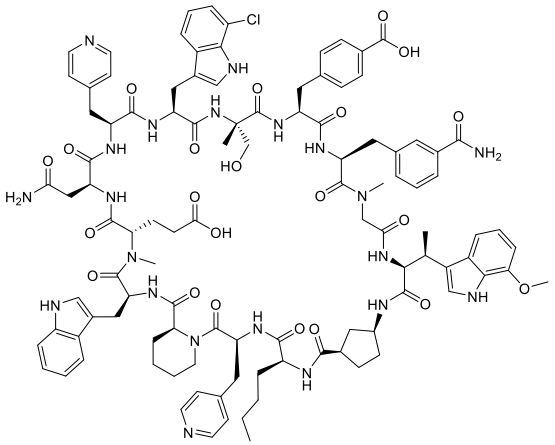
SEQ ID NO. 206,



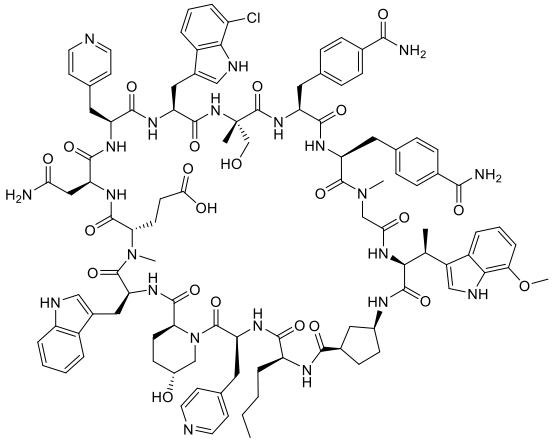
SEQ ID NO. 210,



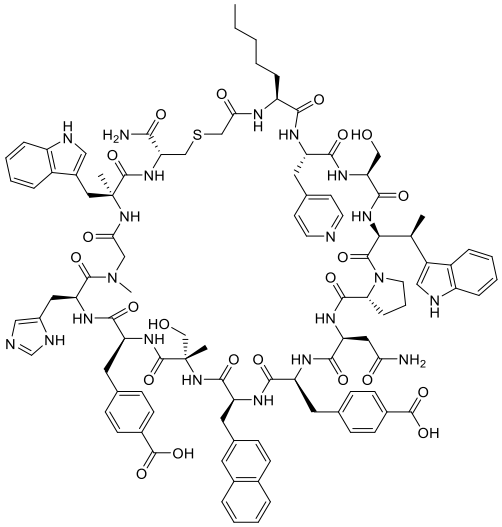
SEQ ID NO. 214,



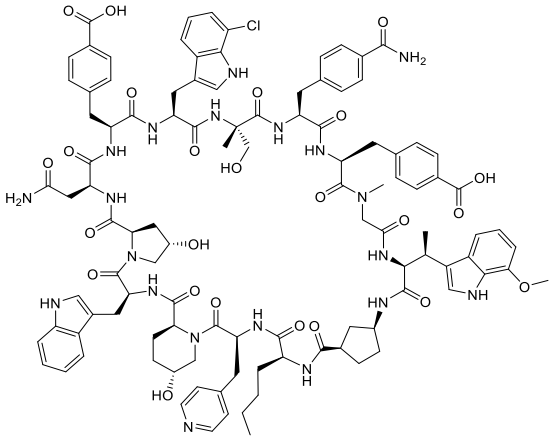
SEQ ID NO. 221,



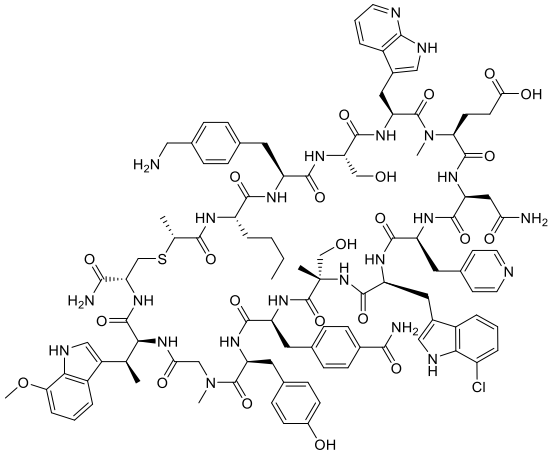
SEQ ID NO. 229,



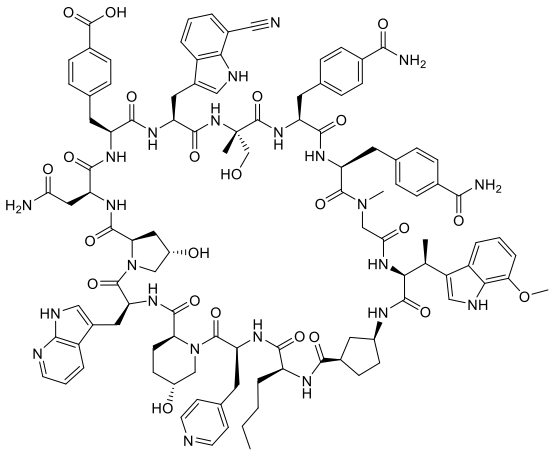
SEQ ID NO. 237,



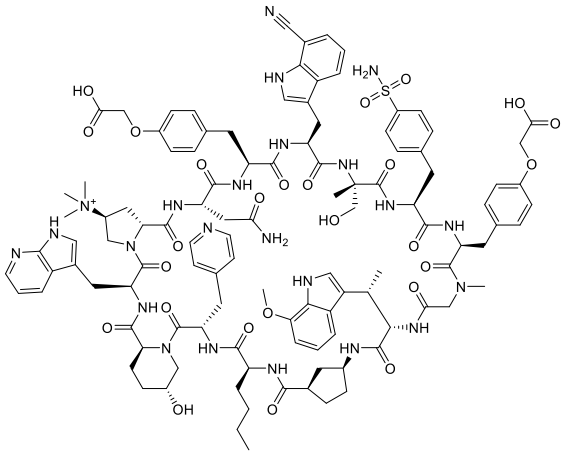
SEQ ID NO. 247,



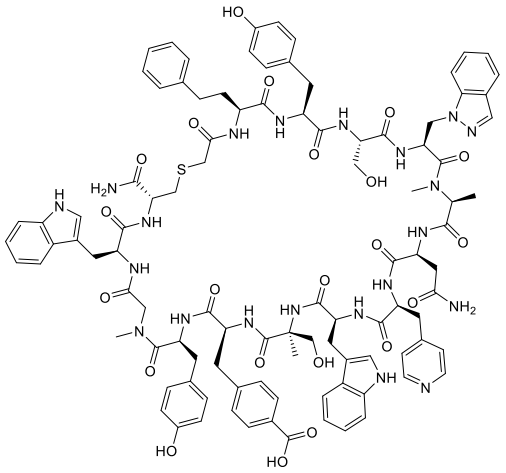
SEQ ID NO. 250,



SEQ ID NO. 254,



SEQ ID NO. 257 y



SEQ ID NO. 265,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

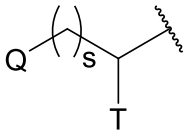
El mecanismo de acción (MDA) de los fármacos biológicos anti-TNFα tales como infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab, implica la unión a la citocina TNFα y, por lo tanto, la inhibición del acoplamiento tanto con TNFR1 como con TNFR2. Sin desear quedar ligados a ninguna teoría específica, los Solicitantes creen que los compuestos de la divulgación inhiben selectivamente el TNFR1 para atenuar específicamente las actividades proinflamatorias de la señalización de TNFR1 mediada por TNFα, y para salvar/permitir pasivamente la

señalización pro-homeostática de TNFα–TNFR2, lo que puede conferir una mayor eficacia terapéutica que los fármacos biológicos anti-TNFα convencionales.

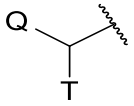
DEFINICIONES

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención.

Como se han utilizado a lo largo de la presente divulgación, "un compuesto de la divulgación", "un compuesto de la presente divulgación" y "un compuesto desvelado en el presente documento" se usan indistintamente y debe entenderse que incluyen los péptidos cíclicos desvelados y compuestos de Fórmula (I). Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales que también están dentro del alcance de la presente divulgación. El término "sal" o "sales", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula (I) contiene un resto básico, tal como, pero sin limitación, un grupo amino, pirrolidina o imidazol, y un resto ácido, tal como, pero sin limitación, un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") que están incluidos dentro del término "sal" o "sales" como se usa en el presente documento. En una realización, la sal es una sal farmacéuticamente (es decir, no tóxica y fisiológicamente aceptable). En otra realización, la sal es diferente de una sal farmacéuticamente aceptable. Pueden formarse sales de los compuestos de Fórmula (I), por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

El término "C_0" o "C0" o "C_0", como se emplea en expresiones tales como "alquilo C_{0-6}" y "alquilo C_{0-6}" significa un enlace covalente directo; o cuando el término aparece en el extremo de un sustituyente, alquilo C_{0-6} significa hidrógeno o alquilo C_{1-6}. Análogamente, cuando un número entero que define la presencia de un determinado número de átomos en un grupo es igual a cero, significa que los átomos adyacentes al mismo están conectados directamente mediante un enlace. Por ejemplo, en la estructura 

, donde s es un número entero igual a cero, 1

o 2, la estructura es  cuando s es cero.

"Acilo" significa un grupo –alquilo C(=O)–, en donde alquilo es como se define a continuación. El enlace con el grupo precursor se realiza a través del átomo de carbono del grupo carbonilo.

"Acetilo" significa el radical $–C(=O)CH_3$.

El término "alquilo", así como otros grupos que tienen el prefijo "alc", tales como alcoxi, dialquilamino y trialquilamonio, y similares, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que tiene uno de sus átomos de hidrógeno reemplazado por un enlace. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado y contener de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono. En una realización, un grupo alquilo contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono. En diferentes realizaciones, un grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono (alquil C_{1-6}) o de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono (alquilo C_1-C_4). Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, neopentilo, isopentilo, *n*-hexilo, isohexilo y neohexilo. En una realización, un grupo alquilo es lineal. En otra realización, un grupo alquilo es ramificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo alquilo está sin sustituir.

"Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono–carbono y que puede ser lineal o ramificado, y que tiene el número indicado de átomos de carbono. Preferentemente, alquenilo contiene un doble enlace carbono a carbono, y pueden estar presentes hasta un máximo de cuatro dobles enlaces carbono–carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, *n*-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, *n*-pentenilo, octenilo y decenilo.

"Alcoxi" y "alquiloxi" se usan indistintamente y se refieren a un grupo alquilo (cadena de carbono e hidrógeno) unido a oxígeno (R–O). Son ejemplos no limitantes de alcoxi metoxi (CH_3O–), etoxi (CH_3CH_2O–) y propoxi ($CH_3CH_2CH_2O$–).

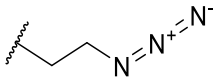
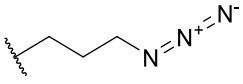
"Amino" significa un grupo $–NH_2$, que puede estar sustituido (en donde uno o los dos átomos de hidrógeno están reemplazados), como se define adicionalmente en el presente documento.

"Aminoácido" se refiere a α-aminoácidos de origen natural y sus estereoisómeros, así como a aminoácidos no naturales (tales como aminoácidos α,α-disustituidos, aminoácidos β-sustituidos, β-aminoácidos y aminoácidos sustituidos) y sus estereoisómeros. En las secuencias proporcionadas para los péptidos (compuestos) de acuerdo con la presente divulgación, los restos

de aminoácidos tienen su significado convencional. Por lo tanto, "G" o "Gly" es glicina, "W" o "Trp" es triptófano, "A" o "Ala" es alanina, "S" o "Ser" es serina y así sucesivamente. Ha de entenderse que los isómeros "d" o "D" o "D" se designan con un "D" o "D" antes del código de tres letras o abreviatura de aminoácido o nombre de aminoácido, de manera que, por ejemplo, D-Ala o D-Ala o dA es el isómero D de L-alanina. Los restos de aminoácidos no incluidos en lo anterior tienen las definiciones proporcionadas en la Tabla de abreviaturas de la sección Ejemplos a continuación.

"Aminocarbonilo" significa –C(=O)NR_2, en donde el resto amino puede estar sustituido (en donde uno o los dos átomos de hidrógeno están reemplazados), como se define adicionalmente en el presente documento.

"Arilo" significa un anillo o sistema de anillos aromático, carbocíclico, monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene 5-14 átomos de carbono, en donde al menos uno de los anillos es aromático. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo, bifenilo y naftilo. En una realización de la presente invención, arilo es fenilo.

"Azido" significa un radical derivado de un anión azida que tiene la estructura –$N=N^+=N^-$, tal como, por ejemplo, 2-azidoetilo () y 3-azidopropilo ().

"Sistema de anillos bicíclico" se refiere a dos anillos unidos. Los anillos pueden estar condensados, es decir, comparten dos átomos adyacentes, o pueden ser "espirocíclicos", es decir, comparten un único átomo.

"Carbonilo" significa un grupo funcional compuesto por un átomo de carbono unido doblemente a un átomo de oxígeno (C=O).

"Carbonilamino" significa –NHC(=O)H, en donde el resto amino puede estar sustituido (en donde uno o los dos átomos de hidrógeno están reemplazados), como se define adicionalmente en el presente documento.

"Carboxi" significa un grupo –CO_2H. El enlace con el grupo precursor se realiza a través del átomo de carbono del componente carbonílico.

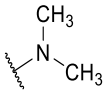
La diatomita "Celite®" (Fluka) es tierra de diatomeas y puede denominarse "celite".

"Cicloalquilo" o "cicloalquilo C_{3-12}" significa cualquier radical univalente no aromático derivado de un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico que tenga de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo. Estos radicales no aromáticos, que tienen 3, 4, 5, 6, 7, 8 o hasta 12 átomos de carbono en el anillo pueden ser totalmente saturados o parcialmente insaturados. A menos que se indique expresamente en la memoria descriptiva, el radical

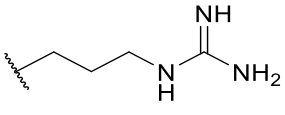
cicloalquilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o unidos por puente. En este caso, el punto de unión para un "cicloalquilo" al resto de la molécula está en el anillo saturado. Los sistemas de anillos cicloalquilo bicíclicos incluyen sistemas de anillos condensados, donde dos anillos comparten dos átomos (por ejemplo, decalina), sistemas de anillos espiro en los que dos anillos comparten un átomo (por ejemplo, espiro[4.5]decanilo) y grupos unidos por puente (por ejemplo, norbornilo).

Los ejemplos adicionales comprendidos en el significado anterior incluyen, pero sin limitación, radicales univalentes de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, [1.1.1]-biciclo pentano, biciclo[3.1.0]hexanilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo, 1-decalinilo, espiro[2.4]heptilo, espiro[2.2]pentilo y norbornilo.

La expresión "cicloalquilo C_{3-8}" (o "cicloalquilo C_3-C_8" o "cicloalquilo C_{3-8}") significa un anillo cíclico de un alcano que tiene de tres a ocho átomos de carbono en total (es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo). Las expresiones "cicloalquilo C_{3-7}", "cicloalquilo C_{3-6}", "cicloalquilo C_{5-7}" y similares tienen significados análogos.

"Dialquilamino" significa un amino (tal como *N*,*N*-dimetilamino o ) que contiene dos grupos alquilo unidos al nitrógeno amino.

"Fluoroalquilo" incluye grupos alquilo lineales y ramificados monosustituidos así como multisustituidos con fluoroalquilo, hasta alquilo perfluoro sustituido. Por ejemplo, se incluyen fluorometilo, 1,1-difluoroetilo, difluorometilo, trifluorometilo o 3,3,4,4,4-pentafluorobutilo.

"Guanidino" significa un radical que contiene el grupo univalente $R_2NC(=NR)NH-$ derivado de guanidina donde R es independientemente alquilo C_{0-6}, tal como 3-guanidinopropilo ().

"Halógeno" o "halo", a menos que se indique otra cosa, incluye flúor (fluoro), cloro (cloro), bromo (bromo) y yodo (yodo). En una realización, halo es fluoro (–F) o cloro (–Cl).

"Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como el descrito anteriormente en donde uno o más (en particular, de 1 a 10 átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de halógeno, con hasta la sustitución completa de todos los átomos de hidrógeno por grupos halo. Haloalquilo C_{1-6}, por ejemplo, incluye $–CH_2F$, $–CHF_2$, CF_3, $–CCl_3$, $–CF_2CF_3$, $–CHFCH_3$ y similares.

El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde 1, 2, 3 o 4 de los átomos de carbono están sustituidos con un heteroátomo elegido independientemente de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S).

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, representa un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo, que incluye al menos un anillo heteroátomo seleccionado de nitrógeno (N), azufre (S) (incluyendo S=O y SO_2) y oxígeno (O), en donde al menos uno de los anillos que contienen heteroátomos es aromático. En el caso de un sistema de anillos heteroarilo donde uno o más de los anillos están saturados y contienen uno o más átomos de nitrógeno (N), el nitrógeno (N) puede estar en forma de amina cuaternaria o de catión de amonio cuaternario. Los sistemas de anillos heteroarilo bicíclicos incluyen sistemas de anillos condensados, donde dos anillos comparten dos átomos, y sistemas de anillos espiro, donde dos anillos comparten un átomo. Los grupos heteroarilo dentro del alcance de esta definición incluyen, pero sin limitación: azaindolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzo[*d*]isotiazolilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazinilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, pirazolopirimidinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, 5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridina, tiazolilo, tienilo, triazolilo, triazinilo, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, quinazolinilo e isoquinolinilo, y oxazolilo. Si el heteroarilo contiene átomos de nitrógeno, se entiende que los *N*-óxidos correspondientes del mismo también están incluidos en esta definición.

El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical estable y no aromático (incluyendo no totalmente aromático, por ejemplo, un doble enlace) de 3 a 12 miembros en el anillo que comprende de dos a doce átomos de carbono en el anillo y de uno a seis heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Cada vez que aparece en el presente documento, un intervalo numérico tal como "de 3 a 12" o "3-12" se refiere a cada número entero del intervalo dado. Por ejemplo, "de 3 a 12 átomos de anillo" significa que el grupo heterocicloalquilo puede consistir en 3 átomos en el anillo, 4 átomos en el anillo, 5 átomos en el anillo, etc., hasta e incluyendo 12 átomos en el anillo. En algunas realizaciones, es un heterocicloalquilo de 5 a 10 anillos. En algunas realizaciones, es un heterocicloalquilo de 4 a 10 anillos. En algunas realizaciones, es un heterocicloalquilo de 3 a 10 anillos. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el radical

heterocicloalquilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, cíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o unidos por puente. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de la raíz del heterociclilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo en el anillo. En algunas realizaciones, el átomo de nitrógeno o de azufre del heterocicloalquilo puede estar opcionalmente oxidado al correspondiente *N*-óxido, *S*-óxido (S=O) o *S*-dióxido (SO_2). Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterocicloalquilo está parcial o totalmente saturado. El heterocicloalquilo puede estar unido al resto de una molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos.

En una realización, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico y tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico y tiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es bicíclico y tiene de aproximadamente 8 a aproximadamente 11 átomos en el anillo. En otra realización más, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico y tiene 5 o 6 átomos en el anillo. En una realización, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es bicíclico. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es tricíclico. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema de anillos.

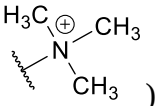
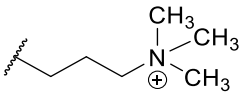
Los ejemplos no limitantes de anillos heterocicloalquilo incluyen decahidroisoquinolina, dioxaespiro[4.5]decano, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptilo, quinuclidinilo, oxetanilo, piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, *beta*-lactama, *gamma*-lactama, *delta*-lactama, *beta*-lactona, *gamma*-lactona, *delta*-lactona, piperidinilo, 3-azabixiciclo[3.1.0]hexilo, 2-azabiciclo[2.1.1]hexilo, 6-azaespiro[2.5]octanilo, azetidinilo, 2,3-dihidro-1*H*-indenilo, dihidro-1*H*-indenilo, 3*H*-espiro[benzofuran-2',4'-piperidinilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*][1,6]naftiridinilo, 3,4,6,7-tetrahidro-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridilo, 3a,5,6,6a-tetrahidro-4*H*-pirrolo[3,4-*d*]isoxazol, diazabiciclo[3,3.2]decanilo, 2,3,4,5,6,7-hexahidroisotiazolo[5,4-*c*]piridilo, hexahidro-2*H*-pirrolo[3,4-*d*]isotiazolilo, 3,9-diazabiciclo[3,3.2]decanilo, biciclo[2,2,1]heptenilo, 2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[piperidin-4,4'-quinazolin], octahidropirrolo[3,4-*b*][1,4]oxazinilo, (diazabiciclo[2,2.1]heptanilo), 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptanilo, tetrahidrobenzo[*d*]tiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]tiazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, oxabiciclo[2.1.1]hexilo, dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*d*]tiazolilo, 4,6-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*d*]tiazolilo, dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*d*]oxazolilo, 4,6-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*d*]oxazolilo, dihidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-ilo, 6,7-dihidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-ilo, benzo[*d*]imidazolilo, 1*H*-enzo[*d*]imidazolilo,

diazaespiro[4.4]nonanilo y 2,7-diazaespiro[4.4]nonanilo, y pirrolidinona, y óxidos de los mismos y todos los isómeros de los mismos. En una realización de la invención, los anillos de heterocicloalquilo incluyen: piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azeridinilo, azetidinilo.

"Nitro" significa un grupo $–NO_2$.

"Oxo" significa un átomo de oxígeno conectado a otro átomo por un doble enlace y se representa por "=O" en el presente documento.

El término "oxi" significa un átomo de oxígeno (O).

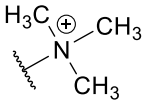
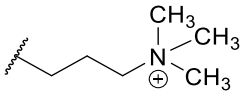
Por "amina cuaternaria" o "amonio cuaternario" se entiende un radical con carga positiva que tiene cuatro grupos funcionales unidos a un átomo de nitrógeno, tal como *N*,*N*,*N*-trimetil amonio () y *N*,*N*,*N*-trimetilpropan-1-aminio ().

"Sulfinilo" significa un grupo funcional bivalente –S(=O)–.

"Sulfonilo" significa un grupo funcional bivalente $–SO_2–$.

"Amina terciaria" significa una amina en la que hay tres átomos de carbono unidos al nitrógeno amino.

El término "tio" significa un átomo de azufre (S).

"Trialquilamonio" significa un amino que contiene grupos alquilo unidos al nitrógeno amino o (alquil $C_{1–6})_3N^+$(alquil $C_{0–6}$)–, tal como *N*,*N*,*N*-trimetil amonio () y *N*,*N*,*N*-trimetilpropan-1-aminio ().

"Urea" significa $–NR–C(=O)–NR_2$ donde R puede ser independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, por ejemplo, $–NHCONH_2$.

Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que los ingredientes de la composición farmacéutica deben ser compatibles entre sí y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

Cuando hay alguna amina presente en el compuesto, el átomo de nitrógeno (N) puede estar opcionalmente en forma de una amina cuaternaria que tenga una o más sustituciones adicionales adecuadas, como se describe adicionalmente en el presente documento.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, n, R^a, R^b, etc.) tiene lugar más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula I, su definición en cada aparición es independiente de su definición en todas las demás apariciones. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo son admisibles si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando cualquier átomo del anillo se especifica como opcionalmente sustituido con, o en una forma especificada, por ejemplo, azufre (S) sustituido con grupos oxo, o nitrógeno (N) en forma de un *N*-óxido, esto no excluye la sustitución de cualquier átomo en el anillo con los otros sustituyentes opcionales enumerados cuando no están sustituidos con grupos oxo o en forma de un *N*-óxido.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplazan por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo son admisibles si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Por "compuesto estable" o "estructura estable" se pretende indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir a su aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y su formulación en un agente terapéutico eficaz. Los compuestos de la presente invención se limitan a compuestos estables abarcados por la Fórmula I.

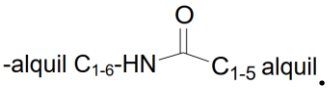
El término "compuesto" se refiere al compuesto y, en determinadas realizaciones, en la medida en que sean estables, a cualquier hidrato o solvato del mismo. Un hidrato es el compuesto que forma un complejo con agua y un solvato es el compuesto que forma un complejo con un disolvente orgánico.

La expresión "en forma sustancialmente purificada", como se usa en el presente documento, se refiere al estado físico de un compuesto después de que el compuesto se haya aislado a partir de un proceso de síntesis (por ejemplo, de una mezcla de reacción), una fuente natural o una combinación de los mismos. La expresión "en forma sustancialmente purificada" también se refiere al estado físico de un compuesto después de que el compuesto se haya obtenido a partir de un proceso o procesos de purificación descritos en el presente documento o bien conocidos por el experto en la materia (por ejemplo, cromatografía, HPLC preparativa de fase inversa, recristalización y similares), con una pureza suficiente para poder caracterizarlo mediante técnicas analíticas convencionales que se describen en el presente documento o bien conocidas por el experto en la materia.

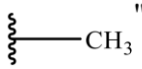
También debe señalarse que se asume que cualquier carbono, así como heteroátomo, con valencias insatisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y tablas en el presente documento tiene el número suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

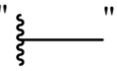
Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina "protegido", esto significa que el grupo se encuentra en una forma modificada para impedir reacciones secundarias no deseadas

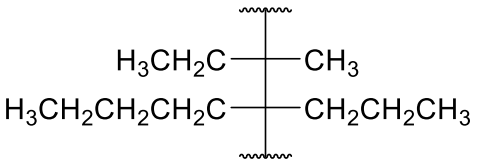
en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los expertos en la materia reconocerán los grupos protectores adecuados, así como también pueden dirigirse a libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T. W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York.

Con la nomenclatura convencional utilizada a lo largo de la presente divulgación, la porción terminal de la cadena lateral designada está precedida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, un sustituyente "(alquil C_{1-5})carbonilamino(alquilo C_{1-6})" es equivalente a 

.

Las representaciones estructurales de compuestos que tienen sustituyentes que terminan con un grupo metilo pueden mostrar el grupo metilo terminal usando los caracteres "Me", "–Me", "CH_3", "–CH_3" o usando una línea recta que representa la presencia del grupo metilo, por ejemplo, "", es decir, " 

" y "  " tienen significados equivalentes. Para definiciones de variables que contienen términos que tienen términos repetidos, por ejemplo, $\mathbf{(CR_iR_j)_r}$, donde r es el número entero 2, $\mathbf{R_i}$ es una variable definida y $\mathbf{R_j}$ es una variable definida, el valor de $\mathbf{R_i}$ puede diferir en cada caso en que aparece y el valor de $\mathbf{R_j}$ puede diferir en cada caso en que aparece. Por ejemplo, si $\mathbf{R_i}$ y $\mathbf{R_j}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo y butilo, entonces $\mathbf{(CR_iR_j)_2}$ puede ser



.

A menos que se indique expresamente otra cosa, todos los intervalos citados en el presente documento son inclusivos. Por ejemplo, un anillo heteroaromático descrito como que contiene de "1 a 4 heteroátomos" significa que el anillo puede contener, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos. También ha de entenderse que cualquier intervalo citado en el presente documento incluye dentro de su alcance todos los subintervalos dentro de dicho intervalo. Por lo tanto, por ejemplo, un anillo heterocíclico descrito como que contiene de "1 a 4 heteroátomos" pretende incluir como aspectos del mismo, anillos heterocíclicos que contienen de 2 a 4 heteroátomos, 3 o 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, 2 o 3 heteroátomos, 1 o 2 heteroátomos, 1 heteroátomo, 2 heteroátomos, 3 heteroátomos y 4 heteroátomos. Análogamente, C_{1-6} o C_{1-6} o C_1-C_6 cuando se usan con una cadena, por ejemplo, una cadena de alquilo, significa que la cadena puede contener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. También incluye todos los intervalos contenidos en el mismo,

que incluyen C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_3-C_6, C_4-C_6, C_5-C_6 y todas las demás combinaciones posibles.

Al elegir los compuestos de la presente invención, un experto en la materia reconocerá que los diversos sustituyentes, es decir, R^1, R^A, R^{2b}, etc., deben elegirse de conformidad con los principios bien conocidos de conectividad y estabilidad de la estructura química.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea resultado de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, $\mathbf{R^{2a}}$) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula (I) u otras fórmulas genéricas en el presente documento, su definición en cada aparición es independiente de su definición en todas las demás apariciones. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo son admisibles si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Al elegir los compuestos de la presente divulgación, un experto en la materia reconocerá que los diversos sustituyentes, por ejemplo, $\mathbf{R^{2a}}$, deben elegirse de conformidad con los principios bien conocidos de conectividad y estabilidad de la estructura química. A menos que se indique expresamente otra cosa, la sustitución con un sustituyente nombrado se permite en cualquier átomo en un anillo (por ejemplo, arilo, un anillo heteroarilo o un anillo heteroarilo saturado) con la condición de que dicha sustitución de anillo esté químicamente permitida y dé como resultado un compuesto estable. Un compuesto "estable" es un compuesto que puede prepararse y aislarse y cuya estructura y propiedades permanecen o puede hacerse que permanezcan esencialmente sin cambios durante un periodo de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los propósitos descritos en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Se considerará que el término "sustituido" incluye múltiples grados de sustitución con un sustituyente nombrado. Cuando se desvelan o reivindican múltiples restos sustituyentes, el compuesto sustituido puede estar sustituido independientemente con uno o más de los restos sustituyentes desvelados o reivindicados, individual o pluralmente. Por independientemente sustituido, se entiende que los (dos o más) sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

La línea ondulada $\sim\sim\sim$, como se usa en el presente documento, indica un punto de unión con el resto del compuesto.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en forma de tautómeros que tienen diferentes puntos de unión de hidrógeno acompañados por uno o más

desplazamientos de dobles enlaces. Por ejemplo, una cetona y su forma de enol son tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales, así como las mezclas de los mismos, se incluyen con los compuestos de la presente divulgación.

En los compuestos de la divulgación, los átomos pueden presentar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden estar enriquecidos artificialmente en un isótopo particular que tenga el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente divulgación, como se describe y reivindica en el presente documento, tiene por objeto incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la divulgación y las realizaciones de la misma. Por ejemplo, diferentes formas isotópicas de hidrógeno (H) incluyen protio (^{1}H) y deuterio (^{2}H, también indicado en el presente documento como D). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante en la naturaleza. El enriquecimiento a deuterio puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas, tales como aumentar la semivida *in vivo* o reducir los requisitos de dosificación o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos isotópicamente de la divulgación pueden prepararse sin experimentación indebida mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos del presente documento usando reactivos y/o intermedios enriquecidos isotópicamente adecuados.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente divulgación es ácido (o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico), su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, iones de metales alcalinos tales como Li+, Na+ y K+, cationes de metales alcalinotérreos tales como Ca2+ y Mg2+, y otros cationes tales como Al3+ y Zn2+. Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ion amonio (es decir, NH4+) y iones amonio sustituidos. Son ejemplos de iones de amonio sustituidos adecuados aquellos derivados de metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina y etilendiamina. Cuando un compuesto de la presente divulgación es básico, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ejemplos de dichas sales de adición de ácidos incluyen sales formadas a partir de ácidos halhídricos (por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico), ácido fórmico, ácido acético, ácido cáprico y ácido cítrico. Las sales que contienen acetato, formiato,

caprato, cloruro o sales de sodio son típicas para su uso con los compuestos de la presente divulgación. En algunas realizaciones, las sales de los compuestos de la presente divulgación pueden formarse mediante intercambios bien conocidos por los expertos habituales en la materia, tal como mediante intercambio aniónico, por ejemplo, reemplazo de iones trifluoroacetato por iones cloruro.

Además, los compuestos de la presente divulgación pueden existir en forma amorfa y/o una o más formas cristalinas, y como tales, se pretende incluir todas las formas amorfas y cristalinas y mezclas de las mismas de los compuestos de Fórmula (I), incluyendo los Ejemplos, dentro del alcance de la presente divulgación. Además, algunos de los compuestos de la presente divulgación pueden formar solvatos con agua (es decir, un hidrato) o disolventes orgánicos comunes tales como, pero sin limitación, ácido acético o acetonitrilo. Dichos solvatos e hidratos, en particular los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, de los presentes compuestos se incluyen análogamente en el ámbito de la presente divulgación, junto con las formas anhidras y no solvatadas.

Cualquier modificación de profármaco farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente divulgación que dé como resultado la conversión *in vivo* en un compuesto dentro del alcance de la presente divulgación también está dentro del alcance de la presente divulgación.

La presente divulgación también se refiere a procesos para la preparación de los compuestos de Fórmula (I) que se describen en los siguientes Ejemplos y mediante los cuales pueden obtenerse los compuestos de la divulgación.

"Tratamiento" y "tratar" se refieren a todos los procesos en los que puede haber una ralentización, interrupción, parada, control o detención de la progresión de una enfermedad o un trastorno descrito en el presente documento. Los términos no indican necesariamente una eliminación total de todos los síntomas de la enfermedad o trastorno.

"Prevención" o "profilaxis", como se usan en el presente documento, se refieren a reducir la probabilidad de contraer una enfermedad o un trastorno descritos en el presente documento, o a reducir la gravedad de una enfermedad o un trastorno descritos en el presente documento.

Las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz (o efectiva)" y descripciones similares tales como "una cantidad eficaz para el tratamiento" o "una dosis eficaz" se refieren a la cantidad de un compuesto de la divulgación que desencadenará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano buscada por un investigador, veterinario, médico u otro facultativo. En una realización preferida, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente divulgación que alivia al menos un síntoma clínico en un paciente humano. Las expresiones "cantidad profilácticamente eficaz (o

efectiva)" y descripciones tales como "una cantidad eficaz para la prevención" se refieren a la cantidad de un compuesto de la presente divulgación que prevendrá o reducirá el riesgo de aparición del acontecimiento biológico o médico que se pretende prevenir en un tejido, un sistema, animal o ser humano por un investigador, veterinario, médico u otro facultativo.

DOSIFICACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE DIVULGACIÓN

La pauta posológica que utiliza un compuesto de la presente divulgación se selecciona de acuerdo con una diversidad de factores, incluyendo el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y la afección médica del paciente; la gravedad de la afección que ha de tratarse; la potencia del compuesto elegido para su administración; la vía de administración; y la función renal y hepática del paciente. Una consideración de estos factores está dentro del alcance del médico experto con el fin de determinar la cantidad de dosis terapéuticamente eficaz o profilácticamente eficaz necesaria para prevenir, contrarrestar o detener la evolución de la afección. Se entiende que una cantidad de dosis diaria específica puede ser simultáneamente una cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo, para el tratamiento de una afección inmunitaria, y una cantidad profilácticamente eficaz, por ejemplo, para la prevención de una afección inmunitaria.

Si bien las necesidades individuales varían, la determinación de los intervalos óptimos de cantidades eficaces del compuesto de la presente divulgación está dentro de la técnica. Para la administración a un ser humano en el tratamiento curativo o profiláctico de las afecciones y trastornos identificados en el presente documento, por ejemplo, las dosis típicas de los compuestos de la presente divulgación pueden ser de aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 1000 mg/kg/día. En algunas realizaciones, se administra a un paciente de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, tal como a partir de 10 mg/día, 20 mg/día, 30 mg/día, 40 mg/día, 50 mg/día, 60 mg/día, 70 mg/día, 80 mg/día, 90 mg/día, 100 mg/día, 200 mg/día, 300 mg/día, 400 mg/día, 500 mg/día, 600 mg/día, 700 mg/día, 800 mg/día, 900 mg/día o 1000 mg/día de un compuesto de la presente divulgación. En determinadas realizaciones, se administra a un paciente de aproximadamente 0,2 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, tal como a partir de 0,5 mg/kg, 0,75 mg/kg, 1,0 mg/kg, 1,25 mg/kg, 1,5 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,5mg/kg, 4,0 mg/kg, 4,5 mg/kg, 5 mg/kg, 5,5 mg/kg, 6,0 mg/kg, 7,0 mg/kg, 7,5 mg/kg, 8 mg/kg, 8,5 mg/kg, 9,0 mg/kg, 9,5 mg/kg o 10 mg/kg de un compuesto de la presente divulgación. Dichas dosis pueden administrarse en una sola dosis o pueden dividirse en múltiples dosis.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la presente divulgación y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse a animales, preferentemente a mamíferos, y particularmente a seres humanos, como productos farmacéuticos por sí mismos, en mezclas con otros o en forma de composiciones farmacéuticas. El término "sujeto" o "paciente" incluye los animales, preferentemente mamíferos y especialmente seres humanos, que usan los presentes agentes activos para la prevención o tratamiento de una afección médica.

La administración del fármaco al sujeto incluye la autoadministración y la administración al paciente por otra persona. El sujeto puede necesitar o desear un tratamiento para una enfermedad o afección médica existente o puede necesitar o desear un tratamiento profiláctico para prevenir o reducir el riesgo de aparición de la enfermedad o afección médica. Como se usa en el presente documento, un sujeto "que necesita" tratamiento de una afección existente o tratamiento profiláctico incluye tanto la determinación de la necesidad por parte de un profesional médico como el deseo del paciente de dicho tratamiento.

Por lo tanto, la presente divulgación también proporciona los compuestos de la divulgación y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como productos farmacéuticos, su uso para modular selectivamente la actividad del TNFR1 y, en particular, su uso en la terapia y la profilaxis de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente, así como su uso para la preparación de medicamentos para estos fines. En determinadas realizaciones, los compuestos de la divulgación y sus sales farmacéuticamente aceptables bloquean la señalización de TNFα a través de TNFR1.

Además, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden como componente activo una dosis eficaz de al menos un compuesto de la divulgación y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable habitual, es decir, una o más sustancias vehículo y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

Por lo tanto, la presente divulgación proporciona, por ejemplo, dicho compuesto y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como composiciones farmacéuticas que comprenden como componente activo una dosis eficaz del compuesto de la divulgación y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable habitual, y los usos de dicho compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la terapia o profilaxis de las enfermedades o trastornos mencionados a continuación, por ejemplo, enfermedades inflamatorias intestinales (EII), la artritis reumatoide, la artritis reumatoide juvenil,

la psoriaris, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la espondiloartritis axial no radiográfica y la hidradenitis supurativa, así como su uso para preparar medicamentos para estos fines.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la divulgación pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos laqueados, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas, jarabes, emulsiones o suspensiones, o por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios. La administración también puede realizarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía subcutánea, por vía intramuscular o por vía intravenosa en forma de soluciones o suspensiones para inyección o infusión.

Otras formas de administración adecuadas son, por ejemplo, la administración percutánea o tópica, por ejemplo, en forma de pomadas, tinturas, pulverizaciones o sistemas terapéuticos transdérmicos, o, por ejemplo, microcápsulas, implantes o barras. La forma de administración preferente depende, por ejemplo, de la enfermedad que de tratarse y de su gravedad.

La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I). El compuesto de Fórmula (I) puede usarse en combinación con cualquier vehículo o excipiente farmacéutico adecuado. Dichas composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I) y uno o más excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica específica se adaptará al modo de administración. En aspectos particulares, el vehículo farmacéutico aceptable puede ser agua o una solución tamponada.

Los excipientes incluidos en las composiciones farmacéuticas tienen diferentes finalidades dependiendo, por ejemplo, de la naturaleza del fármaco y del modo de administración. Los ejemplos de excipientes utilizados generalmente incluyen, sin limitación: solución salina, solución salina tamponada, dextrosa, agua para inyección, glicerol, etanol y combinaciones de los mismos, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y tensioactivos, tampones y conservantes, agentes de tonicidad, agentes de volumen, agentes lubricantes (tales como talco o sílice, y grasas, tales como la estearina vegetal, estearato de magnesio o ácido esteárico), emulsionantes, agentes de suspensión o viscosidad, diluyentes inertes, cargas (tales como celulosa, fosfato cálcico dibásico, grasas y aceites vegetales, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, carbonato de calcio y estearato de magnesio), agentes disgregantes (tales como polivinil pirrolidona reticulada, almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio reticulada), aglutinantes (tales como almidones, gelatina, celulosa, metilcelulosa o celulosa modificada, tal como celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, azúcares tales como

sacarosa y lactosa, o alcoholes de azúcar tales como xilitol, sorbitol o maltitol, polivinilpirrolidona y polietilenglicol), agentes humectantes, antibacterianos, agentes quelantes, recubrimientos (tales como un recubrimiento pelicular de celulosa, polímeros sintéticos, goma laca, proteína de maíz zeína u otros polisacáridos y gelatina), conservantes (incluyendo la vitamina A, vitamina E, vitamina C, palmitato de retinilo y selenio, cisteína, metionina, ácido cítrico y citrato de sodio, y conservantes sintéticos, incluyendo metilparabeno y propilparabeno), edulcorantes, agentes perfumantes, aromatizantes, agentes colorantes, potenciadores de la absorción, adyuvantes para la administración y combinaciones de los mismos.

Los vehículos son compuestos y sustancias que mejoran y/o prolongan el suministro de un principio activo a un sujeto en el contexto de una composición farmacéutica. Los vehículos pueden servir para prolongar la actividad *in vivo* de un fármaco o ralentizar la liberación del fármaco en un sujeto, usando tecnologías de liberación controlada. Los vehículos también pueden disminuir el metabolismo del fármaco en un sujeto y/o reducir la toxicidad del fármaco. También pueden usarse vehículos para dirigir el suministro del fármaco a células o tejidos particulares de un sujeto. Los vehículos habituales (tanto hidrófilos como hidrófobos) incluyen emulsiones grasas, lípidos, fosfolípidos pegilados, liposomas PEGilados, liposomas PEGilados recubiertos a través de un espaciador de PEG con un péptido RGD cíclico, liposomas y lipoesferas, microesferas (incluyendo las fabricadas a partir de polímeros biodegradables o albúmina), matrices poliméricas, polímeros biocompatibles, complejos de proteína-ADN, conjugados de proteínas, eritrocitos, vesículas, nanopartículas y cadenas laterales para el grapado de hidrocarburos. Los vehículos mencionados anteriormente también pueden usarse para aumentar la permeabilidad de la membrana celular de los compuestos de Fórmula (I). Además de su uso en las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación, los vehículos también pueden usarse en composiciones para otros usos, tales como usos de investigación *in vitro* (por ejemplo, para el suministro a células cultivadas) y/o *in vivo*.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden presentarse como unidades individuales, tales como cápsulas o comprimidos; en forma de polvo o gránulos; en forma de soluciones, jarabes o suspensiones (en líquidos acuosos o no acuosos; o en forma de espumas o batidos comestibles; o en forma de emulsiones). Los excipientes adecuados para comprimidos o cápsulas de gelatina incluyen lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, ácido esteárico o sales del mismo. Los excipientes adecuados para su uso con cápsulas de gelatina blanda incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc. Para la preparación de soluciones y jarabes, los excipientes que pueden usarse incluyen, por ejemplo, agua, polioles y azúcares. Para la preparación de aceites en

suspensión, por ejemplo, pueden usarse aceites vegetales para proporcionar suspensiones de aceite en agua o de agua en aceite. Pueden incluirse excipientes que favorezcan la absorción en el tracto gastrointestinal, por ejemplo, potenciadores de la permeación, tales como caprato de sodio. En determinadas situaciones, pueden ser ventajosas las preparaciones de liberación retardada y también pueden prepararse composiciones que puedan liberar los compuestos de la presente divulgación de forma retardada o controlada. La permanencia gástrica prolongada conlleva el problema de la degradación por las enzimas presentes en el estómago, por lo que también pueden prepararse cápsulas con recubrimiento entérico mediante técnicas convencionales en la materia en las que la sustancia activa para su liberación desciende en el tracto gastrointestinal.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden presentarse como parches individuales destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, el principio activo puede suministrarse desde el parche mediante iontoforesis, como se describe en general en *Pharmaceutical Research*, 3(6): 318 (1986).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse en forma de pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites. Cuando se formula en una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el principio activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o como una base de agua en aceite. Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica ocular incluyen colirios, en donde el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso. Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar, grageas y enjuagues bucales.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden presentarse en forma de supositorios o enemas.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en donde el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, que se administra aspirándolo por la nariz, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales desde el recipiente del polvo sujetado cerca de la nariz. Las composiciones adecuadas en donde el vehículo es un líquido, para la administración en forma de pulverización nasal o en forma de gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación

incluyen polvos finos o brumas de partículas finas que pueden generarse por medio de diversos tipos de aerosoles presurizados de dosis medida, nebulizadores o insufladores.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden presentarse en forma de óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hagan que la formulación sea sustancialmente isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los excipientes que pueden usarse para soluciones inyectables incluyen agua para inyección, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales, por ejemplo. Las composiciones pueden presentarse en envases monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en un estado criodesecado (liofilizado) que requiera sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua o solución salina para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles. Las composiciones farmacéuticas pueden contener agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, odorizantes, sales (las sustancias de la presente divulgación pueden proporcionarse a su vez en forma de una sal farmacéuticamente aceptable), tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. También pueden contener agentes terapéuticamente activos además de los compuestos de la presente divulgación.

MÉTODOS DE USO DE LOS COMPUESTOS DE LA DIVULGACIÓN

La presente solicitud proporciona un método de señalización celular mediada por TNFR1 que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de la divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La unión al TNFR1 y al TNFR2 humanos y la selectividad pueden evaluarse mediante RPS. La afinidad por el TNFR1 humano puede evaluarse usando un ensayo de unión por transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). La inhibición de la señalización celular mediada por el TNFR1 puede evaluarse detectando disminuciones en los niveles de la vía de transducción de señales NF-κB corriente abajo.

La presente solicitud también proporciona métodos de uso de los compuestos de la divulgación (o sus sales farmacéuticamente aceptables) o composiciones farmacéuticas que

contienen dichos compuestos para tratar patologías, incluyendo, pero sin limitación, afecciones implicadas con el TNFR1.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de la EII y otras enfermedades inflamatorias impulsadas por el TNFα, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden un compuesto de este tipo a un sujeto que necesite dicho tratamiento. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria impulsada por el TNFα es la EII. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria impulsada por el TNFα es la colitis ulcerosa. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria impulsada por TNFα es la enfermedad de Crohn. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria provocada por elTNFα es la artritis reumatoide. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria provocada por el TNFα es la artritis reumatoide juvenil. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria provocada por el TNFα es la psoriasis. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria provocada por el TNFα es la artritis psoriásica. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria provocada por el TNFα es la espondilitis anquilosante. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria impulsada por el TNFα es la espondiloartritis axial no radiográfica. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria provocada por el TNFα es la hidradenitis supurativa.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria intestinal, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden un compuesto de este tipo a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de la colitis ulcerosa, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden un compuesto de este tipo a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de la enfermedad de Crohn, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden un compuesto de este tipo a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento

de la artritis reumatoide, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden un compuesto de este tipo a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de la artritis reumatoide juvenil, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden un compuesto de este tipo a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de la psoriasis, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden un compuesto de este tipo a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de la artritis psoriásica, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden un compuesto de este tipo a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de la espondilitis anquilosante, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden un compuesto de este tipo a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden un compuesto de este tipo a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de la hidradenitis supurativa, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden un compuesto de este tipo a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento la EII y otras enfermedades inflamatorias impulsadas por el TNFα que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) a un sujeto que necesita dicho tratamiento, en donde dicha EII y otras enfermedades inflamatorias impulsadas por el TNFα se seleccionan de la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide, la artritis reumatoide juvenil, la psoriasis, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la espondiloartritis axial no radiográfica y la hidradenitis supurativa.

Una realización de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en terapia.

Una realización de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar la EII y otras enfermedades inflamatorias impulsadas por el TNFα seleccionadas de la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide, la artritis reumatoide juvenil, la psoriasis, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la espondiloartritis axial no radiográfica y la hidradenitis supurativa.

Una realización se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar la EII y otras enfermedades inflamatorias impulsadas por el TNFα seleccionadas de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

Una realización se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar la EII y otras enfermedades inflamatorias impulsadas por el TNFα seleccionadas de la artritis reumatoide, la artritis reumatoide juvenil, la psoriasis, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la espondiloartritis axial no radiográfica y la hidradenitis supurativa.

TERAPIAS DE COMBINACIÓN

Pueden administrarse uno o más agentes farmacológicamente activos adicionales junto con un compuesto de la divulgación. Se pretende que un agente o agentes activos adicionales tengan el significado de un agente o agentes farmacéuticamente activos que son activos en el organismo, incluyendo profármacos que se convierten en una forma farmacéuticamente activa después de la administración, que son diferentes del compuesto de Fórmula I, y también incluye ácido libre, base libre y sales farmacéuticamente aceptables de dichos agentes activos adicionales.

Los ejemplos de agentes activos adicionales que pueden emplearse incluyen, pero sin limitación, fármacos biológicos anti-TNFα, tales como, por ejemplo, metotrexato, azatioprina, 6-

mercaptopurina, agentes anti-IL-23, agentes anti-α4β7 como vedolizumab, agonistas de IL-2Rα sesgados en desarrollo clínico.

MÉTODOS DE SÍNTESIS

Procedimientos generales para acceder a componentes básicos y monómeros

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos específicos, o modificaciones de los mismos, usando materiales de partida fácilmente disponibles, materiales y reactivos adecuados y procedimientos de síntesis convencionales y se ilustran adicionalmente con los siguientes ejemplos específicos. En estas reacciones, también es posible usar variantes que son a su vez conocidas por los expertos habituales en la materia, pero que no se mencionan en mayor detalle. El experto en la materia puede entender y apreciar fácilmente los procedimientos generales para fabricar los compuestos reivindicados en la presente invención a la vista de los siguientes esquemas. Los ejemplos también incluyen métodos para someter a ensayo dichos compuestos en ensayos biofísicos, bioquímicos y celulares. Sin embargo, no debe interpretarse que los compuestos ilustrados en los ejemplos forman el único género que se considera la divulgación.

A menos que se indique específicamente otra cosa, todos los reactivos están disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía o son sintetizados fácilmente por los expertos en la materia. La vía general aplicada a la síntesis de los compuestos de Fórmula I se describe en los Esquemas a continuación. En algunos casos, el orden de realización de las etapas de reacción en los esquemas puede variar para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. Adicionalmente, para facilitar la reacción pueden emplearse diversas estrategias de grupos protectores conocidas por un experto en la materia de la síntesis orgánica y la síntesis peptídica en fase sólida, para mejorar el rendimiento y la pureza, o para evitar productos de reacción no deseados.

Todos los reactivos y disolventes se adquirieron de fuentes comerciales y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique otra cosa. Todas las temperaturas se expresan en grados Celsius (°C), y la temperatura ambiente o temperatura ambiente (TA) es de 20 °C. La mayoría de los compuestos se purificaron mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) preparativa en fase inversa o cromatografía de líquidos de presión media (MPLC) sobre gel de sílice. El curso de las reacciones se siguió mediante cromatografía de líquidos/espectrometría de masas (CL-EM) o cromatografía de líquidos de rendimiento ultra alto/espectrometría de masas (UPLC-EM); ionización por electronebulización (IEN); Detección

UV a 254 nm). Los espectros de resonancia magnética de protón, flúor y carbono (RMN de ^{1}H, ^{19}F y ^{13}C) se registraron en un espectrómetro Varian o Bruker de 300, 400, 500 o 600 MHz, y los desplazamientos químicos se publican en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano y referidos al disolvente residual. Las constantes de acoplamiento se publican en hercios. Los datos de RMN ^{1}H se publican como se proporcionan en el presente documento: desviación química (multiplicidad [singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuadruplete (c), doblete de dobletes (dd), doblete de tripletes (dt), triplete de dobletes (td), triplete de tripletes (tt), doblete de doblete de dobletes (ddd), multiplete (m) y singulete ancho (s a)], constante de acoplamiento [Hz] e integración). Las reacciones sensibles a la humedad o al aire se realizaron en una atmósfera de nitrógeno o argón usando disolventes y reactivos anhidros. El progreso de las reacciones se determinó mediante cromatografía en capa fina (CCF) analítica realizada por lo general con placas de CCF recubiertas previamente (E. Merck, Darmstadt, Alemania), gel de sílice 60F-254, espesor de capa de 0,25 mm o cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (CL-EM).

A menos que se indique otra cosa, cuando se indican relaciones de compuestos (tales como, por ejemplo, disolventes), la relación es de volumen a volumen. Por ejemplo, un gradiente de disolvente que varía de hexanos al 100 % a EtOAc al 50 %/hexanos significa un gradiente que parte de una mezcla de 100 partes en volumen de hexanos y que varía a una mezcla de 50 partes en volumen de acetato de etilo con respecto a 50 partes en volumen de hexanos.

El término "p/p" significa peso del compuesto con respecto al peso total. Por ejemplo, NaH al 60 % p/p significa 60 partes en peso de NaH con respecto a 100 partes en peso totales.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para que la invención se pueda entender totalmente. Estos ejemplos son sólo ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera. Cuando se produce una mezcla racémica, los enantiómeros pueden separarse usando condiciones de resolución quiral de fase inversa o normal de CFS, después del aislamiento del producto final o en un Intermedio adecuado, seguido del procesamiento de los enantiómeros individuales por separado. Se entiende que también pueden emplearse metodologías alternativas en la síntesis de estos productos intermedios y ejemplos clave. Pueden usarse metodologías asimétricas (por ejemplo, catálisis quiral, auxiliares, proceso biocatalítico) cuando sea posible y adecuado. La elección exacta de los reactivos, disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción depende de la naturaleza del producto previsto.

Abreviaturas

A lo largo del texto se usan las siguientes:

Abreviatura	**Definición**
1Inda	Ácido (*S*)-2-amino-3-(1*H*-indazol-1-il)propanoico
1Inda7az	Ácido (*S*)-2-amino-3-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)propanoico
1Nal	3-(1-Naftil)-L-alanina
1R4SAcpc	Ácido (1*R*,4*S*)-4-aminociclopent-2-eno-1-carboxílico
1S4RAcpc	Ácido (1*S*,4*R*)-4-aminociclopent-2-eno-1-carboxílico
2BrPr	Enlazador de 2-metilacetilo
2CTC	Resina de cloruro de 2-clorotritilo
2Nal	3-(2-Naftil)-L-alanina
3Inda	Ácido (*S*)-2-amino-3-(2*H*-indazol-3-il)propanoico
3Pal	3-Piridilalanina o 3-piridil-L-alanina
3Pal4CO2H	Ácido (*S*)-5-(2-amino-2-carboxietil)picolínico
4CzIPN	1,2,3,5-Tetraquis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenceno
4OMe3Pal	Ácido (*S*)-2-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)propanoico
4Pal	4-Piridilalanina o 4-piridil-L-alanina
4Pal2F	Ácido (*S*)-2-amino-3-(3-fluoropiridin-4-il)propanoico
4Pal3NH2	Ácido (*S*)-2-amino-3-(2-aminopiridin-4-il)propanoico
4PyridaAla	Ácido (*S*)-2-amino-3-(piridazin-4-il)propanoico
4PyrimAla	Ácido (*S*)-2-amino-3-(pirimidin-4-il)propanoico
4Quin	Ácido (*S*)-2-amino-3-(quinolin-4-il)propanoico
2SBrBu	Enlazador de (*S*)-2-etilacetilo
2SBrPr	Enlazador de (*S*)-2-metilacetilo
A o Ala	L-Alanina
AA	Aminoácido
AbuCN	Ácido (*S*)-2-amino-4-cianobutanoico
Ac	Acetilo
Ac_2O	Anhídrido acético
Acetonitrilo-d_3	Trideuteroacetonitrilo
ACN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
AAF	Anticuerpos anti-fármaco

Aea	Ácido 2-(2-aminoetoxi)acético
AEF	Ácido (*S*)-2-amino-3-[4-(2-aminoetoxi)fenil]propanoico
Ahp	Ácido (*S*)-2-aminoheptanoico
AhpF3	Ácido (*S*)-2-amino-7,7,7-trifluoroheptanoico
AIBN	2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)
Ala4IsoindOne	Ácido (*S*)-2-amino-3-(3-oxoisoindolin-5-il)propanoico
AlaPent	Ácido (*S*)-2-amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propanoico
AlapentOH	Ácido (*S*)-2-amino-3-(3-hidroxi-1-biciclo[1.1.1]pentanil)propanoico
AlaPiperaz	Ácido (*S*)-2-amino-3-(piperazin-1-il)propanoico
AlaPyrim4COOH	Ácido (*S*)-5-(2-amino-2-carboxietil)pirimidin-2-carboxílico
AlaPyrim4NH2	Ácido (*S*)-2-amino-3-(2-aminopirimidin-5-il)propanoico
Alloc	Carbamato de alilo
alT	L-*allo*-Treonina o ácido (2*S*,3*S*)-2-amino-3-hidroxibutanoico
aMeS	α-Metil-L-serina
aMeW	α-Metil-L-triptófano
anh.	Anhidro
Anon	Ácido (*S*)-2-aminononanoico
Apm	Ácido (*S*)-2-aminoheptanodioico
ac.	Acuoso
Ar	Argón
$B(C_6F_5)_3$	Tris(pentafluorofenil)borano
BAIB	(Diacetoxiyodo)benceno
Bav	Ácido (*S*)-2,3-diamino-3-metilbutanoico
BCP3CO2H	Ácido (*S*)-3-(2-amino-2-carboxietil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
BF_3•Et_2O	Dietileterato de trifluoruro de boro
bhcLeu	Ácido (1*R*,3*S*)-3-aminociclopentano-1-carboxílico
bhcLeut45diOH	Ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-amino-2,3-dihidroxiciclopentano-1-carboxílico
bhcLeut4OH	Ácido (1*S*,3*R*,4*R*)-3-amino-4-hidroxiciclopentano-1-carboxílico
Bhv	Ácido (*S*)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoico
Biotina	D-Biotina

bMe4Pal	Ácido (2*S*)-2-amino-3-piridin-4-ilbutanoico
Bn	Bencilo
BnBr	Bromuro de bencilo
Boc	*terc*-Butoxi-carbonilo
Boc_2O	Dicarbonato de di-*terc*-butilo
BAS	Seroalbúmina bovina
$Bu_2Sn(OAc)_2$	Diacetato de dibutilestannanodiilo
C o Cys	L-Cisteína
c3amCb1c	Ácido *cis*-3-(aminometil)ciclobutano-1-carboxílico
cAcBu	Ácido *cis*-3-aminociclobutano-1-carboxílico
$CaCl_2$	Cloruro de calcio
N.º de cat.	Número de catálogo
Cbg	L-Ciclobutilglicina
Cbz o Z	Benciloxicarbonilo
CbzCl	Cloroformato de bencilo
Cbz-OSu	*N*-(benciloxicarboniloxi)succinimida
EC	Enfermedad de Crohn
CeG	Ácido 3-(carboximetilamino)propanoico
CH_2Cl_2 o DCM	Diclorometano
CH_2O	Formaldehído
Cloroformo-*d*	Cloroformo deuterado
cHxc1acid4NH2	Ácido *cis*-4-aminociclohexano-1-carboxílico
Cit	L-Citrulina
ClAc	Enlazador de acetilo
cPrS	Ácido (*S*)-2-amino-2-(1-hidroxiciclopropil)acético
Cs_2CO_3	Carbonato de cesio
CuCl	Cloruro de cobre(I)
CuI	Yoduro de cobre(I)
Cisteamina	β-Mercaptoetilamina o 2-aminoetanotiol
d	Doblete
D o Asp	Ácido L-aspártico

Da	Dalton
Dab	Ácido L-2,4-diaminobutírico
daMeP	Ácido (*R*)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico o α-metil-D-prolina
Dap	Ácido L-2,3-diaminopropiónico
DapMe	Ácido (*S*)-2-amino-3-(metilamino)propanoico
DapUrea	Ácido (*S*)-2-amino-3-(carbamoilamino)propanoico
DAST	Trifluoruro de dietilaminoazufre
dbhcLeu	Ácido (1*S*,3*R*)-3-aminociclopentano-1-carboxílico
DBU	1,8-Diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno
DCC	*N*,*N'*-Diciclohexilcarbodiimida
DCE	Dicloroetano
DCM o CH_2Cl_2	Diclorometano
dd	Doblete de dobletes
DI	Desionizado
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
CID	*N*,*N'*-Diisopropilcarbodiimida
DIPEA	*N*,*N*-Diisopropiletilamina o base de Hunig
DMA	*N*,*N*-Dimetilacetamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	*N*,*N*-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d_6	Sulfóxido de hexadeuterodimetilo
dNMeA	*N*-Metil-D-alanina
dNMeE	Ácido *N*-metil-D-glutámico
DODT	3,6-Dioxa-1,8-octanoditiol
dP	D-Prolina
DPBS	Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco
dPro44F2	Ácido (*R*)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico
dProc4CH2COOH	Ácido (2*R*,4*S*)-4-(carboximetil)pirrolidin-2-carboxílico
dPro4cPr	Ácido (*R*)-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxílico
dProc3OH	Ácido (2*R*,3*S*)-3-hidroxipirrolidin-2-carboxílico

dProc4CH2COOH	Ácido (2*R*,4*S*)-4-(carboximetil)pirrolidin-2-carboxílico
dProc4NH2	Ácido (2*R*,4*R*)-4-aminopirrolidin-2-carboxílico
dProc4NMe2	Ácido (2*R*,4*R*)-4-(dimetilamino)pirrolidin-2-carboxílico
dProc4OH	Ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico
dProt4CH2NH2	Ácido (2*R*,4*R*)-4-(Aminometil)pirrolidin-2-carboxílico
dProt4F	Ácido (2*R*,4*S*)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico
dProt4NH2	Ácido (2*R*,4*S*)-4-aminopirrolidin-2-carboxílico
dProt4NHC2acidNMe3	2-(((3*S*,5*R*)-5-Carboxipirrolidin-3-il)amino)-*N*,*N*, -trimetil-2-oxoetan-1-aminio
dProt4NMe2	Ácido (2*R*,4*S*)-4-(dimetilamino)pirrolidin-2-carboxílico
dProt4NMe3	(3*S*,5*R*)-5-Carboxi-*N*,*N*,*N*-trimetilpirrolidin-3-aminio
dProt4OAcOH	Ácido (2*R*,4*S*)-4-(carboximetoxi)pirrolidin-2-carboxílico
dProt4OEtNMe3	2-(((3*S*,5*R*)-5-Carboxipirrolidin-3-il)oxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-aminio
dProt4OH	Ácido (2*R*,4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico
dProt4OMe	Ácido (2*R*,4*S*)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico
dProt4Tet	Ácido (2*R*,4*S*)-4-(2*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-2-carboxílico
dt	Doblete de tripletes
DTT	Ditiotreitol
DVB	Divinilbenceno
E o Glu	Ácido L-glutámico
CE50 o CE_{50}	Concentración eficaz semimáxima
DEC	Dominio extracelular
EDC o EDCI	Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
IEN	Ionización por electronebulización
Et_2O	Dietil éter
EtOAc	Acetato de etilo
EtSH	Etanotiol
F o Phe	L-Fenilalanina
F3MCONH2	Ácido (*S*)-2-amino-3-(3-(2-amino-2-oxoetil)fenil)propanoico
F4MCO2H	Ácido (*S*)-2-amino-3-(4-(carboximetil)fenil)propanoico

F4mSO3H	Ácido (*S*)-2-amino-3-[4-(sulfometil)fenil]propanoico
F4SO2NH2	Ácido (*S*)-2-amino-3-(4-sulfamoilfenil)propanoico
F4SO3H	Ácido (*S*)-2-amino-3-(4-sulfofenil)propanoico
F4urea	Ácido (*S*)-2-amino-3-(4-ureidofenil)propanoico
FA o HCOOH	Ácido fórmico
Fmoc	9*H*-Fluoren-9-ilmetoxicarbonilo
Fmoc-OSu	*N*-(9-Fluorenilmetoxicarboniloxi)succinimida
Furano	Ácido (*S*)-2-amino-3-(furan-2-il)propanoico o L-2-furilalanina
FX1	N^5-(Piridin-3-il)-L-glutamina
FX2	Ácido (*S*)-2-amino-4-(isoxazol-3-carboxamido)butanoico
G o Gly	Glicina
h	Hora
H o His	L-Histidina
H_2	Hidrógeno
Hag	Ácido (*S*)-2-aminohex-5-enoico
HATU	Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio o hexafluorofosfato de *N*-óxido de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetileno]-*N*-metilmetanaminio
HCOOH o FA	Ácido fórmico
hE	Ácido L-homoglutámico o (*S*)-2-aminohexanodioico
HEPES	(Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico) (agente tamponante de ácido sulfónico zwitteriónico)
hF	L-Homofenilalanina
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol
hhL	Ácido (*S*)-2-amino-6-metilheptanoico
hK	L-Homolisina o ácido (*S*)-2,7-diaminoheptanoico
hL	L-Homoleucina o ácido (*S*)-2-amino-5-metilhexanoico
HOAt	1-Hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBt	Hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
hR	L-Homoarginina o ácido (*S*)-2-amino-6-carbamimidamidohexanoico
hS	L-Homoserine o ácido (*S*)-2-amino-4-hidroxibutanoico

hSOMe	Ácido (*S*)-2-amino-4-metoxibutanoico
Hz	Hercio
hυ	Energía de un fotón
I_2	Yodo
EII	Enfermedades inflamatorias intestinales
CI50 o CI_{50}	Concentración inhibidora semimáxima
Im	Imidazol
IPA u *i*-PrOH	Isopropanol
$[Ir(cod)(PCy_3)(py)]PF_6$	Hexafluorofosfato de (1,5-ciclooctadien)(piridin)(triciclohexilfosfin)-iridio(I)
ARJ	Artritis reumatoide juvenil
K o Lys	L-Lisina
K_D	Constante de disociación de equilibrio
K_D^{ap}	Constante de disociación del sustrato aparente
KH_2PO_4	Fosfato de potasio monobásico
k_{off}	Constante de velocidad de disociación
KOH	Hidróxido de potasio
k_{on}	Constante de velocidad de asociación
L o Leu	L-Leucina
L	Litro
LAH	Hidruro de litio y aluminio
CL-EM	Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
LiHMDS	bis(Trimetilsilil)amida de litio
LiOH	Hidróxido de litio
LiOMe	Metóxido de litio
CB	Carga baja
LysMe	Ácido (*S*)-2-amino-6-(metilamino)hexanoico
LysMe2	Ácido (*S*)-2-amino-6-(dimetilamino)hexanoico
LysMe3	[(*S*)-5-Amino-5-carboxipentil]-trimetilazanio
LysN3	Ácido (*S*)-2-amino-6-azidohexanoico
m	Multiplete
M	Molar

mAF	Ácido (*S*)-2-amino-3-(3-(aminometil)fenil)propanoico
MBHA	4-Metilbenzhidrilamina
*m*CPBA	Ácido 3-cloroperbenzoico
Me2AEF	Ácido (*S*)-2-amino-3-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]propanoico
MeCN	Acetonitrilo
MeI	Yodometano
MeLi	Metil-litio
MeMgCl	Cloruro de metil magnesio
MeOH	Metanol
Metanol-d_4	Tetradeuterometanol
MHz	Megahercio
min	Minuto
ml	Mililitro
mm	Milímetro
mM	Milimolar
mmol	Milimol
Mn	Manganeso
MO2	L-Metionina sulfona o ácido (*S*)-2-amino-4-(metilsulfonil)butanoico
MDA	Mecanismo de acción
mol	Mol
Morpip6diMe	Ácido (*S*)-6,6-dimetilmorfolin-3-carboxílico
MPLC	Cromatografía de líquidos de presión media
EM	Espectrometría de masas
MTBE o TBME	*terc*-Butil metil éter
N o Asn	L-Asparagina
N	Normalidad
N_2	Nitrógeno
N2SPrOHG	(*S*)-(1-Hidroxipropan-2-il)glicina
n-BuLi	*n*-Butil-litio
NA	No aplicable
Na_2CO_3	Carbonato de sodio

$NaClO_2$	Clorito de sodio
Na_2SO_4	Sulfato de sodio
$NaBH(OAc)_3$	Triacetoxiborohidruro de sodio
NaClO	Hipoclorito de sodio
$NaClO_2$	Clorito de sodio
NaH	Hidruro de sodio
$NaHCO_3$	Bicarbonato de sodio
NaHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de sodio
NaI	Yoduro de sodio
$NaIO_4$	Peryodato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
NBS	*N*-Bromosuccinimida
NCS	*N*-Clorosuccinimida
NEt3OxadG	(2-(1,3,4-Oxadiazol-2-il)etil)glicina
NEtAla	*N*-Etil-L-alanina
NEtCNG	Ácido 2-(2-cianoetilamino)acético o (2-cianoetil)glicina
NEtCONH2A	(3-Amino-3-oxopropil)-L-alanina
NEtCONH2G	Ácido 2-[(3-amino-3-oxopropil)amino]acético o (3-amino-3-oxopropil)glicina
NEtdA	*N*-Etil-D-alanina
NEtG	Ácido 2-(etilamino)acético o 2-(etilamino)glicina
NF-κB	Factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de células B activadas
NH2 o NH_2	Amida *C*-terminal
NH_4Cl	Cloruro de amonio
NH_4OH	Hidróxido de amonio
NhEG	Ácido 4-(carboximetilamino)butanoico
$NiBr_2$•glima	Complejo de etilenglicol dimetil éter y bromuro de níquel(II)
$NiCl_2$•glima	Complejo de etilenglicol dimetil éter y cloruro de níquel(II)
NIS	*N*-Yodosuccinimida
Nle	L-Norleucina
Nle3F2	Ácido (*S*)-2-amino-5,5-difluorohexanoico

nM	Nanomolar
nm	Nanómetro
NMeA	*N*-Metil-L-alanina
NMeDab	Ácido (*S*)-4-amino-2-(metilamino)butanoico
NMeE	Ácido *N*-metil-L-glutámico
NMehSMe	Ácido (*S*)-4-metoxi-2-(metilamino)butanoico
NMeN	*N*-Metil-L-asparagina
NMeS	*N*-Metil-L-serina
NMeT	*N*-Metil-L-treonina
NMM	*N*-Metilmorfolina
NMO	*N*-Óxido de 4-metilmorfolina
NMP	*N*-Metil-2-pirrolidona
RMN	Resonancia magnética nuclear
NxG21	Ácido 2-(2-hidroxietilamino)acético
NxG27	Ácido 2-(3-metoxipropilamino)acético
NxG29	Ácido 2-(2-metoxietilamino)acético
NxG38	Ácido 2-(3-hidroxipropilamino)acético
NxG41	Ácido 2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]acético
NxG42	Ácido 2-[(1-hidroxiciclopropil)metilamino]acético
d.n.	Durante la noche
OrnN3	Ácido (*S*)-2-amino-5-azidopentanoico
OsO_4	Tetraóxido de osmio
OSu	*O*-Succinimida
Oxima Pura	Ciano(hidroxiimino)acetato de etilo
P o Pro	L-Prolina
P20	Polisorbato 20
Pbf	2,2,4,6,7-Pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo
PBS	Solución salina tamponada con fosfato
Pd/C	Paladio sobre carbono
$Pd(PPh_3)_4$	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
PE	Éter de petróleo

PfTrpB-0B2	Triptófano sintasa modificada por ingeniería genética de *Pirococcus furiosus*
PfTrpB-7E6	Triptófano sintasa modificada por ingeniería genética de *Pirococcus furiosus*
GP	Grupo protector
$PhCF_3$	α,α,α-Trifluorotolueno
Phe2F4COOH	Ácido (*S*)-4-(2-amino-2-carboxietil)-3-fluorobenzoico
Phe3Cl4COOH	Ácido (*S*)-4-(2-amino-2-carboxietil)-2-clorobenzoico
Phe3CONH2	Ácido (*S*)-2-amino-3-(3-carbamoilfenil)propanoico
Phe3COOH	Ácido (*S*)-3-(2-amino-2-carboxietil)benzoico
Phe3F4COOH	Ácido (*S*)-4-(2-amino-2-carboxietil)-2-fluorobenzoico
Phe35F24COOH	Ácido (*S*)-4-(2-amino-2-carboxietil)-2,6-difluorobenzoico
Phe4AcPip	Ácido (*S*)-3-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]-2-aminopropanoico
Phe4CH2NH2	Ácido (*S*)-2-amino-3-(4-(aminometil)fenil)propanoico
Phe4CONH2	Ácido (*S*)-2-amino-3-(4-carbamoilfenil)propanoico
Phe4COOH	Ácido L-fenilalanina-4-carboxílico o ácido (*S*)-4-(2-amino-2-carboxietil)benzoico
Phe4COOMe	Ácido (*S*)-2-amino-3-(4-metoxicarbonilfenil)propanoico
PhMgBr	Bromuro de fenilmagnesio
$PhMe_2SiH$	Dimetilfenilsilano
$PhSiH_3$	Fenilsilano
PhOH	Fenol
Pin	Pinacolato
$(Pin)_2B_2$	Bis(pinacolato)diboro
Pip	Ácido (*S*)-piperidin-2-carboxílico
Pip2c	Ácido (*S*)-piperazin-2-carboxílico
Pipc4NH2	Ácido (2*S*,4*R*)-4-aminopiperidin-2-carboxílico
Pipc4OH	Ácido (2*S*,4*R*)-4-hidroxipiperidin-2-carboxílico
Pipc5CO2H	Ácido (2*S*,5*S*)-piperidin-2,5-dicarboxílico
Pipc5OH	Ácido (2*S*,5*S*)-5-hidroxipiperidin-2-carboxílico
Pipt5Me	Ácido (2*S*,5*R*)-5-metilpiperidin-2-carboxílico
Pipt5OH	Ácido (2*S*,5*R*)-5-hidroxipiperidin-2-carboxílico
PLP	3-Hidroxi-2-metil-5-([fosfonooxi]metil)-4-

	piridinocarboxaldehído o piridoxal 5-fosfato
$POCl_3$	Oxicloruro de fósforo (V)
PPh_3	Trifenilfosfina
ppm	Parte por millón
Prot4NH2	Ácido (2*S*,4*R*)-4-aminopirrolidin-2-carboxílico
psi	Libra-fuerza por pulgada cuadrada
PyAOP	Hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
PyrimAla	Ácido (*S*)-2-amino-3-(pirimidin-5-il)propanoico
c	Cuadruplete
Q o Gln	L-Glutamina
Qdm	N^5,N^5-Dimetil-L-glutamina
R o Arg	L-Arginina
AR	Artritis reumatoide
RbMe4Pal	Ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-3-piridin-4-ilbutanoico
RbMeY	Ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)butanoico
RbOH4Pal	Ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidroxi-3-piridin-4-ilpropanoico
RbOHAsn	Ácido (2*S*,3*R*)-2,4-diamino-3-hidroxi-4-oxobutanoico
RbOHPhe	Ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidroxi-3-fenilpropanoico
RbOHPhe4CONH2	Ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-3-(4-carbamoilfenil)-3-hidroxipropanoico
RbOHPhe4COOH	Ácido 4-((1*R*,2*S*)-2-amino-2-carboxi-1-hidroxietil)benzoico o ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-3-(4-carboxifenil)-3-hidroxipropanoico
RP o *Rp*	Fase inversa
rpm	Revoluciones por minuto
RPMI	Medio del Roswell Park Memorial Institute 1640
TA	Temperatura ambiente
UR	Unidad de respuesta
$RuCl_3$	Cloruro de rutenio (III)
S o Ser	L-Serina
Sar	Sarcosina o *N*-metilglicina
sat.	Saturado
SbMe4Pal	Ácido (2*S*,3*S*)-2-amino-3-piridin-4-ilbutanoico

SbMePhe4COOH	Ácido 4-((1*S*,2*S*)-1-amino-1-carboxipropan-2-il)benzoico
SbMeW	Ácido (2*S*,3*S*)-2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)butanoico
SbMeW2Me	Ácido (2*S*,3*S*)-2-amino-3-(2-metil-1*H*-indol-3-il)butanoico
SbMeW2Me7OMe	Ácido (2*S*,3*S*)-2-amino-3-(7-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il)butanoico
SbMeW4OMe	Ácido (2*S*,3*S*)-2-amino-3-(4-metoxi-1*H*-indol-3-il)butanoico
SbMeW7Me	Ácido (2*S*,3*S*)-2-amino-3-(7-metil-1*H*-indol-3-il)butanoico
SbMeW7OMe	Ácido (2*S*,3*S*)-2-amino-3-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)butanoico
SbMeY	Ácido (2*S*,3*S*)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)butanoico
SbOHAsn	Ácido (2*S*,3*S*)-2,4-diamino-3-hidroxi-4-oxobutanoico
SbOHPhe4CONH2	Ácido (2*S*,3*S*)-2-amino-3-(4-carbamoilfenil)-3-hidroxipropanoico
SbPrW	Ácido (2*S*,3*S*)-2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)hexanoico
SBrPh	Enlazador de (*S*)-2-Fenilacetilo
SerOEt	*O*-Etil-L-serina o ácido (*S*)-2-amino-3-etoxipropanoico
SerOCH2cPr	*O*-(Ciclopropilmetil)-L-serina o ácido (*S*)-2-amino-3-ciclopropilmetoxipropanoico
SerOC2NH2	*O*-(2-Aminoetil)-L-serina
CFS	Cromatografía de fluidos supercríticos
SOC	Tratamiento de referencia
$SOCl_2$	Cloruro de tionilo
SPip	Ácido (*R*)-tiomorfolin-3-carboxílico
SPFS	Síntesis de péptidos en fase sólida
RPS	Resonancia de plasmón superficial
sTNFR1	TNFR1 humano soluble
t	Triplete
T o Thr	L-Treonina
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
TBACN	Cianuro de tetrabutilamonio
TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
TBS o TBDMS	*terc*-Butildimetilsililo
TBSCl o TBDMSCl	Cloruro de *terc*-butildimetilsililo
TBSOTf	Trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsililo

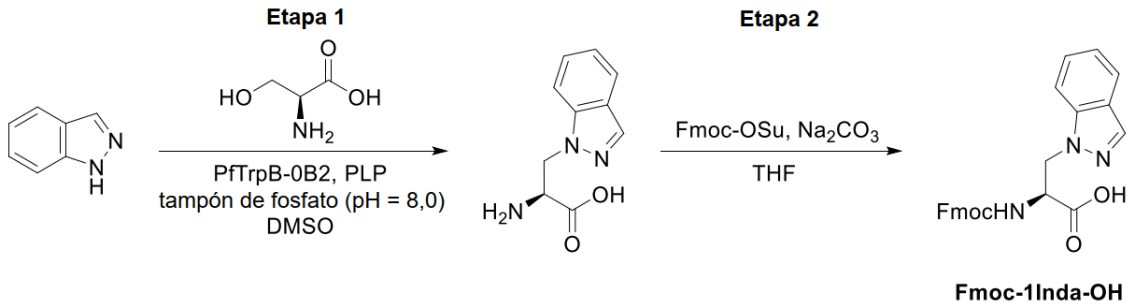
TBTA	2,2,2-Tricloroacetimidato de *terc*-butilo
*t*Bu o tBu o *t*-Bu	*terc*-Butilo
t-BuOH	*terc*-Butanol
TEA	Trietilamina
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametilpiperidiniloxi
TESCl	Clorotrietilsilano o cloruro de trimetilsililo
Tf_2NH	Bistriflimida o bis(trifluorometano)sulfonimida
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TIS	Triisopropilsilano
CCF	Cromatografía en capa fina
TMSCl	Clorotrimetilsilano
$TMSN_3$	Azidotrimetilsilano
TNFR1	Receptor 1 del factor de necrosis tumoral o CD120a
TNFR2	Receptor 2 del factor de necrosis tumoral o CD120b
TNFα	Factor de necrosis tumoral alfa
TR-FRET	Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo
Trp1Me	1-Metil- L-triptófano
Trp4Cl	Ácido (*S*)-2-amino-3-(4-cloro-1*H*-indol-3-il)propanoico
Trp6F7Cl	Ácido (*S*)-2-amino-3-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-indol-3-il)propanoico
Trp7az	Ácido (*S*)-2-amino-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)propanoico
Trp7azCH2COOH	Ácido (*S*)-2-amino-3-[1-(carboximetil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]propanoico
Trp7Br	Ácido (*S*)-2-amino-3-(7-bromo-1*H*-indol-3-il)propanoico
Trp7Cl	Ácido (*S*)-2-amino-3-(7-cloro-1*H*-indol-3-il)propanoico
Trp7CN	Ácido (*S*)-2-amino-3-(7-ciano-1*H*-indol-3-il)propanoico
Trp7F	Ácido (*S*)-2-amino-3-(7-fluoro-1*H*-indol-3-il)propanoico
TrpCH2COOH	Ácido (*S*)-2-amino-3-[1-(carboximetil)indol-3-il]propanoico o 1-(carboximetil)-L-triptófano
Trt	Tritilo o trifenilmetilo
TrtCl	Cloruro de trifenilmetilo
Trt-OH	Trifenilmetanol o alcohol tritílico

TrtNC	Isocianuro de tritilo
TsCl	Cloruro de *p*-toluenosulfonilo
TsOH	Monohidrato del ácido *p*-toluenosulfónico
Tyr2F	Ácido (*S*)-2-amino-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)propanoico
Tyr3OMe	Ácido (*S*)-2-amino-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propanoico
TyrOCF3	Ácido (*S*)-2-amino-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico
TyrOcm	Ácido (*S*)-2-amino-3-(4-(carboximetoxi)fenil)propanoico
TyrOMe	Ácido (*S*)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propanoico
Tza	Ácido (*S*)-2-amino-3-(1,3-tiazol-4-il)propanoico
TZAla	Ácido (*S*)-2-amino-3-(1,3-tiazol-5-il)propanoico
CU	Colitis ulcerosa
UHP	Peróxido de hidrógeno ureico
uM o μM	Micromolar
UPLC	Cromatografía de líquidos de rendimiento ultra alto o cromatografía de líquidos de presión ultra alta
UV	Ultravioleta
V	Volumen
v/v	Volumen por volumen
W o Trp	L-Triptófano
p/p	Peso del compuesto con respecto al peso total
XPhos Pd G2	Cloro(2-diclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
Y o Tyr	L-Tirosina
Zn^*	Cinc activado
$ZnCl_2$	Cloruro de cinc

ESQUEMAS DE REACCIÓN

<u>Síntesis de intermedios y monómeros:</u>

Esquema de síntesis 1

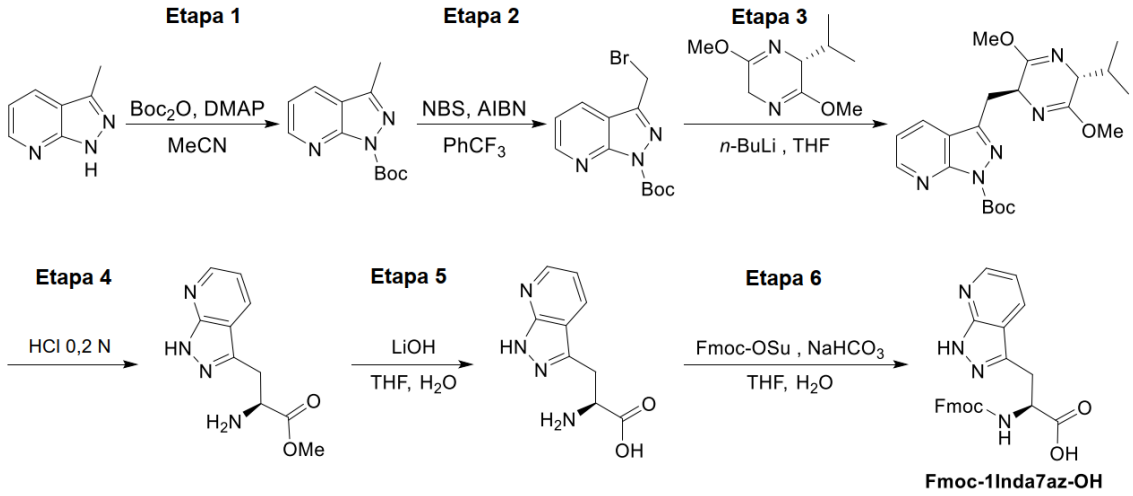


<u>Ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(1*H*-indazol-1-il)propanoico (Fmoc-1Inda-OH)</u>

Etapa 1: A una mezcla de indazol (110 g, 931 mmol) y L-serina (97,9 g, 931 mmol) en DMSO (1,1 l) y tampón de fosfato de potasio 0,2 M (4,4 l, pH ~8,0) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron PLP (3,05 g, 9,31 mmol) y PfTrpB-0B2 (7,7 g, 7 % en peso). La mezcla se agitó y se calentó a 65 °C durante 18 h. Tras finalizar, la solución resultante se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: La mezcla que contenía ácido (2*S*)-2-amino-3-(indazol-1-il)propanoico (191 g en rendimiento de ensayo) se diluyó con tetrahidrofurano (2,1 l). Se añadieron Na_2CO_3 (197 g, 1,86 mol) y Fmoc-OSu (314 g, 931 mmol) a la mezcla a 15 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se acidificó a pH ~3 con HCl 6 N. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 × 3,0 l). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con H_2O (2 × 2,0 l) y salmuera (3,0 l), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con DCM/Hexano (5 l/2,5 l) cuatro veces. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se secaron a presión reducida para obtener ácido (2*S*)-2-{[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}-3-(indazol-1-il)propanoico. $C_{25}H_{22}N_3O_4$ $[M + H]^+$ 428,2, encontrada 428,2. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13,11 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97-7,89 (m, 2H), 7,79-7,69 (m, 3H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,47-7,21 (m, 5H), 7,14-7,09 (m, 1H), 4,77-4,60 (m, 2H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,29-4,10 (m, 3H).

Esquema de síntesis 2



<u>Ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)propanoico (Fmoc-1Inda7az-OH)</u>

Etapa 1: Se añadieron DMAP (0,46 g, 3,8 mmol) y Boc_2O (10,4 ml, 45,1 mmol) en atmósfera de Ar a TA a una solución de 3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (5,0 g, 37,6 mmol) en MeCN (100 ml). La reacción se agitó durante una noche a TA, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-40 % en PE para proporcionar 3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo. EM IEN calculada para $C_{12}H_{16}N_3O_2$ $[M + H]^+$ 234,12, encontrada 234,05. RMN de ^1H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 8,74-8,73 (m, 1H), 8,03-8,01 (m, 1H), 7,2-7,28 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,73 (s, 9H).

Etapa 2: Se añadieron AIBN (0,53 g, 3,22 mmol) y NBS (5,72 g, 32,2 mmol) en atmósfera de Ar a TA a una solución de 3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,5 g, 32,2 mmol) en trifluorotolueno (170 ml). La reacción se agitó a 80 °C durante 1 h, después se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-25 % en PE para proporcionar 3-(bromometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo. EM IEN calculada para $C_{12}H_{15}BrN_3O_2$ $[M + H]^+$ 312,03/314,03, encontrada 311,90/313,90. RMN de ^1H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 8,79-8,78 (m, 1H), 8,29-8,20 (m, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 1,73 (s, 9H).

Etapa 3: Se añadió *n*-BuLi (8,6 ml, 21,5 mmol, 2,5 N en hexano) gota a gota durante 30 min a -78 °C en atmósfera de Ar a una solución de 3-(bromometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,4 g, 20,5 mmol) en THF anh. (150 ml). Después, se añadió (*R*)-2-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (3,8 g, 20,5 mmol) en THF anh. (10 ml). La mezcla

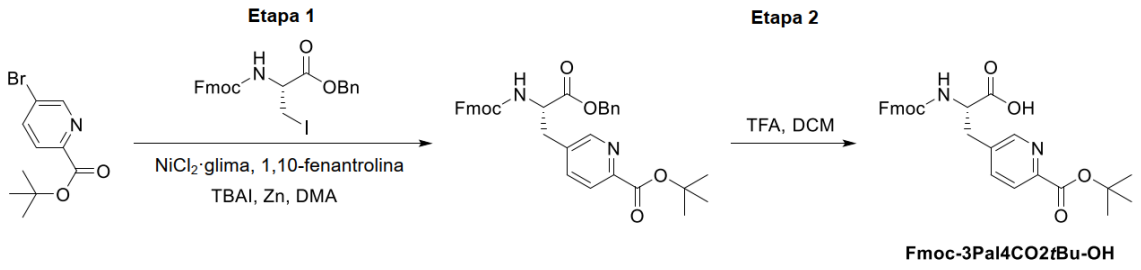
resultante se agitó a -78 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl ac. sat. (200 ml) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (2 × 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-50 % en PE para obtener 3-(((2*S*,5*R*)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo. EM IEN calculada para $C_{21}H_{30}N_5O_4$ $[M + H]^+$ 416,22, encontrada 416,05. RMN de ^1H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 8,71-8,70 (m, 1H), 8,13-7,98 (m, 1H), 7,33-7,19 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,57-3,55 (m, 4H), 3,35-3,33 (m, 1H), 2,18 (s, 1H), 1,71 (s, 10H), 0,98 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,66 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Etapa 4: Se añadió HCl 0,2 N (81,8 ml, 16,36 mmol) a 0 °C a una solución agitada de 3-(((2*S*,5*R*)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,4 g, 8,18 mmol) en MeCN (50 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 4 h, después se concentró a presión reducida para obtener (*S*)-2-amino-3-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)propanoato de metilo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM IEN calculada para $C_{10}H_{13}N_4O_2$ $[M + H]^+$ 221,10, encontrada 221,10.

Etapa 5: Una solución de LiOH 1 N ac. (16,4 ml, 16,4 mmol) a TA se añadió a una solución de (*S*)-2-amino-3-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)propanoato de metilo (1,8 g, 8,2 mmol) en THF (16,4 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h después se acidificó con HCl 1 N. La solución resultante se concentró a presión reducida para obtener ácido (*S*)-2-amino-3-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)propanoico, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM IEN calculada para $C_9H_{11}N_4O_2$ $[M + H]^+$ 207,08, encontrada 207,10.

Etapa 6: Se añadieron $NaHCO_3$ (1,9 g, 22,3 mmol) y Fmoc-OSu (5,5 g, 16,3 mmol) a TA a una solución agitada de ácido (*S*)-2-amino-3-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)propanoico (1,7 g, 7,4 mmol) en THF (30 ml) y agua (30 ml). Después, la mezcla resultante se agitó d.n. (durante la noche) a TA, el pH se ajustó a ~3 con HCl 1 N y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se recristalizó en MeCN (50 ml) para proporcionar ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)propanoico. EM IEN calculada para $C_{24}H_{21}N_4O_4$ $[M + H]^+$ 429,15, encontrada 429,05. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,52-12,70 (m, 2H), 8,48-8,47 (m, 1H), 8,30-8,28 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 3H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,12-7,10 (m, 1H), 4,47-4,46 (m, 1H), 4,21-4,10 (m, 3H), 3,41-3,28 (m, 2H).

Esquema de síntesis 3



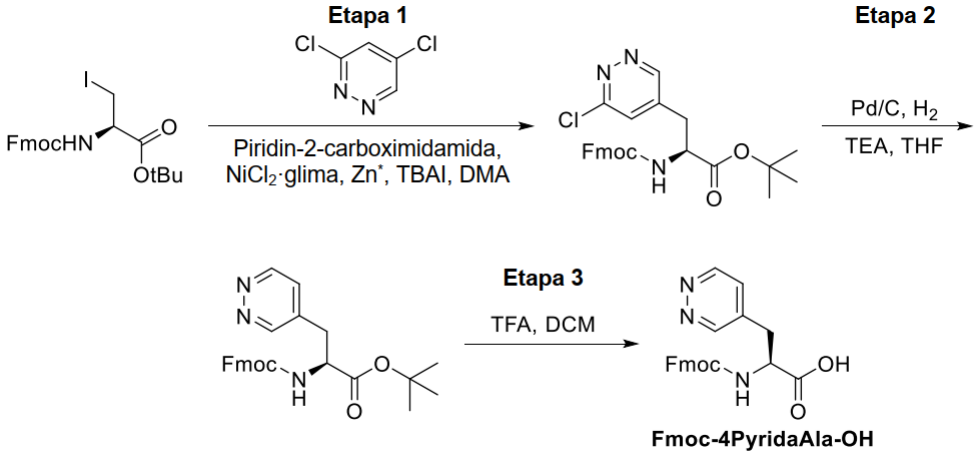
Ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(6-(terc-butoxicarbonil)piridin-3-il)propanoico (Fmoc-3Pal4CO2*t*Bu-OH)

Etapa 1: Una mezcla de $NiCl_2$•glima (710 mg, 3,2 mmol) y 1,10-fenantrolina (700 mg, 3,2 mmol) en DMA anh. (160 ml) se agitó y se calentó a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA. Se añadieron 5-bromopicolinato de *terc*-butilo (4,17 g, 16,2 mmol), (*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-yodopropanoato de bencilo (8,51 g, 16,2 mmol), TBAI (6,19 g, 16,2 mmol) y cinc activado (2,11 g, 32,3 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó a TA durante 2 h adicionales y después se inactivó con H_2O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-20 % en PE para obtener (*S*)-5-(2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(benciloxi)-3-oxopropil)picolinato de *terc*-butilo. EM IEN calculada para $C_{35}H_{35}N_2O_6$ $[M + H]^+$ 579,24, encontrada 579,40.

Etapa 2: Se disolvió (*S*)-5-(2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(benciloxi)-3-oxopropil)picolinato de *terc*-butilo (7,5 g, 13 mmol) en EtOAc (75 ml). El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). Se añadió Pd/C (1,38 g, 13 mmol, seco, 10 % en peso) al matraz. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (5 veces). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a TA en una atmósfera de dihidrógeno. El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite®. La torta filtrada se lavó con EtOAc (2 × 25 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), Fase móvil B: MeCN (TFA al 0,1 %); Elución en gradiente: 5-95 %; Detector: UV 215 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para obtener ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)

amino)-3-(6-(*terc*-butoxicarbonil)piridin-3-il)propanoico. EM IEN calculada para $C_{28}H_{29}N_2O_6$ $[M + H]^+$ 489,19, encontrada 489,20; RMN de ^1H (300 MHz, metanol-d_4): δ 8,57 (s, 1H), 8,03-7,91 (m, 1H), 7,86-7,74 (m, 3H), 7,54-7,53 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 4H), 4,51-4,40 (m, 1H), 4,32-4,13 (m, 3H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,06-3,05 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 9H).

Esquema de síntesis 4



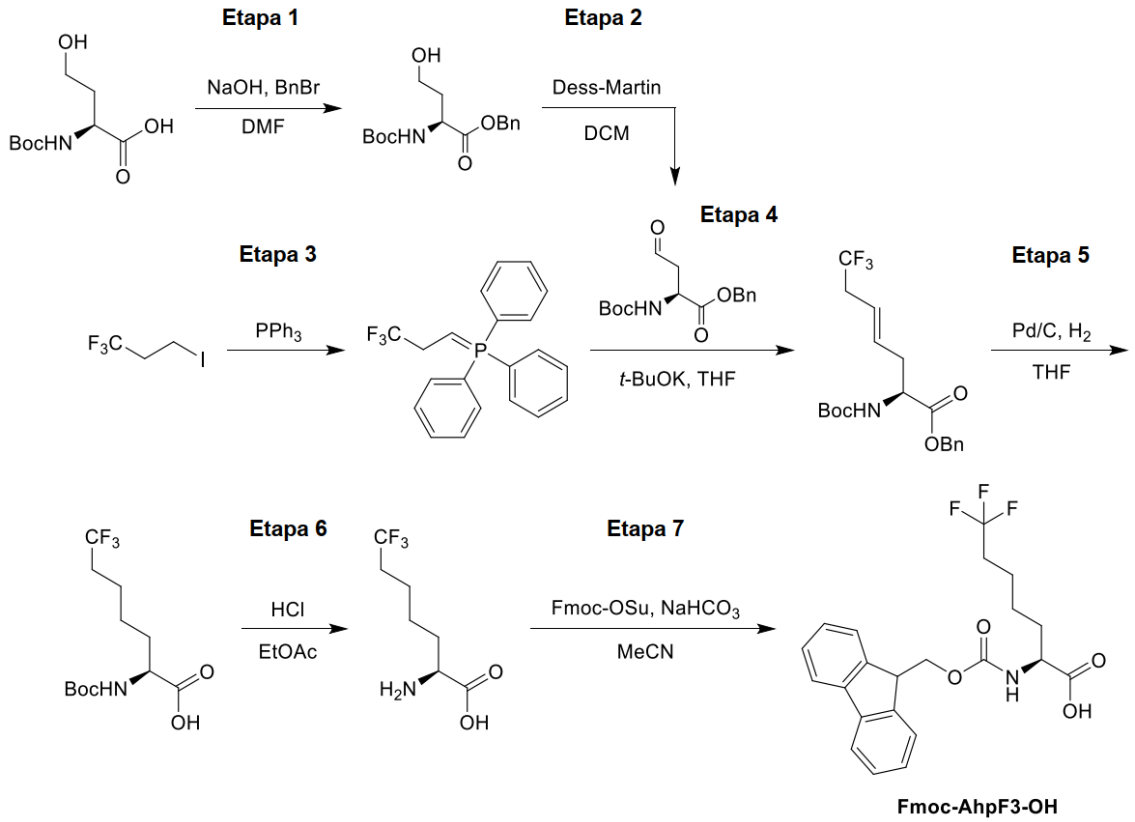
Ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(piridazin-4-il)propanoico (Fmoc-4PyridaAla-OH)

Etapa 1: Se añadió clorhidrato de piridina-2-carboximidamida (3,58 g, 22,70 mmol) a TA y en atmósfera de Ar a una solución agitada de complejo de etilenglicol dimetil éter y cloruro de níquel (II) (2,49 g, 11,35 mmol) en DMA anh. (200 ml). La solución se agitó a 50 °C durante 40 min. La solución se enfrió a TA. Una solución de TBAI (20,96 g, 56,8 mmol), (*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-yodopropanoato de *terc*-butilo (28 g, 56,8 mmol) y 3,5-dicloropiridazina (16,91 g, 114 mmol) en DMA anh. (200 ml) se añadió a la mezcla de reacción. Después se añadió cinc activado (7,42 g, 114 mmol) y la mezcla se agitó d.n. a TA. La mezcla se diluyó con EtOAc (1 l) y se lavó con salmuera (3 × 500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-35 % en PE para proporcionar (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(6-cloropiridazin-4-il)propanoato de *terc*-butilo. EM IEN calculada para $C_{26}H_{27}ClN_3O_4$ $[M + H]^+$ 480,16, encontrada 480,10. RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 8,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,46-7,29 (m, 5H), 5,49 (s, 1H), 4,63-4,36 (m, 3H), 4,24 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,14-3,12 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 2: Se disolvieron (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(6-cloropiridazin-4-il)propanoato de *terc*-butilo (20 g, 41,7 mmol) y TEA (16,87 g, 167 mmol) en THF (400 ml). El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). Se añadió Pd/C (4,43 g, 4,17 mmol, seco, 10 % en peso) al matraz. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (5 veces). La mezcla resultante se agitó d.n. a TA en una atmósfera de dihidrógeno. El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite®. La torta filtrada se lavó con THF (2 × 50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-50 % en PE para obtener (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(piridazin-4-il)propanoato de *terc*-butilo. EM IEN calculada para $C_{26}H_{28}N_3O_4[M + H]^+$ 446,20, encontrada 446,10.

Etapa 3: A una solución agitada de (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil) amino)-3-(piridazin-4-il)propanoato de *terc*-butilo (19 g, 42,6 mmol) en DCM (140 ml) se le añadió TFA (300 ml) a TA. La solución se agitó a TA durante 6 h. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en MeCN (200 ml) para proporcionar ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(piridazin-4-il)propanoico. EM IEN calculada para $C_{22}H_{20}N_3O_4[M + H]^+$ 390,14, encontrada 390,10. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,92 (s, 1H), 9,19-9,11 (m, 2H), 7,89-7,83 (m, 3H), 7,63-7,60 (m, 3H), 7,43-7,28 (m, 4H), 4,34-4,18 (m, 4H), 3,22-3,18 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 1H).

Esquema de síntesis 5



Ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-7,7,7-trifluoroheptanoico (Fmoc-AhpF3-OH)

Etapa 1: Se añadió NaOH (3,72 g, 93,0 mmol) a TA a una solución agitada de (*terc*-butoxicarbonil)-L-homoserina (20,0 g, 91,2 mmol) en EtOH (60 ml) y agua DI (60 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMF anh. (60 ml). Se añadió BnBr (11,1 ml, 93,0 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 13 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua DI (300 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 5-40 % en PE para proporcionar (*terc*–butoxicarbonil)–L–homoserinato de bencilo. EM IEN calculada para $C_{16}H_{23}NO_5$ $[M + Na]^+$ 332,15, encontrada 332,0. RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,39-7,32 (m, 5H), 5,41-5,39 (m, 1H), 5,23-5,16 (m, 2H), 4,56-4,51 (m, 1H), 3,75-3,61 (m, 2H), 2,20-2,14 (m, 1H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 2: Se añadió peryodinano de Dess-Martin (31,1 g, 73.3 mmol) a TA a una solución agitada de (*terc*-butoxicarbonil)-L-homoserinato de bencilo (20,6 g, 64,6 mmol) en DCM (120 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó añadiendo una solución 1:1 (v/v)

de $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ (500 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min y se extrajo con DCM (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-oxobutanoato de bencilo. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ^{1}H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 9,72 (s, 1H), 7,39-7,32 (m, 5H), 5,42-5,40 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,65-4,63 (m, 1H), 3,14-2,99 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Etapa 3: Se agitaron 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (15,7 ml, 30,0 g, 134 mmol) y PPh_3 (33,4 g, 127 mmol) d.n. a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se trituró con PE (80 ml) a TA durante 2 h. Los sólidos se recuperaron mediante filtración y se secaron a presión reducida para obtener trifenil(3,3,3-trifluoropropilideno)-λ^5-fosfano. RMN de ^{1}H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,90-7,86 (m, 9H), 7,85-7,75 (m, 6H), 4,10-4,03 (m, 2H), 2,71-2,57 (m, 3H).

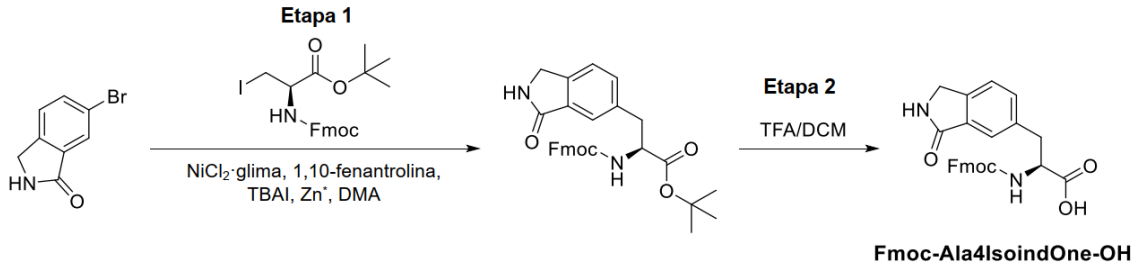
Etapa 4: Una solución de *terc*-butóxido de potasio (1,0 M en THF, 79,3 ml) a -40 °C se añadió gota a gota a una solución agitada de trifenil(3,3,3-trifluoropropiliden)-λ^5-fosfano (28,4 g, 79,3 mmol) en THF anh. (120 ml). Después, la solución se agitó a -20 °C durante 1 h. Se añadió lentamente (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-oxobutanoato de bencilo (20,3 g, 66,1 mmol) a la solución a -70 °C y la mezcla resultante se agitó a -70 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA. Después, la mezcla se vertió lentamente en una solución acuosa sat. de NH_4Cl (300 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 5-40 % en PE para obtener (*S*,*E*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-7,7,7-trifluorohept-4-enoato de bencilo. RMN de ^{1}H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,40-7,36 (m, 5H), 5,64-5,52 (m, 2H), 5,22-5,11 (m, 2H), 4,48-4,45 (m, 1H), 2,82-2,77 (m, 2H), 2,75-2,63 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 5: Una solución de (*S*,*E*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-7,7,7-trifluorohept-4-enoato de bencilo (12,6 g, 32,5 mmol) en THF (160 ml) se hidrogenó sobre Pd/C (1,30 g, 10 % en peso) d.n. a TA con 344,74 kPa (50 psi) de dihidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®. Los sólidos se lavaron con THF (3 × 200 ml) y los filtrados combinados se concentraron para proporcionar el producto en bruto ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-7,7,7-trifluoroheptanoico. EM IEN calculada para $C_{12}H_{20}F_3NO_4$ $[M + Na]^+$ 322,12, encontrada 322,2; EM IEN calculada para $C_7H_{12}F_3NO_2$ $[M–Boc + H]^+$ 200,09, encontrada 200,2. RMN de ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4): δ 4,11-4,05 (m, 1H), 2,16-2,11 (m, 2H), 1,67-1,60 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 6: Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (60 ml) a una solución agitada de ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-7,7,7-trifluoroheptanoico (8,30 g, 27,7 mmol) en EtOAc (30 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 30 min. Después, la solución se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trituró con MTBE (25 ml) a 15 °C durante 20 min para proporcionar el producto en bruto ácido (*S*)-2-amino-7,7,7-trifluoroheptanoico. RMN de ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4): δ 4,00-3,97 (m, 1H), 2,21-2,17 (m, 2H), 1,96-1,94 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 4H).

Etapa 7: Se añadieron $NaHCO_3$ (3,71 g, 44,2 mmol) y Fmoc-OSu (7,44 g, 22,1 mmol) a TA a una solución agitada de ácido (*S*)-2-amino-7,7,7-trifluoroheptanoic (5,20 g, 22,1 mmol) en agua DI (40 ml) y MeCN (40 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 12 h. El pH se ajustó a 2 con una solución ac. de HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 5-40 % en PE, seguido de separación quiral (columna: Daicel Chiracel® OJ (250 × 50 mm, 10 µm, Daicel Chiral Technologies, West Chester, PA); fase móvil: [MeOH]; % de B: 20 %-20 %, 8 min) para obtener ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-7,7,7-trifluoroheptanoico. EM IEN calculada para $C_{22}H_{22}F_3NO_4$ $[M + Na]^+$ 444,14, encontrada 444,1; $[M + H]^+$ 422,16, encontrada 422,1. RMN de ^{1}H (400 MHz, acetonitrilo-d_3): δ 9,36 (s a, 1H), 7,83 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,98-5,96 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 2H), 4,23-4,21 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 2,17-2,13 (m, 2H), 1,58-1,56 (m, 1H), 1,55-1,41 (m, 5H).

Esquema de síntesis 6



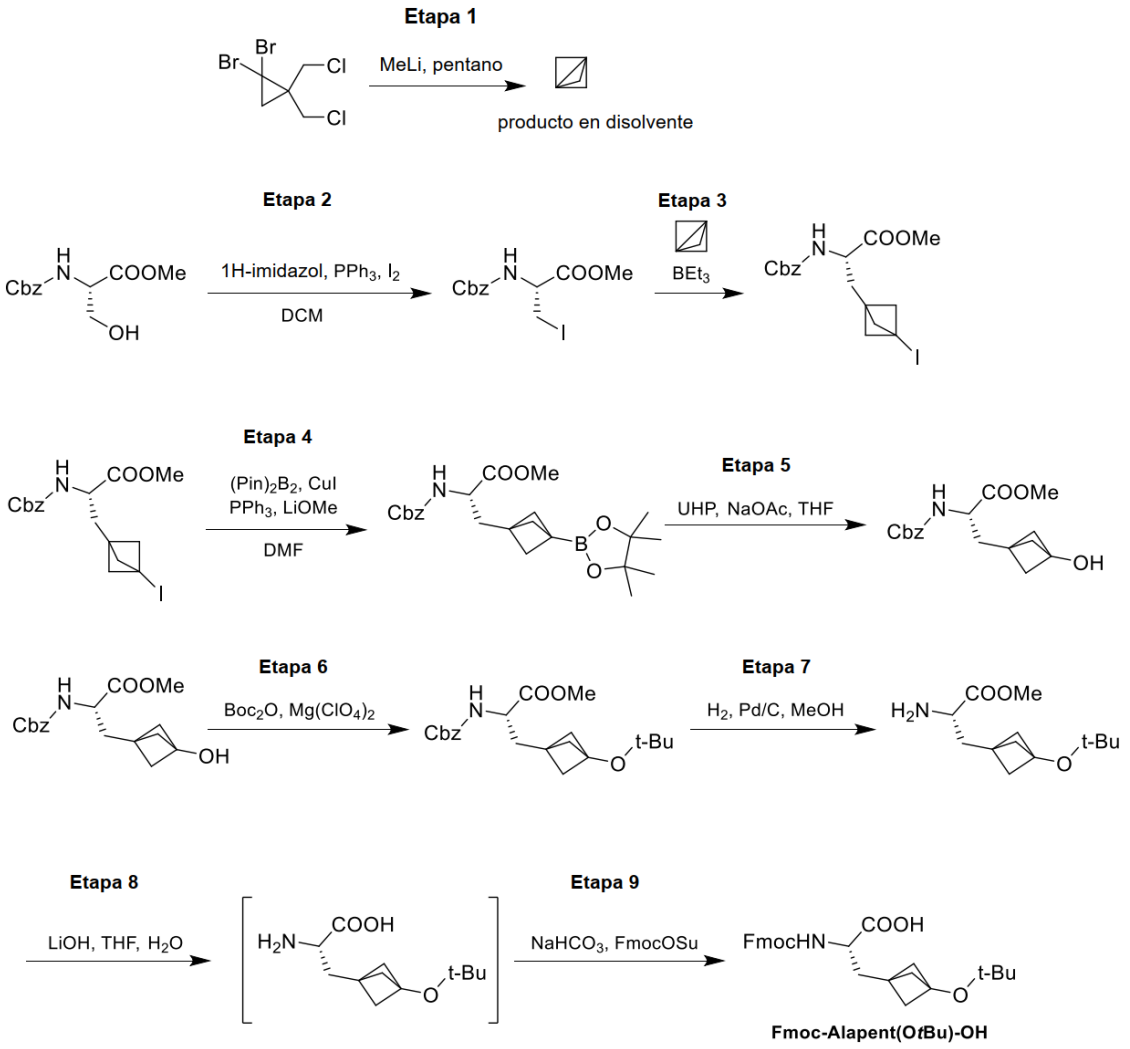
Ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(3-oxoisoindolin-5-il)propanoico (Fmoc-Ala4IsoindOne-OH)

Etapa 1: Una mezcla de complejo de etilenglicol dimetil éter y cloruro de níquel (II)

(0,53 g, 2,43 mmol) y 1,10-fenantrolina (0,44 g, 2,43 mmol) en DMA anh. (100 ml) se calentó a 50 °C durante 1 h. Una mezcla de TBAI (4.49 g, 12.16 mmol), 6-bromoisoindolin-1-ona (2,58 g, 12,16 mmol) y (*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-yodopropanoato de *terc*-butilo (6 g, 12,16 mmol) en DMA anh. (100 ml) se añadió a TA. Después se añadió cinc activado (1,59 g, 24,32 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h a TA. La reacción se interrumpió con H_2O (400 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 × 300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se filtró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100% en PE para obtener (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(3-oxoisoindolin-5-il)propanoato de *terc*-butilo. EM IEN calculada para $C_{30}H_{30}N_2O_5Na$ $[M + Na]^+$ 521,22, encontrada 520,95.

Etapa 2: Se añadió TFA (100 ml, 1298 mmol) a TA a una solución agitada de (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(3-oxoisoindolin-5-il)propanoato de *terc*-butilo (5,5 g, 11,03 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2,5 h a TA y después se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en Et_2O (100 ml) para proporcionar Fmoc-Ala4IsoindOne-OH. EM IEN calculada para $C_{26}H_{23}N_2O_5$ $[M + H]^+$ 443,15, encontrada 443,05. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,78 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,88-7,81 (m, 3H), 7,63-7,60 (m, 3H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,25-4,10 (m, 4H), 3,21-3,14 (m, 1H), 3,01-2,94 (m, 1H).

Esquema de síntesis 7



Ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(3-(*terc*-butoxi)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propanoico (Fmoc-Alapent(O*t*Bu)-OH)

Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 3 l se colocó una solución de 1,1-dibromo-2,2-bis(clorometil)ciclopropano (200,0 g, 680,3 mmol) en pentano (2 l) en atmósfera de N_2. La mezcla se enfrió a -78 °C. Se añadió MeLi (2,0 M en Et_2O, 680.3 ml) gota a gota durante 2 h a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante un periodo de 1 h. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C en atmósfera de N_2. La RMN mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se purificó mediante destilación al vacío a 0 °C y la fracción se recogió a través de condensación en un baño de nitrógeno líquido y etanol. Esto dio como resultado triciclo[1.1.1.0^{1,3}]pentano (2,75 % en peso en una solución mixta de pentano y éter). RMN de ^{1}H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 2,00 (d, *J* = 1,3 Hz, 6H).

Etapa 2: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 2 l se colocó una solución de PPh_3 (67,32 g, 256,6 mmol) en DCM (1000 ml) en atmósfera de N_2. Se añadió imidazol (17,47 g,

256,6 mmol) al matraz. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió diyodo (65,14 g, 256,60 mmol) al matraz en porciones durante 10 min a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0 °C. Se añadió al matraz a 0 °C ((benciloxi)carbonil)-L-serinato de metilo (50,00 g, 197,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h adicionales a 0 °C. El control por CL-EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla resultante se filtró. La torta filtrada se lavó con DCM (3 × 1000 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en PE (80:1-30:1; v/v) para obtener (2*R*)-2-[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-yodopropanoato de metilo. EM IEN calculada para $C_{12}H_{14}INO_4$ $[M + Na]^+$ 386, encontrada 386. RMN de ^1H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,44-7,29 (m, 5H), 5,64 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,23-5,09 (m, 2H), 4,61 (dt, *J* = 7,7, 3,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,62 (t, *J* = 3,4 Hz, 2H).

Etapa 3: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 3 l se colocó una solución de triciclo[1.1.1.0^{1,3}]pentano (880 g, 366,66 mmol, 2,75 % en peso) en una solución mixta de pentano y dietil éter en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió al matraz (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-yodopropanoato de metilo (55,00 g, 151,5 mmol). Se añadió trietilborano (1,0 M en éter, 15,2 ml) gota a gota durante 5 min a 0 °C en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se devolvió de forma natural a TA y se agitó durante 30 min. El control por CL-EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en PE (100:1-20:1; v/v) para obtener (2*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(3-yodobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)propanoato de metilo. EM IEN calculada para $C_{17}H_{20}INO_4$ $[M + Na]^+$ 452, encontrada 452. RMN de ^1H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,37 (d, *J* = 4,5 Hz, 5H), 5,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,14 (t, *J* = 2,9 Hz, 2H), 4,39 (td, *J* = 7,8, 4,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,30-2,09 (m, 7H), 1,92 (dd, *J* = 14,7, 7,5 Hz, 1H).

Etapa 4: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 2 l se colocó una solución de (2*S*)-2-[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-[3-yodobiciclo[1.1.1]pentan-1-il]propanoato de metilo (40,00 g, 93,2 mmol) en DMF (600 ml). Se añadieron $(Pin)_2B_2$ (35,50 g, 139,8 mmol), LiOMe (7,01 g, 184,5 mmol) y PPh_3 (3,67 g, 14,0 mmol) al matraz en orden a TA. El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (se repitió tres veces). Se añadió CuI (1,77 g, 9,29 mmol) al matraz. El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (se repitió tres veces). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 35 °C. El control por CL-EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla resultante se diluyó con agua (900 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 × 1000 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (7 × 600 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se

concentraron a presión reducida. Esto dio como resultado (2*S*)-2-[[(benciloxi) carbonil]amino]-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]propanoato de metilo. El producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 2 l se colocó una solución de (2*S*)-2-[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]propanoato de metilo (40,00 g, en bruto) en THF (600 ml, 15V). Se añadieron al matraz a 0 °C NaOAc (9,17 g, 111,8 mmol) y peróxido de hidrógeno ureico (26,29 g, 279,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 30 °C en atmósfera de N_2. El control por CL-EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla resultante se filtró. La torta filtrada se lavó con THF (3 × 100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en PE (80:1-20:1; v/v) para obtener (2*S*)-2-[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-[3-hidroxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il]propanoato de metilo. EM IEN calculada para $C_{17}H_{21}NO_5$ $[M + Na]^+$ 342, encontrada 342. RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,43-7,30 (m, 5H), 5,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 4,41 (td, *J* = 7,7, 4,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,39 (s, 1H), 2,21 (dd, *J* = 14,7, 4,6 Hz, 1H), 2,00 (dd, *J* = 14,7, 7,3 Hz, 1H), 1,84 (s, 6H).

Etapa 6: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se introdujo (2*S*)-2-[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-[hidroxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il]propanoato de metilo (16,00 g, 0,05 mmol). Se añadieron Boc_2O (54,67 g, 0,25 mmol) y perclorato de magnesio (1,17 g, 0,005 mmol) sucesivamente en el matraz en atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó durante 6 h a 50 °C. El control por CL-EM mostró que la reacción se había completado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en PE (90:1-10:1; v/v) para obtener (2*S*)-2-[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-[3-(*terc*-butoxi)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]propanoato de metilo. EM IEN calculada para $C_{21}H_{29}NO_5$ $[M + Na]^+$ 398, encontrada 398. RMN de ^1H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,41-7,33 (m, 5H), 5,28-5,17 (m, 1H), 5,14 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,41 (c, *J* = 7,9, 7,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,28-2,13 (m, 1H), 1,92 (s, 7H), 1,25 (s, 9H).

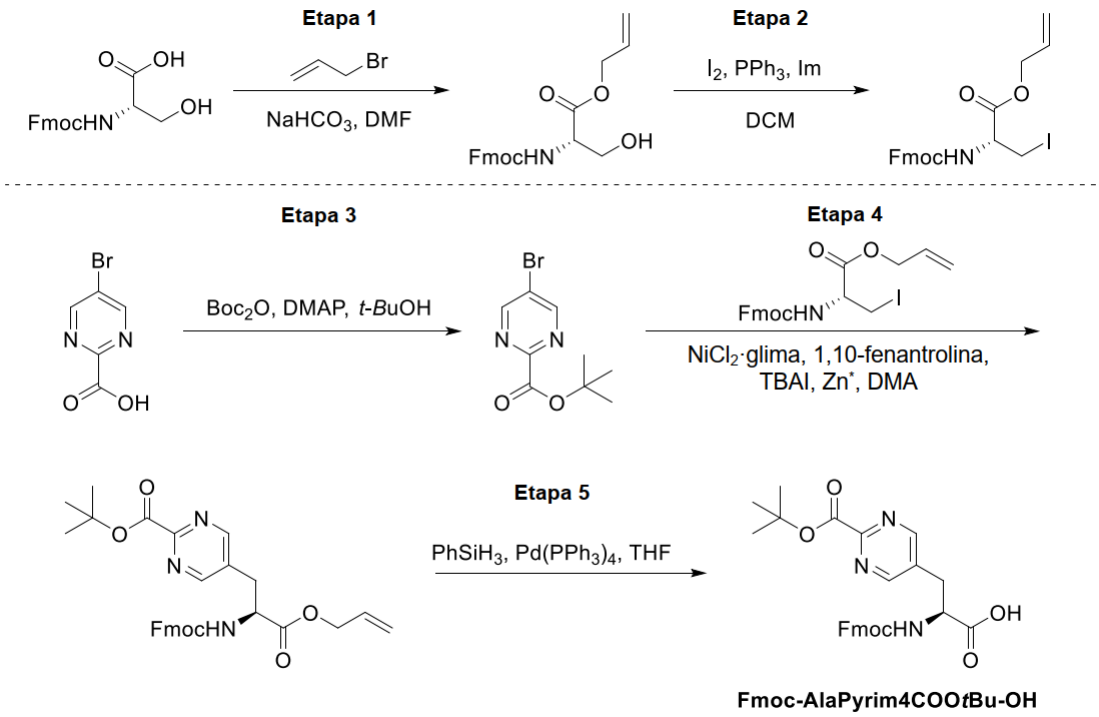
Etapa 7: En un matraz de fondo redondo de 500 ml se colocó una solución de (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(3-(*terc*-butoxi)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propanoato de metilo (12,00 g) en MeOH (240,00 ml, 20V). El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). Se añadió Pd/C (anh. 2,40 g, 20 % en peso) al matraz. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (5 veces). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a TA en una atmósfera de dihidrógeno. El control por CL-EM mostró que la reacción se había completado. El matraz se evacuó y se rellenó

con N_2 (5 veces). La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite®. La torta filtrada se lavó con MeOH (2 × 100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado (*S*)-2-amino-3-(3-(*terc*-butoxi)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propanoato de metilo. EM IEN calculada para $C_{13}H_{23}NO_3$ $[M + H]^+$ 242, encontrada 242. RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 3,67 (s, 3H), 3,42 (dd, *J* = 6,8, 5,5 Hz, 1H), 2,00 (dd, *J* = 14,3, 5,5 Hz, 1H), 1,92-1,79 (m, 7H), 1,21 (s, 9H).

Etapa 8: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 500 ml se colocó una solución de (*S*)-2-amino-3-(3-(*terc*-butoxi)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propanoato de metilo (7,20 g, 19,2 mmol) en THF (144,00 ml, 20V). Se añadió H_2O (72,00 ml, 10V) al matraz. Se añadió LiOH (0,60 g, 25 mmol) al matraz a TA. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a TA en atmósfera de N_2. El control por CL-EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se empleó en la siguiente etapa sin aislamiento adicional.

Etapa 9: La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadieron $NaHCO_3$ (7,43 g, 0,08 mmol) y Fmoc-OSu (11,93 g, 0,03 mmol) al matraz. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C en atmósfera de N_2. La CL-EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla se ajustó a pH = ~3-4 con HCl 1 N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 × 150 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3 × 100 ml) para retirar el HCl residual. La capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anh. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía *Rp* ultrarrápida usando una columna de gel de sílice C18; fase móvil: MeCN/agua, gradiente del 15-50 % de MeCN durante 40 min; detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para obtener ácido (2*S*)-3-[3-(*terc*-butoxi)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]-2-[[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino]propanoico. EM IEN calculada para $C_{27}H_{31}NO_5$ $[M + Na]^+$ 472, encontrada 472. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,57 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,73 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 2H), 7,32 (tt, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 2H), 4,38-4,20 (m, 3H), 4,03 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,93 (ddd, *J* = 12,7, 6,4, 2,7 Hz, 1H), 2,00 (dd, *J* = 14,4, 3,8 Hz, 1H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 6H), 1,16 (s, 8H).

Esquema de síntesis 8



Ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(2-(*terc*-butoxicarbonil)pirimidin-5-il)propanoico (Fmoc-AlaPyrim4COO*t*Bu-OH)

Etapa 1: A una solución de (((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-serina (10,0 g, 30,5 mmol) en DMF (150 ml) se le añadieron $NaHCO_3$ (12,8 g, 153,0 mmol) y 3-bromoprop-1-eno (11,1 g, 92,0 mmol) a 0 °C en atmósfera de Ar. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a TA. La mezcla se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (1000 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 × 500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-50 % en PE para proporcionar (((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-serinato de alilo. EM IEN calculada para $C_{21}H_{21}NO_5Na$ $[M + Na]^+$ 390,14, encontrada 390,20. RMN de ^1H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,80-7,21 (m, 8H), 5,99-5,67 (m, 2H), 5,40-5,19 (m, 2H), 4,69-4,67 (m, 2H), 4,43-4,41 (m, 3H), 4,22-4,20 (m, 1H), 4,04-3,79 (m, 2H), 2,17 (s, 1H).

Etapa 2: Se añadieron imidazol (3,6 g, 52,3 mmol), PPh_3 (11,7 g, 44,4 mmol) y yodo (9,9 g, 39,2 mmol) secuencialmente a TA a una mezcla de (((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil) -L-serinato de alilo (9,6 g, 26,1 mmol) en DCM (960 ml). La reacción se agitó a TA durante 4 h. La solución resultante se inactivó con $Na_2S_2O_3$ sat. (300 ml) y se extrajo con DCM (2 × 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 × 400 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó

mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-25 % en PE para obtener (*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-yodopropanoato de alilo. EM IEN calculada para $C_{21}H_{20}INO_4Na$ $[M + Na]^+$ 500,04, encontrada 500,15. RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,78-7,76 (m, 2H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,33-7,31 (m, 2H), 5,94-5,92 (m, 1H), 5,68-5,66 (m, 1H), 5,49-5,22 (m, 2H), 4,74-4,73 (m, 2H), 4,62-4,60 (m, 1H), 4,41-4,40 (m, 2H), 4,25-4,24 (m, 1H), 3,72-3,52 (m, 2H).

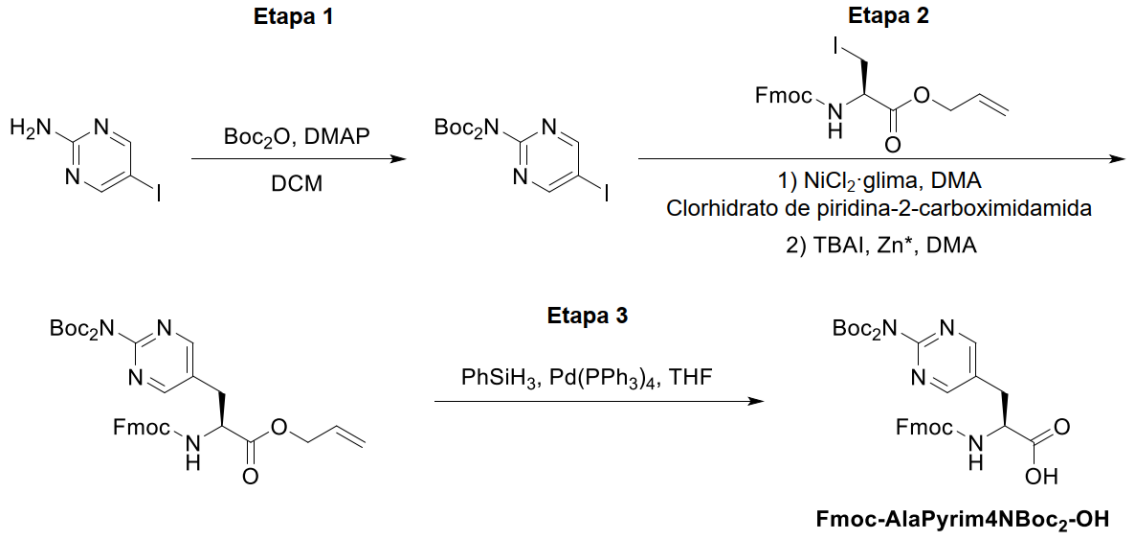
Etapa 3: Se añadieron DMAP (0,3 g, 2,5 mmol) y Boc_2O (6,5 g, 29,6 mmol) en atmósfera de Ar y a TA a una mezcla de ácido 5-bromopirimidin-2-carboxílico (5,0 g, 24,6 mmol) en *t*-BuOH (75 ml). La reacción se agitó d.n. a 50 °C. La reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-20 % en PE para proporcionar 5-bromopirimidin-2-carboxilato de *terc*-butilo. EM IEN calculada para $C_9H_{11}BrN_2O_2$ $[M - tBu + H]^+$ 203,00/205,00, encontrada 202,95/204,95.

Etapa 4: Una mezcla de complejo de etilenglicol dimetil éter y cloruro de níquel (II) (63,6 mg, 0,29 mmol) y clorhidrato de piridin-2-carboximidamida (91 mg, 0,58 mmol) en DMA anh. (20 ml) se calentó a 50 °C durante 1 h. Una solución de (*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-yodopropanoato de alilo (1,38 g, 2,89 mmol), 5-bromopirimidin-2-carboxilato de *terc*-butilo (750 mg, 2,89 mmol) y TBAI (2,14 g, 5,79 mmol) en DMA anh. (25 ml) se añadió a TA. Después se añadió cinc activado (378 mg, 5,79 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La reacción se interrumpió con H_2O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-45 % en PE para obtener (*S*)-5-(2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(aliloxi)-3-oxopropil)pirimidin-2-carboxilato de *terc*-butilo. EM IEN calculada para $C_{30}H_{32}N_3O_6$ $[M + H]^+$ 530,22, encontrada 530,25.

Etapa 5: Se añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (0,16 g, 0,14 mmol) y fenilsilano (0,59 g, 5,44 mmol) a TA a una solución agitada de (*S*)-5-(2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(aliloxi)-3-oxopropil)pirimidin-2-carboxilato de *terc*-butilo (1,44 g, 2,72 mmol) en THF (25 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 1 h. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), Fase móvil B: MeCN (TFA al 0,1 %); Elución en gradiente: 2-50%; Detector: UV 215 nm. Las fracciones

que contenían el producto se concentraron a presión reducida para obtener ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil) amino)-3-(2-(*terc*-butoxicarbonil)pirimidin-5-il)propanoico. EM IEN calculada para $C_{27}H_{28}N_3O_6$ $[M + H]^+$ 490,19, encontrada 490,15. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,86 (s, 2H), 7,86-7,85 (m, 3H), 7,69-7,52 (m, 2H), 7,46-7,24 (m, 4H), 4,33-4,32 (m, 1H), 4,20-4,18 (m, 3H), 3,23-3,21 (m, 1H), 2,98-2,97 (m, 1H), 1,55 (s, 9H).

Esquema de síntesis 9



Ácido (*S*)-2-((((9*H*-Fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)pirimidin-5-il)propanoico (Fmoc-AlaPirim4NBoc$_2$-OH)

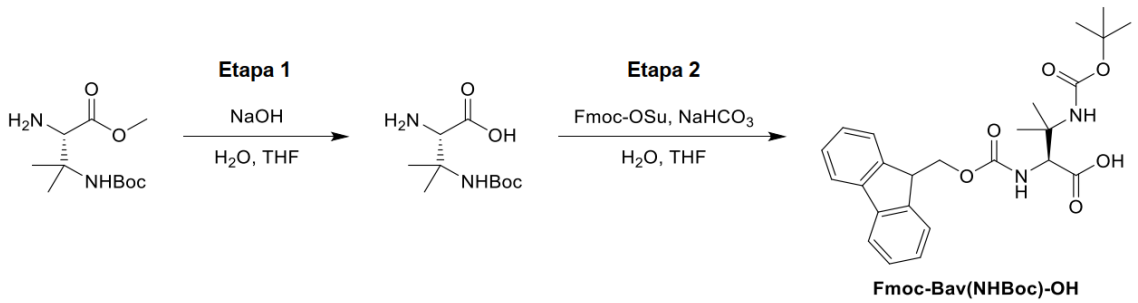
Etapa 1: Se añadieron DMAP (0,17 g, 1,36 mmol) y Boc_2O (7,5 ml, 32,6 mmol) a una mezcla de 5-yodopirimidin-2-amina (3,00 g, 13,6 mmol) en DCM (45 ml) en una atmósfera de Ar a TA. La mezcla se agitó d.n. a TA. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-30 % en PE para obtener (*terc*-butoxicarbonil)(5-yodopirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo. EM IEN calculada para $C_{14}H_{21}IN_3O_4$[M + H]$^+$ 422,05, encontrada 422,00. RMN de ^1H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 8,91 (s, 2H), 1,47 (s, 18H).

Etapa 2: Una mezcla de complejo de etilenglicol dimetil éter y cloruro de níquel (II) (0,26 g, 1,19 mmol) y clorhidrato de piridin-2-carboximidamida (0,37 g, 2,37 mmol) en DMA anh. (100 ml) se calentó a 50 °C durante 1 h. Una combinación de (*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-yodopropanoato de alilo (5,67 g, 11,9 mmol), (*terc*-butoxicarbonil)(5-yodopirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (5,00 g, 11,9 mmol) y TBAI

(8,77 g, 23,7 mmol) en DMA anh. (120 ml) se añadió a TA, seguido de cinc activado (1,55 g, 23,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se inactivó con H_2O (600 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-60 % en PE para obtener (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino) pirimidin-5-il)propanoato de alilo. EM IEN calculada para $C_{35}H_{41}N_4O_8$ $[M + H]^+$ 645,28, encontrada 645,10. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,78 (s, 2H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,65-7,63 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 2H), 5,90-5,88 (m, 1H), 5,34-5,33 (m, 1H), 5,23-5,22 (m, 1H), 4,62 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,44-4,43 (m, 1H), 4,32-4,21 (m, 1H), 4,21-4,11 (m, 2H), 3,20-3,19 (m, 1H), 2,96-2,95 (m, 1H), 1,35 (s, 18H).

Etapa 3: Se añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (0,33 g, 0,29 mmol) y fenilsilano (1,24 g, 11,5 mmol) a una mezcla de (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)pirimidin-5-il)propanoato de alilo (3,7 g, 5,7 mmol) en THF anh. (70 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), Fase móvil B: MeCN (TFA al 0,1 %); Elución en gradiente: 25-55%; Detector: UV 215 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para obtener ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)pirimidin-5-il)propanoico. EM IEN calculada para $C_{32}H_{37}N_4O_8$ $[M + H]^+$ 605,25, encontrada 605,10. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,81 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 7,89-7,87 (m, 3H), 7,67-7,66 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 2H), 4,23-4,13 (m, 4H), 3,18-3,08 (m, 2H), 1,34 (s, 18H).

Esquema de síntesis 10

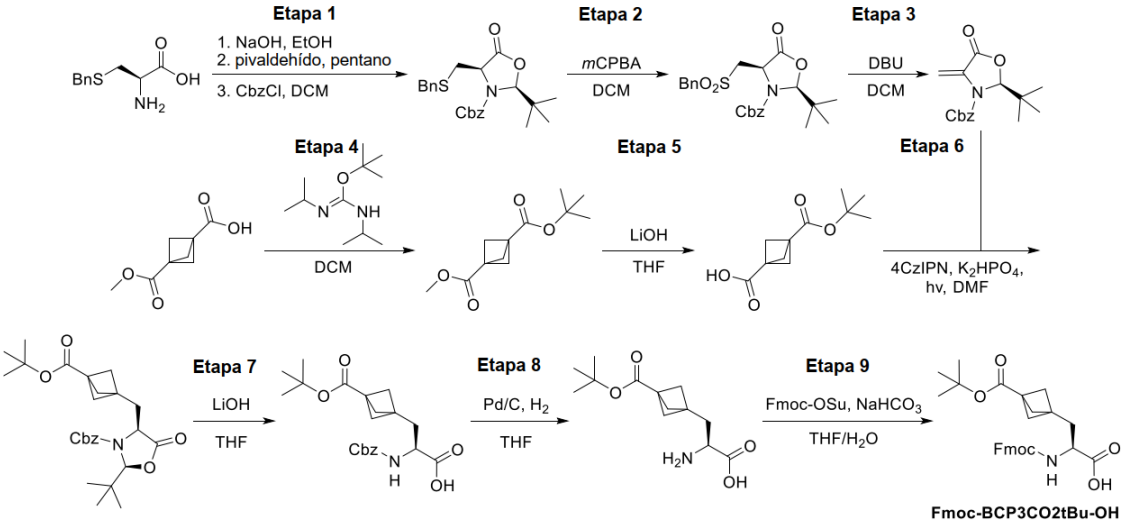


Ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (Fmoc-Bav(NHBoc)-OH)

Etapa 1: Se añadió hidróxido de sodio (1,0 g, 25 mmol) a una solución agitada de *(S)*-2-amino-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de metilo (1,0 g, 4,1 mmol) en agua DI (40 ml) y THF (40 ml). La solución se agitó a TA durante 2 h. El pH se ajustó a pH 7 añadiendo una solución ac. de HCl 1 N.

Etapa 2: Se añadieron $NaHCO_3$ (1,0 g, 1,9 mmol) y Fmoc-OSu (1,5 g, 4,5 mmol) a la solución de la Etapa 1. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. El pH se ajustó a 2 con solución ac. de HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2 × 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM para obtener ácido *(S)*-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-((*terc*-butoxicarbonil) amino)-3-metilbutanoico. EM IEN calculada para $C_{25}H_{30}N_2O_6$ $[M + Na]^+$ 477,20, encontrada 477,2; $[M–Boc + H]^+$ 354,16, encontrada 355,2. RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,59 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,30-4,20 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,27 (s, 6H). RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 172,2, 156,1, 154,6, 143,8, 140,7, 127,7, 127,1, 125,4, 120,2, 107,0, 66,6, 65,8, 59,7, 46,6, 28,3, 24,8, 24,2.

Esquema de síntesis 11



Ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(3-(*terc*-

butoxicarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propanoico (Fmoc-BCP3COO*t*Bu-OH)

Etapa 1: Un NaOH ac. 1 N (1,0 M, 47,3 ml, 47,3 mmol) se añadió a una solución de *S*-bencil-L-cisteína (10,0 g, 47 mmol) en EtOH (150 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en pentano (300 ml). Se añadió pivaldehído (20,4 g, 237 mmol) y tamices moleculares 3Å activados a TA. La mezcla se calentó a reflujo (~40 °C) y se agitó durante 6 h. La mezcla se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se secó azeotrópicamente con tolueno (3 × 200 ml). El residuo se disolvió en DCM anh. (300 ml) y se añadió CbzCl (13,5 ml, 95,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó d.n. a TA. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-30 % en PE para obtener (2*S*,4*R*)-4-((benciltio)metil)-2-(*terc*-butil)-5-oxooxazolidin-3-carboxilato de bencilo. EM IEN calculada para $C_{23}H_{28}NO_4S$ $[M + H]^+$ 414,17, encontrada 414,05. RMN de ^1H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,38-7,30 (m, 5H), 7,25-7,03 (m, 5H), 5,53 (s, 1H), 5,27-5,12 (m, 2H), 4,55-4,50 (m, 1H), 3,86-3,66 (m, 2H), 2,98-2,72 (m, 2H), 0,91 (s, 9H).

Etapa 2: Se añadió *m*CPBA (10,9 g, 53,8 mmol) a una mezcla de (2*S*,4*R*)-4-((benciltio)metil)-2-(*terc*-butil)-5-oxooxazolidin-3-carboxilato de bencilo (8,9 g, 22 mmol) en DCM (180 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se inactivó con NaOH 1 N ac. (150 ml) y se extrajo con DCM (3 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-35 % en PE para obtener (2*S*,4*R*)-4-((bencilsulfonil) metil)-2-(*terc*-butil)-5-oxooxazolidin-3-carboxilato de bencilo. EM IEN calculada para $C_{23}H_{28}NO_6S$ $[M + H]^+$ 446,16, encontrada 446,05. RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,44-7,32 (m, 10H), 5,62 (s, 1H), 5,28-5,17 (m, 2H), 5,10-5,07 (m, 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,44-4,40 (m, 1H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,17-3,12 (m, 1H), 0,89 (s, 9H).

Etapa 3: Se añadió DBU (2,89 g, 19,0 mmol) a una solución de (2*S*,4*R*)-4-((bencilsulfonil)metil)-2-(*terc*-butil)-5-oxooxazolidin-3-carboxilato de bencilo (7,70 g, 17,3 mmol) en DCM (155 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-30 % en PE para obtener (*S*)-2-(*terc*-butil)-4-metileno-5-oxooxazolidin-3-carboxilato de bencilo. EM IEN calculada para $C_{16}H_{20}NO_4$ $[M + H]^+$ 290,13, encontrada 290,10. RMN de ^1H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,38-7,36 (m, 5H), 5,75-5,63 (m, 3H), 5,29-5,21 (m, 2H), 0,93 (s, 9H).

Etapa 4: Se añadió (*Z*)-*N*,*N*'-diisopropilcarbamimidato de *terc*-butilo (31,0 ml, 147 mmol) a una

solución de ácido 3-(metoxicarbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (5,0 g, 29,4 mmol) en DCM (75 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 3-metil biciclo[1.1.1]pentano-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ^{1}H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 3,69 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 5: Una solución ac. de LiOH (1,0 M, 46,8 ml, 47 mmol) se añadió a una mezcla de 3-metil biciclo[1.1.1]pentano-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (5,3 g, 23 mmol) en THF (53 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y el pH se ajustó a ~3-4 con HCl ac. 1 N (46,8 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 × 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico, que se usó sin purificación en la siguiente etapa. EM IEN calculada para $C_{11}H_{15}O_4$ $[M–H]^–$ 211,10, encontrada 211,10. RMN de ^{1}H (300 MHz, metanol-d_4): δ 2,21 (s, 6H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 6: Se añadieron ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (1,10 g, 5,18 mmol), 1,2,3,5-tetraquis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenceno (0,06 g, 0,07 mmol) y K_2HPO_4 (1,51 g, 8,64 mmol) a una solución de (*S*)-2-(*terc*-butil)-4-metileno-5-oxooxazolidin-3-carboxilato de bencilo (1,00 g, 3,46 mmol) en DMF (33 ml). La mezcla se irradió con una lámpara LED azul de 34 W y se agitó d.n. a TA en atmósfera de Ar. La mezcla se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-25 % en PE para obtener (2*S*,4*S*)-4-((3-(*terc*-butoxicarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-2-(*terc*-butil)-5-oxooxazolidin-3-carboxilato de bencilo. EM IEN calculada para $C_{26}H_{39}N_2O_6$ $[M + NH_4]^+$ 475,25, encontrada 475,30. RMN de ^{1}H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,44-7,32 (m, 5H), 5,53 (s, 1H), 5,22-5,11 (m, 2H), 4,28-4,21 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 7H), 1,43 (s, 9H), 0,94 (s, 9H).

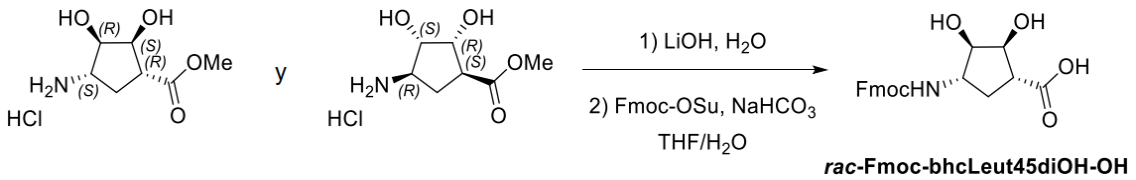
Etapa 7: Una solución ac. de LiOH (1,0 M, 10,4 ml, 10 mmol) se añadió a una mezcla de (2*S*,4*S*)-4-((3-(*terc*-butoxicarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)-2-(*terc*-butil)-5-oxooxazolidin-3-carboxilato de bencilo (1,9 g, 4,2 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y el valor de pH se ajustó a ~3-4 con HCl ac. 1 M (10 ml). La mezcla se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener ácido (*S*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-3-(3-(*terc*-butoxicarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propanoico, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM IEN calculada para $C_{21}H_{31}N_2O_6$ $[M + NH_4]^+$ 407,22, encontrada 407,10. RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,39-7,29 (m, 5H), 5,26-5,23 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,44-4,38 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 7H), 1,42 (s, 9H).

Etapa 8: Se disolvió ácido (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(3-(*terc*-butoxicarbonil)biciclo[1.1.1] pentan-1-il)propanoico (1,9 g, 4,9 mmol) en THF (40 ml). El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). Se añadió Pd/C (1,04 g, 0,98 mmol, seco, 10 % en peso) al matraz. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (5 veces). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a TA en una atmósfera de dihidrógeno. El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite®. La torta filtrada se lavó con THF (2 × 25 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción de ácido ((*S*)-2-amino-3-(3-(*terc*-butoxicarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propanoico (1,2 g, 4,70 mmol, rendimiento del 96 %)) se usó en la siguiente etapa sin manipulación adicional. EM IEN calculada para $C_{13}H_{22}NO_4$ $[M + H]^+$ 256,15, encontrada 256,15.

Etapa 9: La mezcla de reacción de ácido (*S*)-2-amino-3-(3-(*terc*-butoxicarbonil)biciclo[1.1.1] pentan-1-il)propanoico (1,2 g, 4,7 mmol) en THF (40 ml) de la Etapa 8 se diluyó con agua (40 ml). Se añadieron $NaHCO_3$ (1,97 g, 23,5 mmol) y Fmoc-OSu (1,59 g, 4,70 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó d.n. a TA. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con THF (2 × 100 ml). El filtrado se concentró parcialmente a presión reducida. El pH de la solución se ajustó a ~3-4 con HCl ac. 1 N (23,5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-15 % en DCM para obtener ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(3-(*terc*-butoxicarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propanoico. EM IEN calculada para $C_{28}H_{31}NO_6Na$ $[M + Na]^+$ 500,22, encontrada 500,35. RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 4,46-4,44 (m, 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 4,11-4,08 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 7H), 1,44 (s, 9H).

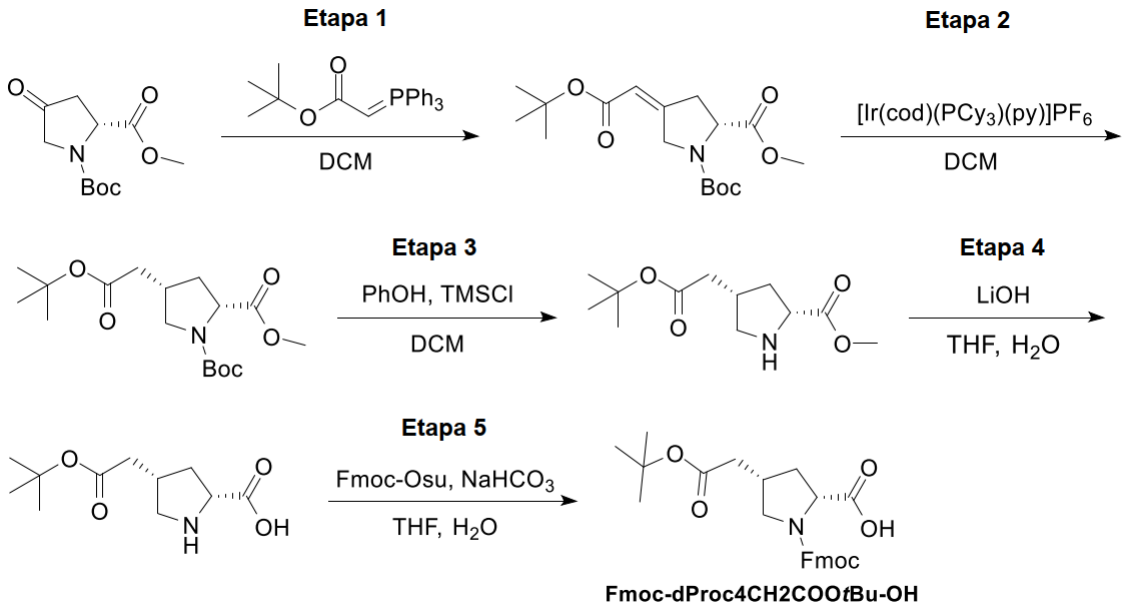
Esquema de síntesis 12



Ácido (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*) y (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-((((9*H*-Fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2,3-dihidroxiciclopentano-1-carboxílico (Fmoc-bhcLeut45diOH-OH)

Se añadió hidróxido de litio (200 mg, 8,35 mmol) a una mezcla racémica de clorhidrato de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)- y (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-amino-2,3-dihidroxiciclopentano-1-carboxilato (500 mg, 2,36 mmol) en agua (15 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. El pH se ajustó a ~4 mediante la adición de HCl ac. 1 N y después se añadió THF (15 ml). Se añadieron Fmoc-OSu (0,95 g, 2,8 mmol) y $NaHCO_3$ sat. ac. (10 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La mezcla se ajustó a pH ~3 con solución ac. 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc (2 × 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM para obtener ácido (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)- y (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2,3-dihidroxiciclopentano-1-carboxílico en forma de mezcla racémica. EM IEN calculada para $C_{21}H_{22}NO_6$ $[M + H]^+$ 384,1, encontrada 384,1. RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,19 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,44-7,39 (m, 3H), 7,36-7,32 (m, 2H), 4,88-4,64 (m, 2H), 4,30-4,27 (m, 2H), 4,22 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,63 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 1H), 1,52-1,45 (m, 1H).

Esquema de síntesis 13



Ácido (2*R*,4*S*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxílico (Fmoc-dProc4CH2COO(*t*Bu)-OH)

Etapa 1: Una mezcla de 2-metil (*R*)-4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (4,00 g, 16,4 mmol) y 2-(trifenil-l5-fosfaniliden)acetato de *terc*-butilo (15,47 g, 41,1 mmol) en DCM (80 ml) se agitó y se calentó d.n. a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-60 % en PE para obtener 2-metil (*R*,*Z*)-4-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetilideno)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo). EM IEN calculada para $C_{17}H_{27}NO_6Na$ $[M + Na]^+$ 364,18, encontrada 364,00.

Etapa 2: Se disolvieron 2-metil (*R*,*Z*)-4-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetilideno)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (5,00 g, 14,7 mmol) y hexafluorofosfato de (1,5-ciclooctadieno)(piridina)(triciclohexilfosfina)-iridio(I) (2,36 g, 2,93 mmol) en DCM (100 ml). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (5 veces). La mezcla resultante se agitó d.n. a TA en una atmósfera de dihidrógeno. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-60 % en PE para obtener 2-metil (2*R*,4*R*)-4-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo). EM IEN calculada para $C_{17}H_{30}NO_6$ $[M + H]^+$ 344,20, encontrada 344,10.

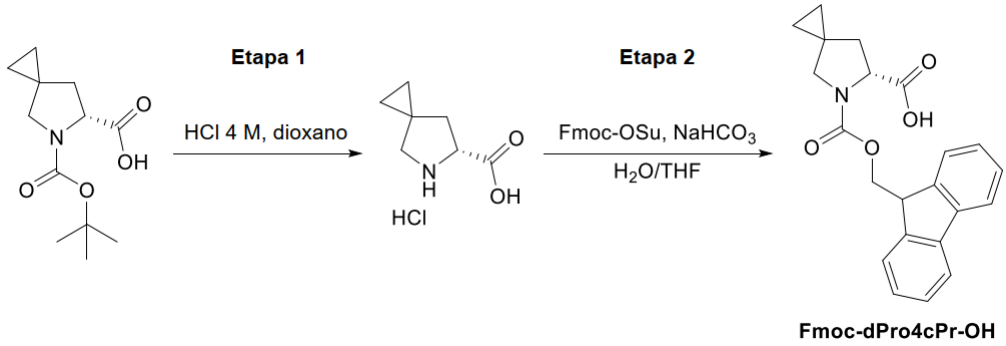
Etapa 3: Se añadieron clorotrimetilsilano (18,6 ml, 146 mmol) y fenol (13,7 g, 146 mmol) a una mezcla de 2-metil (2*R*,4*R*)-4-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (5,00 g, 14,6 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con LiOH ac. 1 N (50 ml, 50 mmol) a pH ~8–9 y después se extrajo con

DCM (3 × 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener (2*R*,4*R*)-4-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM IEN calculada para $C_{12}H_{22}NO_4$ $[M + H]^+$ 244,15, encontrada 244,10.

Etapa 4: Una solución de LiOH ac. 1 N (29 ml, 29 mmol) se añadió a una solución de (2*R*,4*R*)-4-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (3,54 g, 14,6 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se acidificó con una solución ac. 1 M de HCl (30 ml) a pH ~7 y después se concentró a presión reducida para obtener ácido (2*R*,4*R*)-4-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxílico, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM IEN calculada para $C_{11}H_{20}NO_4$ $[M + H]^+$ 230,13, encontrada 230,10.

Etapa 5: Se añadieron Fmoc-OSu (4,37 g, 13,0 mmol) y $NaHCO_3$ (6,05 g, 72,0 mmol) a una solución de ácido (2*R*,4*R*)-4-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxílico (3,3 g, 14 mmol) en THF (40 ml) y agua (40 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó d.n. a TA. La mezcla se acidificó con una solución ac. 1 M de HCl (30 ml) a pH ~3 y se extrajo con EtOAc (3 × 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente: 30-80%; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para obtener ácido (2*R*,4*S*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxílico. La mezcla de diastereómeros se separó mediante CFS: (columna: Daicel ChiralPak® IG (250 × 30 mm, 5 µm, Daicel Chiral Technologies, West Chester, PA); fase móvil: [MeOH 1:1 en MeCN]; % de B: 35-35 %, 5 min) para obtener ácido (2*R*,4*S*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il) metoxi)carbonil)-4-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxílico como el segundo isómero en eluir [t_R = 3,27 min]. EM IEN calculada para $C_{26}H_{30}NO_6$ $[M + H]^+$ 452,20, encontrada 452,20. RMN de ^1H (300 MHz, metanol-d_4): δ 7,81-7,77 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,41-7,28 (m, 4H), 4,35-4,17 (m, 4H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,11-3,06 (m, 1H), 2,57-2,50 (m, 2H), 2,40-2,35 (m, 2H), 1,70-1,68 (m, 1H), 1,46-1,45 (m, 9H).

Esquema de síntesis 14

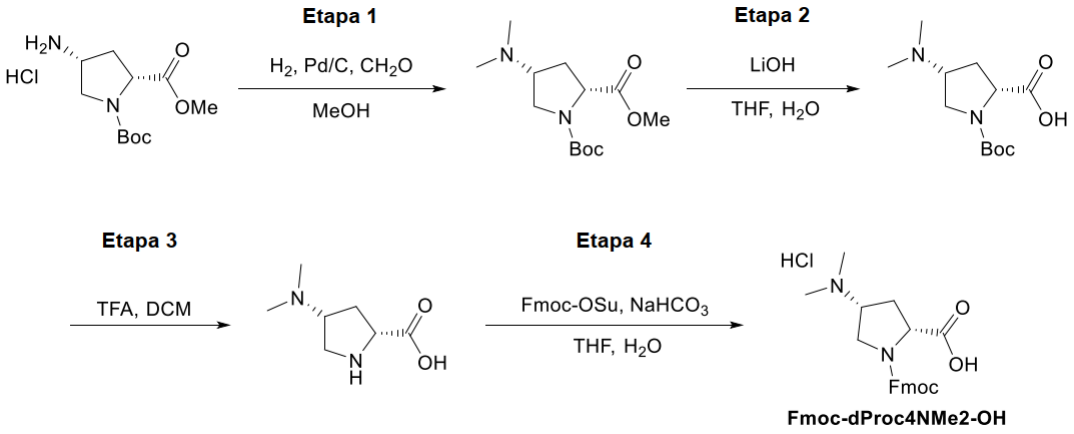


Ácido (*R*)-5-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxílico (Fmoc-dPro4cPr-OH)

Etapa 1: Una solución de HCl en dioxano anh. (4 M, 2,6 ml, 10 mmol) se añadió a ácido (*R*)-5-(*terc*-butoxicarbonil)-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxílico (0,25 g, 1,0 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 4 h. Después, la solución se concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin ningún tipo de purificación.

Etapa 2: A una solución agitada del residuo en bruto en agua (5 ml) se le añadió una suspensión de Fmoc-OSu (0,35 g, 1,0 mmol) en THF (2,5 ml) seguida de $NaHCO_3$ (0,26 g, 3,1 mmol) hasta pH > 7. La suspensión resultante se agitó a TA durante 18 h. Después, los compuestos volátiles orgánicos se retiraron a presión reducida y se añadió bicarbonato de amonio ac. 0,2 M (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml, desechado), después se acidificó a pH ~2 añadiendo HCl conc. (400 µl) y se extrajo con EtOAc (2 × 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (30 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), Fase móvil B: MeCN (TFA al 0,1 %); Elución en gradiente: 20-60 % sobre 16 volúmenes de columna; Detector: UV 215 nm. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron a presión reducida y se liofilizaron para obtener ácido (*R*)-5-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxílico. EM IEN calculada para $C_{22}H_{21}NO_4$ $[M + H]^+$ 364,15, encontrada 364,0. RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ 7,90 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 2H), 4,47-4,16 (m, 4H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,32-3,21 (m, 1H), 2,46-2,28 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 0,64-0,49 (m, 4H).

Esquema de síntesis 15



Clorhidrato de ácido (2*R*,4*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-(dimetilamino)pirrolidin-2-carboxílico (Fmoc-dProc4NMe2-OH)

Etapa 1: Se añadieron DIPEA (1,77 g, 13,7 mmol) y Pd/C (300 mg, 0,28 mmol, seco, 10 % en peso) a una solución de clorhidrato de 2-metil (2*R*,4*R*)-4-aminopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (3,50 g, 12,5 mmol) en MeOH (65 ml). Se añadió formaldehído (5,5 ml, 12 mmol, 37 % en peso en agua) gota a gota a la mezcla de reacción y la mezcla se desgasificó con hidrógeno (3 times). La mezcla se agitó con hidrógeno d.n. a TA a 101,32 kPa (1 atm). La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®. La torta filtrada se lavó con MeOH (3 × 200 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10 % en DCM para obtener 2-metil (2*R*,4*R*)-4-(dimetilamino) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo). EM IEN calculada para $C_{13}H_{25}N_2O_4$ $[M–Boc + H]^+$ 173,17, encontrada 173,10.

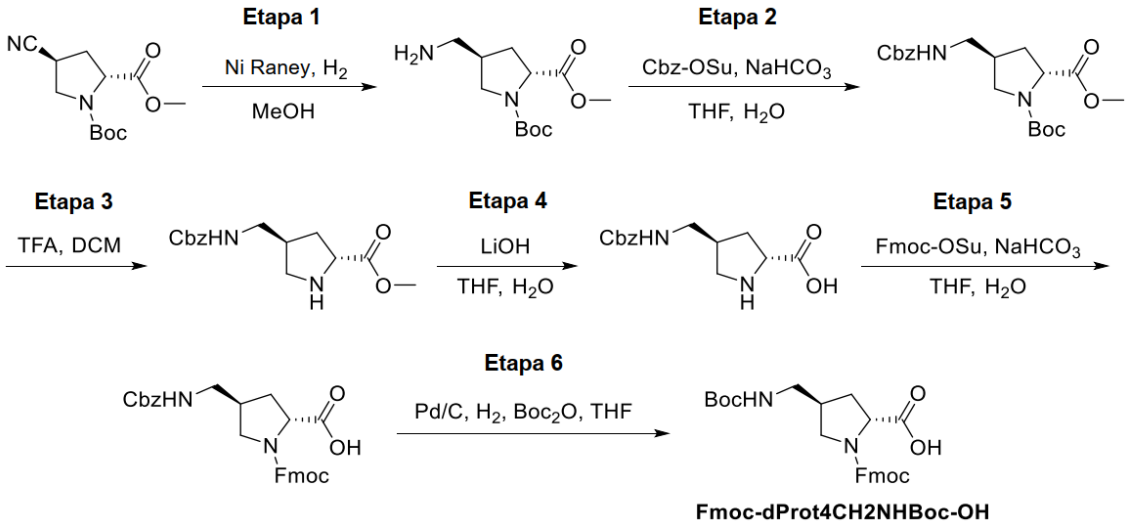
Etapa 2: Se añadió LiOH (36 ml, 36 mmol, 1 N en agua) a una mezcla de 2-metil (2*R*,4*R*)-4-(dimetilamino) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (3,0 g, 11 mmol) en THF (36 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a TA. La mezcla se acidificó a pH 5 con HCl ac 1 N. El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: Se añadió TFA (11 ml, 140 mmol) a TA a una mezcla agitada de ácido (2*R*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(dimetilamino) pirrolidin-2-carboxílico (2,8 g, 11 mmol) en DCM (33 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a TA. El disolvente se evaporó a presión

reducida para proporcionar ácido (2*R*,4*R*)-4-(dimetilamino) pirrolidina-2-carboxílico en bruto. EM IEN calculada para $C_7H_{15}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 159,11, encontrada 159,20.

Etapa 4: Se añadieron $NaHCO_3$ (0,96 g, 11 mmol) y Fmoc-OSu (3,84 g, 11,4 mmol) a TA a una solución agitada de ácido (2*R*,4*R*)-4-(dimetilamino) pirrolidin-2-carboxílico (1,8 g, 11 mmol) en agua (18 ml) y THF (18 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 4 h. El pH se ajustó a 3 con HCl 1 N. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna C18 de 330 g, 2 %-2 % en 5 min, 2 %-60 % en 30 min, MeCN en agua (TFA al 0,05 %) para proporcionar ácido (2*R*,4*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il) metoxi) carbonil)-4-(dimetilamino) pirrolidina-2-carboxílico. EM IEN calculada para $C_{22}H_{25}N_2O_4$ $[M–HCl + H]^+$ 381,17, encontrada 381,10. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,92-7,86 (m, 2H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,45-7,32 (m, 4H), 4,45-4,29 (m, 2H), 4,17-4,11 (m, 2H), 3,91-3,78 (m, 1H), 3,35-3,26 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 4H), 2,62-2,47 (m, 3H), 2,03-1,86 (m, 1H).

Esquema de síntesis 16



Ácido (2*R*,4*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-(((terc-butoxicarbonil)amino)-metil)pirrolidin-2-carboxílico (Fmoc-dProt4CH2NHBoc-OH)

Etapa 1: Una solución de 2-metil (2*R*,4*S*)-4-cianopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (1,1 g, 4,3 mmol) en metanol (20 ml) se desgasificó con N_2. Se añadió níquel Raney® (50 mg, 0,85 mmol) a la solución en atmósfera de N_2. Después, la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (101,32 kPa (1 atm)) durante 6 h a TA. La mezcla se filtró a través de Celite® y se lavó con metanol (2 × 30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-metil

(2*R*,4*R*)-4-(aminometil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo). EM IEN calculada para $C_{12}H_{23}N_2O_4$–Boc [M – Boc + H]$^+$ 159,16, encontrada 159,15.

Etapa 2: Se añadieron $NaHCO_3$ (1,62 g, 19,3 mmol) y Cbz-OSu (1,16 g, 4,63 mmol) a una solución de 2-metil (2*R*,4*R*)-4-(aminometil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (1,05 g, 3,86 mmol) en THF (20 ml) y agua (20 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en PE para obtener 2-metil (2*R*,4*R*)-4-((((benciloxi)carbonil)amino)metil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo). EM IEN calculada para $C_{20}H_{29}N_2O_6$ [M + H]$^+$ 393,19, encontrada 393,05.

Etapa 3: Se añadió TFA (5,0 ml, 65 mmol) a una solución de 2-metil (2*R*,4*R*)-4-((((benciloxi)carbonil)amino)metil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (1,4 g, 2,5 mmol) en DCM (10 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener (2*R*,4*S*)-4-((((benciloxi)carbonil)amino)metil) pirrolidin-2-carboxilato de metilo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM IEN calculada para $C_{15}H_{21}N_2O_4$ [M + H]$^+$ 293,14, encontrada 293,10.

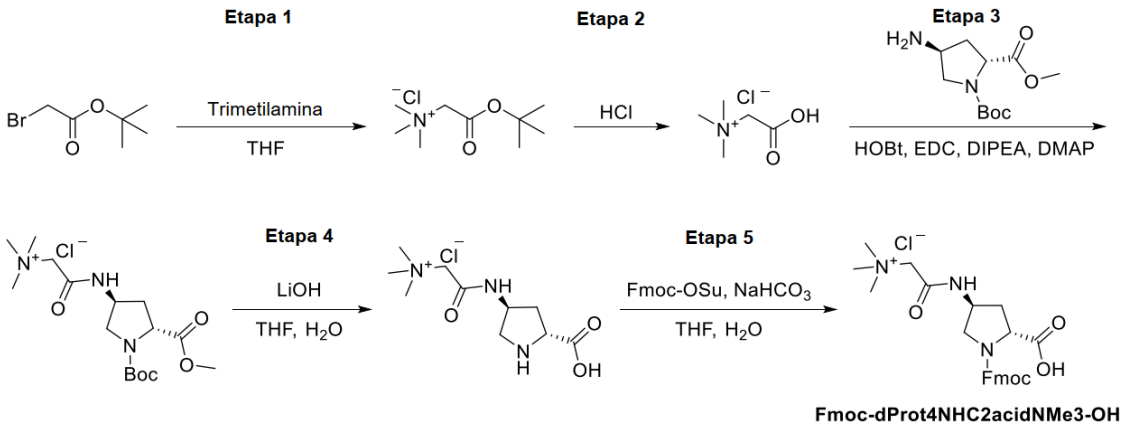
Etapa 4: Una solución ac. 1 N de LiOH (4,9 ml, 4,9 mmol) se añadió a una solución de (2*R*,4*S*)-4-((((benciloxi)carbonil)amino)metil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (1,2 g, 2,5 mmol) en THF (10 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Después, la mezcla se acidificó a pH ~5 con una solución ac. 1 M de HCl. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener ácido (2*R*,4*S*)-4-((((benciloxi)carbonil)amino)metil)pirrolidin-2-carboxílico, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM IEN calculada para $C_{14}H_{19}N_2O_4$ + MeCN [M + MeCN + H]$^+$ 320,13, encontrada 319,75.

Etapa 5: Se añadieron $NaHCO_3$ (0,996 g, 11,9 mmol) y Fmoc-OSu (0,720 g, 2,13 mmol) a una solución de ácido (2*R*,4*S*)-4-((((benciloxi)carbonil)amino)metil)pirrolidin-2-carboxílico (1,2 g, 2,4 mmol) en THF (20 ml) y agua (20 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Después, la mezcla se acidificó a pH ~5 con una solución ac. 1 M de HCl y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (80 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente: 2-40%; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para obtener ácido

(2*R*,4*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-((((benciloxi)carbonil)amino)metil)pirrolidin-2-carboxílico. EM IEN calculada para $C_{29}H_{29}N_2O_6$ $[M + H]^+$ 501,19, encontrada 501,10.

Etapa 6: Se disolvieron ácido (2*R*,4*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-((((benciloxi)carbonil) amino)metil)pirrolidin-2-carboxílico (820 mg, 1,64 mmol) y Boc_2O (536 mg, 2,46 mmol) en THF (15 ml). El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). Se añadió Pd/C (50 mg, 0,5 mmol, seco, 10 % en peso) al matraz. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (5 veces). La mezcla resultante se agitó durante 6 h a TA en una atmósfera de dihidrógeno. El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite®. La torta filtrada se lavó con THF (2 × 30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (80 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente: 2-40%; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para obtener ácido (2*R*,4*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirrolidin-2-carboxílico. EM IEN calculada para $C_{26}H_{34}N_3O_6$ $[M + NH_4]^+$ 484,21, encontrada 484,25. RMN de ^1H (300 MHz, metanol-d_4): δ 7,85-7,74 (m, 2H), 7,71-7,57 (m, 2H), 7,48-7,23 (m, 4H), 4,57-4,12 (m, 4H), 3,74-3,57 (m, 1H), 3,25-3,13 (m, 1H), 3,13-2,99 (m, 2H), 2,64-2,41 (m, 1H), 2,15-1,96 (m, 2H), 1,51-1,29 (m, 9H).

Esquema de síntesis 17



Cloruro de 2-(((3*S*,5*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-5-carboxipirrolidin-3-il)amino)-*N*,*N*,*N*-trimetil-2-oxoetan-1-aminio (Fmoc-dProt4NHC2acidNMe3-OH)

Etapa 1: Una mezcla de 2-bromoacetato de *terc*-butilo (1,9 g, 9,7 mmol) en una solución

de trimetilamina (2 N en THF, 10 ml, 20 mmol) se agitó y se calentó d.n. a 50 °C. La mezcla se enfrió a TA y se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 2-(*terc*-butoxi)-*N,N,N*-trimetil-2-oxoetan-1-aminio, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM IEN calculada para $C_9H_{20}NO_2^+$ $[M]^+$ 174,15, encontrada 174,10.

Etapa 2: Una mezcla de cloruro de 2-(*terc*-butoxi)-*N,N,N*-trimetil-2-oxoetan-1-aminio (2,0 g, 9,5 mmol) en una solución de ácido clorhídrico (4,0 M en 1,4-dioxano, 24 ml, 95 mmol) se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 1-carboxi-*N,N,N*-trimetilmetanaminio, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM IEN calculada para $C_5H_{12}NO_2^+$ $[M]^+$ 118,09, encontrada 118,05.

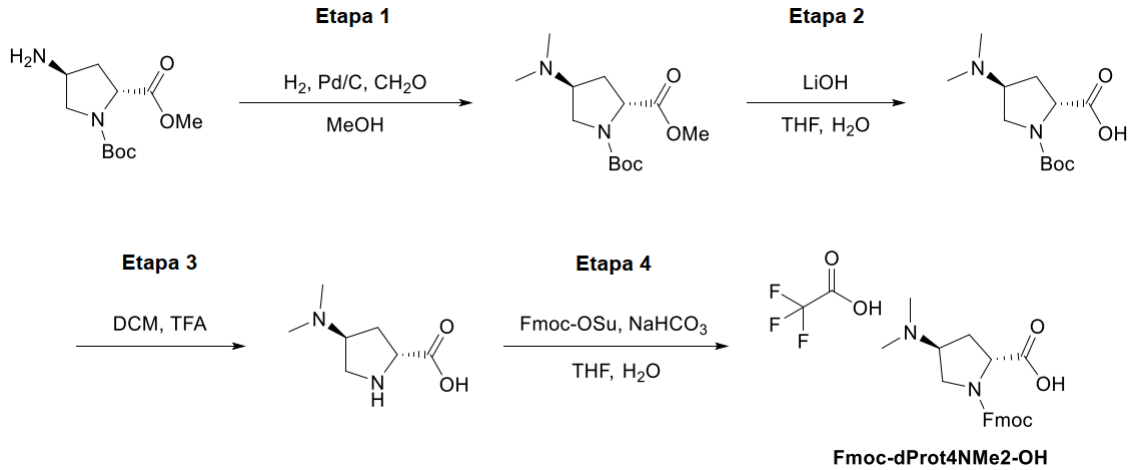
Etapa 3: Una mezcla de cloruro de 1-carboxi-*N,N,N*-trimetilmetanaminio (3,3 g, 21 mmol), HOBt (4,94 g, 32,2 mmol), DIPEA (7,50 ml, 43,0 mmol), EDC (6,18 g, 32,2 mmol), DMAP (0,262 g, 2,15 mmol) y 2-metil (2*R*,4*S*)-4-aminopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (5,25 g, 21,5 mmol) en DMSO (33 ml) se agitó d.n. a TA. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18; Fase móvil A: agua (HCl al 0,1 %), Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente: 5-90%; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para obtener cloruro de 2-(((3S,5R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il)amino)-*N,N,N*-trimetil-2-oxoetan-1-aminio. EM IEN calculada para $C_{16}H_{30}N_3O_5$+$[M]^+$ 344,22, encontrada 344,05.

Etapa 4: Una solución ac. 1 N de LiOH (20,3 ml, 20 mmol) se añadió a una mezcla de cloruro de 2-(((3*S*,5*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il)amino)-*N,N,N*-trimetil-2-oxoetan-1-aminio (3,5 g, 10 mmol) en THF (35 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se acidificó con una solución ac. 1 M de HCl a pH ~2-3 para obtener cloruro de 2-(((3*S*,5*R*)-5-carboxipirrolidin-3-il)amino)-*N,N,N*-trimetil-2-oxoetan-1-aminio, que se usó directamente en la siguiente etapa. EM IEN calculada para $C_{10}H_{20}N_3O_3$+$[M]^+$ 230,15, encontrada 230,15.

Etapa 5: Se añadieron Fmoc-OSu (3,56 g, 10,6 mmol) y $NaHCO_3$ (4,92 g, 58,6 mmol) a una solución de cloruro de 2-(((3*S*,5*R*)-5-carboxipirrolidin-3-il)amino)-*N,N,N*-trimetil-2-oxoetan-1-aminio (2,7 g, 12 mmol) en THF (30 ml) y agua (30 ml) a TA. La mezcla se agitó d.n. a TA. El pH de la mezcla se ajustó a pH ~3 con HCl 1 M y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18; Fase móvil A: agua (HCl al 0,1 %), Fase móvil B: MeCN; Elución

en gradiente: 5-70%; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para obtener cloruro de 2-(((3*S*,5*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi) carbonil)-5-carboxipirrolidin-3-il)amino)-*N*,*N*,*N*-trimetil-2-oxoetan-1-aminio. EM IEN calculada para $C_{25}H_{30}N_3O_5^+$ $[M]^+$ 452,22, encontrada 452,15. RMN de ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,91-7,75 (m, 2H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,50-7,18 (m, 4H), 4,60-4,02 (m, 7H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,43-3,41 (m, 2H), 3,34 (s, 8H), 2,40-2,31 (m, 2H).

Esquema de síntesis 18



Ácido (2*R*,4*S*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-(dimetilamino)pirrolidin-2-carboxílico trifluoroacético (Fmoc-dProt4NMe2-OH)

Etapa 1: Se añadió Pd/C (1,089 g, 1,0 mmol, 10 % en peso) a una solución de 2-metil (2*R*,4*S*)-4-aminopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (2,5 g, 10 mmol) en MeOH (30 ml). Después, se añadió formaldehído (2,5 ml, 10 mmol, 37 % en peso en agua) en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se desgasificó con dihidrógeno (3 veces) y se agitó en atmósfera de hidrógeno d.n. a TA a 101,32 kPa (1 atm). La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®. La torta filtrada se lavó de nuevo con MeOH (3 × 50 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM para obtener 2-metil 2*R*,4*S*)-4-(dimetilamino) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo). EM IEN calculada para $C_{13}H_{25}N_2O_4$ $[M + H]^+$ 273,17, encontrada 272,95. RMN de ^{1}H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 4,49-4,21 (m, 1H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,25-3,22 (m, 1H), 2,92-2,78 (m, 1H), 2,25 (s, 6H), 2,18-1,98 (m, 2H), 1,44 (m, 9H).

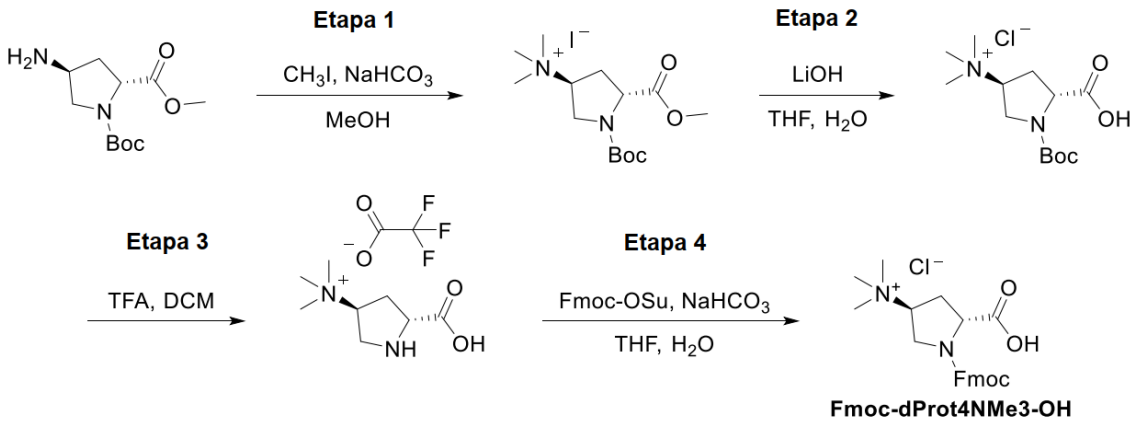
Etapa 2: Se añadió LiOH (15 ml, 15 mmol, 1 N en agua) a una mezcla de 2-metil (2*R*,4*S*)-4-(dimetilamino) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (1,7 g, 6,2 mmol) en THF

(15 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a TA. La mezcla se acidificó a pH 5 con una solución de HCl 1 N. El disolvente se concentró al vacío para obtener el producto en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: Se añadió TFA (10 ml, 5,4 mmol) a TA a una mezcla agitada de ácido (2*R*,4*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(dimetilamino) pirrolidin-2-carboxílico (1,4 g, 5,4 mmol) en DCM (30 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a TA. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar ácido (2*R*,4*S*)-4-(dimetilamino) pirrolidina-2-carboxílico en bruto. EM IEN calculada para $C_7H_{13}N_2O_2$ $[M–H]^-$ 157,11, encontrada 157,10.

Etapa 4: Se añadieron $NaHCO_3$ (2,12 g, 25,3 mmol) y Fmoc-OSu (1,71 g, 5,06 mmol) a TA a una solución agitada de ácido (2*R*,4*S*)-4-(dimetilamino) pirrolidin-2-carboxílico (800 mg, 5,06 mmol) en THF (15 ml) y agua (15 ml). La mezcla resultante se agitó d.n. a TA. El pH se ajustó a 3 con HCl 1 N. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna C18 de 330 g, 2-2 % en 5 min, 2-50 % en 30 min, MeCN en agua (TFA al 0,05 %) para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de (3*S*,5*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il) metoxi) carbonil)-5-carboxi-*N*,*N*-dimetilpirrolidin-3-aminio. EM IEN calculada para $C_{25}H_{25}N_2O_4$ $[M + H]^+$ 381,17, encontrada 381,10. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10,53 (s, 1H), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,45-7,32 (m, 4H), 4,56-4,53 (m, 1H), 4,41-4,29 (m, 3H), 4,17-3,89 (m, 2H), 3,83-3,62 (m, 1H), 2,83-2,80 (s, 6H), 2,62-2,47 (m, 1H), 2,40–2,36 (m, 1H). RMN de ^{19}F (282 MHz, DMSO-d_6): δ -73,73.

Esquema de síntesis 19



Cloruro de (3*S*,5*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-5-carboxi-*N*,*N*,*N*-trimetilpirrolidin-3-aminio (Fmoc-dProt4NMe3-OH)

Etapa 1: Se añadieron $NaHCO_3$ (8,3 g, 98 mmol) y yodometano (4,6 ml, 73,7 mmol) a una solución de 2-metil (2*R*,4*S*)-4-aminopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (3,0 g, 12,3 mmol) en MeOH (30 ml) a TA. La mezcla se agitó d.n. a TA. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener yoduro de (3*S*,5*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)-*N*,*N*,*N*-trimetilpirrolidin-3-aminio, que se usó en la Etapa 2 sin purificación. EM IEN calculada para $C_{14}H_{27}N_2O_4$ $[M]^+$ 287,20, encontrada 287,15.

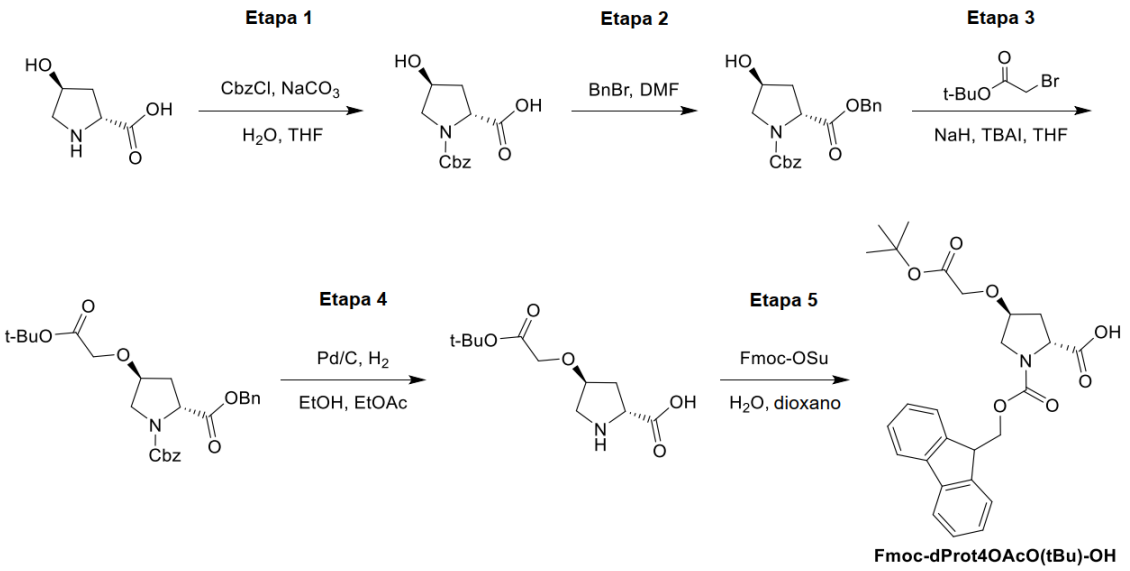
Etapa 2: Una solución ac. 1 N de LiOH (22 ml, 22 mmol) se añadió a una solución de yoduro de (3*S*,5*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)-*N*,*N*,*N*-trimetilpirrolidin-3-aminio (6,5 g, 11 mmol) en THF (23 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se acidificó a pH ~5 con HCl ac. 1 M y después se concentró a presión reducida para obtener cloruro de (3*S*,5*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-carboxi-*N*,*N*,*N*-trimetilpirrolidin-3-aminio, que se usó en la Etapa 3 sin purificación. EM IEN calculada para $C_{13}H_{25}N_2O_4$ $[M]^+$ 273,18, encontrada 273,15.

Etapa 3: Se añadió TFA (20 ml, 260 mmol) a una mezcla de cloruro de (3*S*,5*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-carboxi-*N*,*N*,*N*-trimetilpirrolidin-3-aminio (6,6 g, 11 mmol) en DCM (20 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener ácido 2,2,2-trifluoroacético, sal de (3*S*,5*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-carboxi-*N*,*N*,*N*-trimetilpirrolidin-3-aminio, que se usó sin purificación en la Etapa 4. EM IEN calculada para $C_8H_{17}N_2O_2$ $[M]^+$ 173,13, encontrada 173,25.

Etapa 4: Se añadieron $NaHCO_3$ (5,92 g, 70,5 mmol) y Fmoc-OSu (4,28 g, 12,7 mmol) a una mezcla de sal trifluoroacetato de (3*S*,5*R*)-5-carboxi-*N*,*N*,*N*-trimetilpirrolidin-3-aminio (8,1 g, 14 mmol) en THF (40 ml) y agua (40 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se acidificó a pH ~5 con una solución ac. 1 N de HCl y después se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla 9:1 (v/v) de DCM y MeOH y los sólidos se retiraron mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, El residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (330 g); Fase móvil A: agua (HCl 2 mM), Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente: 2-35%; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para obtener cloruro de (3*S*,5*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-5-carboxi-*N*,*N*,*N*-trimetilpirrolidin-3-aminio. EM IEN calculada para $C_{23}H_{27}N_2O_4$ $[M]^+$ 395,20, encontrada 395,20. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13,30 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,46-7,33 (m, 4H), 4,57-4,14 (m, 5H), 3,86-3,78 (m, 2H), 3,12-3,10 (m, 9H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,50-

2,35 (m, 1H).

Esquema de síntesis 20



Ácido (2*R*,4*S*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetoxi)pirrolidin-2-carboxílico (Fmoc-dProt4OAcO(*t*Bu)-OH)

Etapa 1: Se añadieron $NaHCO_3$ (22,9 g, 0,27 mmol) y CbzCl (24,3 g, 0,14 mmol) a una solución agitada de ácido (2*R*,4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (15,6 g, 0,12 mol) en agua DI (75 ml) y THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La solución de reacción se diluyó en agua DI (100 ml) y se extrajo con MTBE (2 × 150 ml). El pH de la solución acuosa se ajustó a pH ~2 mediante la adición de una solución ac. de HCl 1 N. La solución se extrajo con EtOAc (2 × 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se concentraron al vacío para obtener ácido (2*R*,4*S*)-1-((benciloxi)carbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico. El producto en bruto se usó directamente en la Etapa 2 sin purificación adicional. RMN de ^{1}H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,28 (s, 5H), 6,82-6,38 (m, 1H), 5,16-5,11 (m, 2H), 4,70-4,44 (m, 2H), 4,16-4,11 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 2H), 2,34-2,06 (m, 3H), 1,27 (d, *J* = 12 Hz, 1H).

Etapa 2: A una solución de ácido (2*R*,4*S*)-1-((benciloxi)carbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (36,0 g, 136 mmol) en DMF anh. (240 ml) se le añadió $NaHCO_3$ (34,2 g, 407 mmol), NaI (2,03 g, 13,6 mmol) y BnBr (19,3 ml, 162 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. La solución de reacción se diluyó en agua DI (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se

concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-60 % en PE para proporcionar (2*R*,4*S*)-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de dibencilo. RMN de ^{1}H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,21 (m, 10H), 5,12-5,05 (m, 2H), 4,94-4,91 (m, 2H), 4,49-4,36 (m, 2H), 3,57-3,56 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 1H).

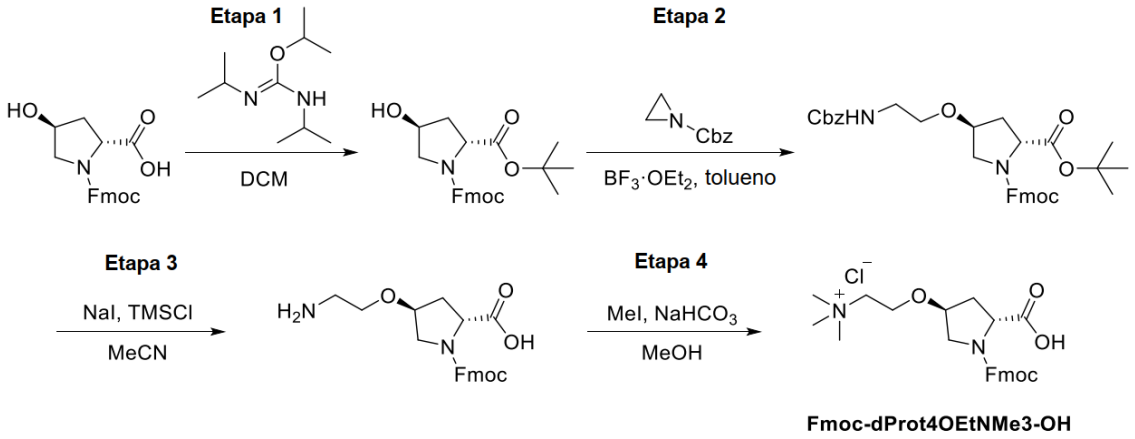
Etapa 3: Se añadió NaH (2,45 g, 61 mmol, dispersión en aceite mineral al 60 % en peso) a una solución de 2-bromoacetato de *terc*-butilo (22,3 ml, 150 mmol) y TBAI (1,51 g, 4,08 mmol) en THF anh. (30 ml). La suspensión se enfrió a -10 °C. Se añadió gota a gota una solución de ácido (2*R*,4*S*)-1-((benciloxi)carbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (14,5 g, 40,8 mmol) en THF anh. (30 ml) se añadió gota a gota a la mezcla mantenida por debajo de -10 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en NH_4Cl sat. helado (75 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 1-50 % en PE para proporcionar (2*R*,4*S*)-4-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de dibencilo. RMN de ^{1}H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,32-7,15 (m, 10H), 5,16-4,97 (m, 4H), 4,44-4,41 (m, 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,64-3,59 (m, 1H), 2,33-2,19 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Etapa 4: Una solución de (2*R*,4*S*)-4-(2-(*terc*--butoxi)-2-oxoetoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de dibencilo (18,0 g, 48,9 mmol) en una mezcla 1:1 (v/v) de EtOAc y EtOH (460 ml) se hidrogenó sobre Pd/C (1,0 g, 10 % en peso) a 50 °C durante 24 h con 344,74 kPa (50 psi) de dihidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y el filtrado se concentró para proporcionar el producto en bruto ácido (2*R*,4*S*)-4-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetoxi)pirrolidin-2-carboxílico. EM IEN calculada para $C_{11}H_{19}NO_5[M + H]^+$ 246,13, encontrada 246,2. RMN de ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4): δ 4,32-4,29 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 4,06–4,04 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 3,46-3,36 (m, 1H), 2,55-2,49 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Etapa 5: Se añadieron $NaHCO_3$ (6,2 g, 73 mmol) y Fmoc-OSu (12,3 g, 36,5 mmol) a una solución de ácido (2*R*,4*S*)-4-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetoxi)pirrolidin-2-carboxílico (9,0 g, 37 mmol) en dioxano (40 ml) y agua DI (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h. La solución de reacción se diluyó en agua DI (50 ml) y se extrajo con MTBE (2 × 30 ml). El pH se ajustó a 2 con solución ac. de HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2 × 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se

filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 1-100 % en PE para obtener ácido (2*R*,4*S*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetoxi)pirrolidin-2-carboxílico. RMN de ^{1}H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,69-7,67 (m, 2H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,51-7,43 (m, 4H), 4,66-4,33 (m, 3H), 4,18-4,15 (m, 2H), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,63-3,51 (m, 2H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,24-2,08 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

Esquema de síntesis 21



Cloruro de 2-(((3*S*,5*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-5-carboxipirrolidin-3-il)oxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-aminio (Fmoc-dProt4OEtNMe3-OH)

Etapa 1: Se añadió (*E*)-*N*,*N'*-diisopropilcarbamimidato de *terc*-butilo (22,7 g, 113 mmol) a una solución de ácido (2*R*,4*S*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (10,0 g, 28,3 mmol) en DCM (100 ml) a TA. La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-70 % en PE para obtener (2*R*,4*S*)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-((9*H*-fluoren-9-il)metil) 2-(*terc*-butilo). EM IEN calculada para $C_{24}H_{27}NO_5Na$ $[M + Na]^+$ 432,19, encontrada 432,05.

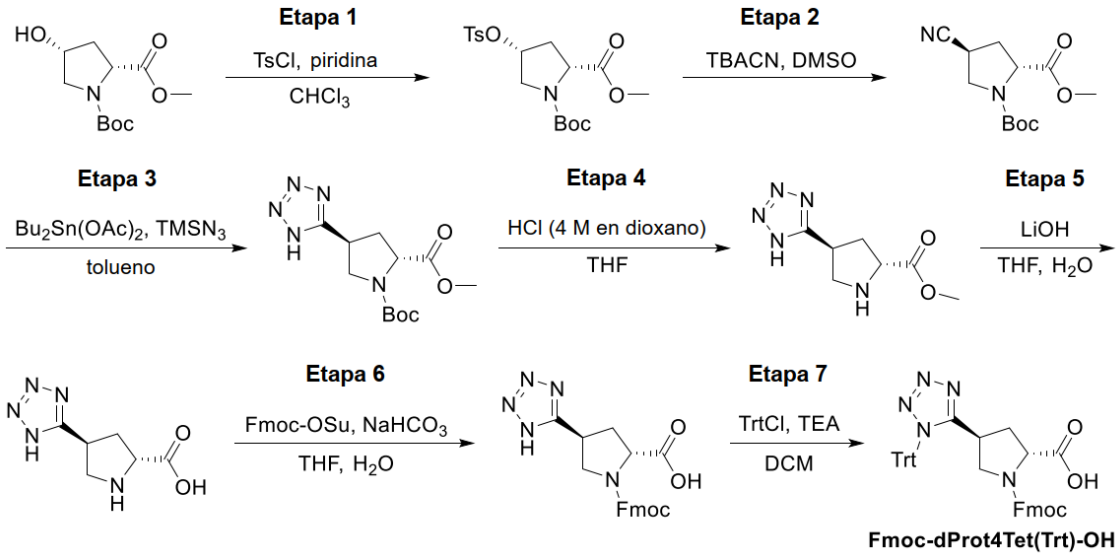
Etapa 2: Se añadió aziridin-1-carboxilato de bencilo (4,85 g, 27,4 mmol) se añadió a una mezcla de (2*R*,4*S*)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-((9*H*-fluoren-9-il)metil) 2-(*terc*-butilo) (11,2 g, 27,4 mmol) en tolueno (110 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, se añadió dietil eterato de trifluoruro de boro (0,776 g, 5,47 mmol) gota a gota a la mezcla a 0 °C durante un periodo de 1 h. La mezcla se agitó durante 1 h adicional a TA. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en

columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-70 % en PE para obtener (2*R*,4*S*)-4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-((9*H*-fluoren-9-il)metil) 2-(*terc*-butilo). EM IEN calculada para $C_{34}H_{38}N_2O_7Na$ $[M + Na]^+$ 609,27, encontrada 609,50. RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,74-7,56 (m, 2H), 7,55-7,41 (m, 1H), 7,37-7,16 (m, 10H), 5,03 (s, 2H), 4,43-3,96 (m, 5H), 3,70-3,52 (m, 1H), 3,51-3,19 (m, 5H), 2,38-2,16 (m, 1H), 2,08-1,91 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

Etapa 3: Se añadieron yoduro de sodio (4,85 g, 32,4 mmol) y clorotrimetilsilano (3,52 g, 32,4 mmol) a una solución de (2*R*,4*S*)-4-(2-(((benciloxi) carbonil)amino)etoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-((9*H*-fluoren-9-il)metil) 2-(*terc*-butilo) (1,9 g, 3,2 mmol) en MeCN (20 ml) a TA. La mezcla se agitó d.n. a TA. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (40 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,05%), Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente: 2-30%; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para obtener ácido (2*R*,4*S*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-(2-aminoetoxi)pirrolidin-2-carboxílico. EM IEN calculada para $C_{22}H_{25}N_2O_5$ $[M + H]^+$ 397,17, encontrada 397,40.

Etapa 4: Se añadieron yodometano (3,04 g, 21,4 mmol) y $NaHCO_3$ (1,80 g, 21,4 mmol) a una solución de ácido (2*R*,4*S*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-(2-aminoetoxi)pirrolidin-2-carboxílico (1,70 g, 4,3 mmol) en MeOH (15 ml) a TA. La mezcla se agitó d.n. a TA. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (330 g); Fase móvil A: agua (HCl al 0,1 %), Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente: 2-70%; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para obtener cloruro de 2-(((3*S*,5*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi) carbonil)-5-carboxipirrolidin-3-il)oxi)-*N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-aminio. EM IEN calculada para $C_{25}H_{31}N_2O_5$ $[M]^+$ 439,22, encontrada 439,15. RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,82-7,59 (m, 4H), 7,41-7,26 (m, 4H), 4,40-4,38 (m, 2H), 4,36-4,34 (m, 3H), 4,07-3,90 (m, 2H), 3,79-3,44 (m, 4H), 3,13 (s, 9H), 2,54-2,31 (m, 1H), 2,10-1,92 (m, 1H).

Esquema de síntesis 22



Ácido (2*R*,4*S*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)pirrolidin-2-carboxílico (Fmoc-dProt4Tet(Trt)-OH)

Etapa 1: Se añadieron cloruro de tosilo (31,1 g, 163 mmol) y piridina (19,8 ml, 245 mmol) a una solución de 2-metil (2*R*,4*R*)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (20,0 g, 82 mmol) en $CHCl_3$ (200 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 24 h. La mezcla se inactivó con HCl 0,1 M y se extrajo con DCM (2 × 350 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 250 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc en PE para obtener 2-metil (2*R*,4*R*)-4-(tosiloxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo). EM IEN calculada para $C_{18}H_{25}NO_7Na$ $[M + Na]^+$ 422,14, encontrada 422,05.

Etapa 2: Una mezcla de 2-metil (2*R*,4*R*)-4-(tosiloxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (15 g, 38 mmol) y cianuro de tetrabutilamonio (25 g, 94 mmol) en DMSO (150 ml) se calentó d.n. a 45 °C. La mezcla se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en PE para obtener 2-metil (2*R*,4*S*)-4-cianopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo). EM IEN calculada para $C_{12}H_{18}N_2O_4$–Boc $[M–Boc]^+$ 155,13, encontrada 155,10. RMN de ^1H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 4,53-4,35 (m,

1H), 4,01-3,84 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72-3,57 (m, 1H), 3,35-3,17 (m, 1H), 2,63-2,42 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 1H), 1,47-1,42 (m, 9H).

Etapa 3: Una mezcla de 2-metil (2*R*,4*S*)-4-cianopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (3,5 g, 14 mmol), diacetato de dibutilestannanodiílo (4,83 g, 13,8 mmol) y trimetilsilil azida (3,65 ml, 27,5 mmol) en tolueno (30 ml) se calentó y se agitó d.n. a 50 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,05%), Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente: 2-26%; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para obtener 2-metil (2*R*,4*S*)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo). EM IEN calculada para $C_{12}H_{19}N_5O_4Na$ $[M + Na]^+$ 320,14, encontrada 320,00. RMN de ^1H (300 MHz, acetonitrilo-d_3): δ 4,48-4,38 (m, 1H), 3,99-3,82 (m, 2H), 3,74 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 3,71-3,58 (m, 1H), 2,75-2,39 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 9H).

Etapa 4: Una solución de HCl (4,0 M en 1,4-dioxano, 30 ml, 120 mmol) se añadió a una solución de 2-metil (2*R*,4*S*)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (2,8 g, 9,4 mmol) en THF (30 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 8 h. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener (2*R*,4*S*)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-2-carboxilato de metilo, que se usó en la Etapa 5 sin purificación. EM IEN calculada para $C_7H_{12}N_5O_2$ $[M + H]^+$ 198,09, encontrada 198,05.

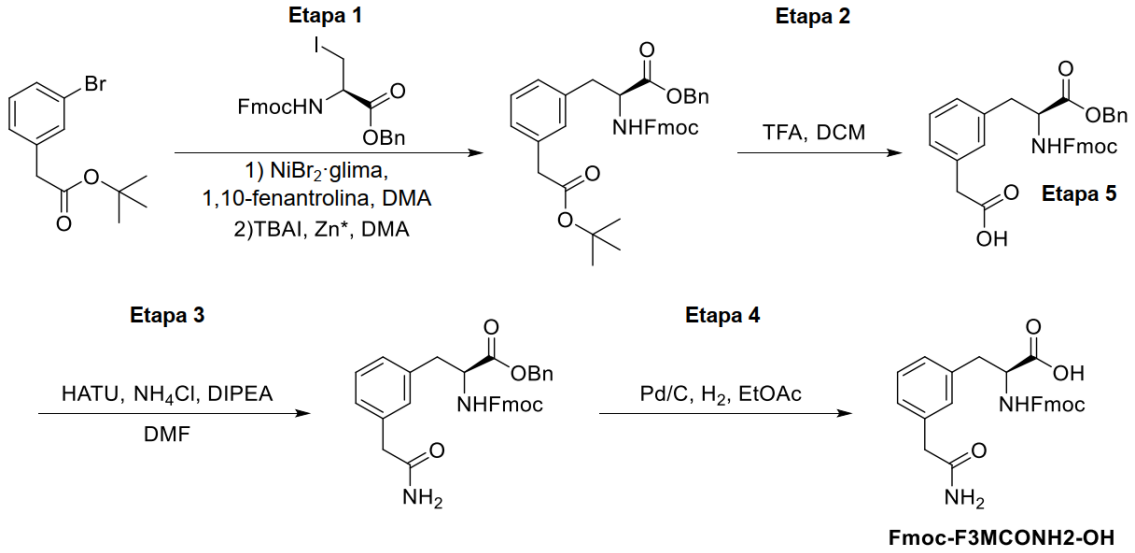
Etapa 5: Una solución ac. 1 N de LiOH (16,5 ml, 16,5 mmol) se añadió a una solución de (2*R*,4*S*)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (2,5 g, 8,2 mmol) en THF (17 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se acidificó a pH ~5 con HCl 1 M y después se concentró a presión reducida para obtener ácido (2*R*,4*S*)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-2-carboxílico, que se usó en la Etapa 6 sin purificación. EM IEN calculada para $C_6H_{10}N_5O_2$ $[M + H]^+$ 184,08, encontrada 184,05.

Etapa 6: Se añadieron $NaHCO_3$ (2,98 g, 35,5 mmol) y Fmoc-OSu (2,63 g, 7,81 mmol) a una solución de ácido (2*R*,4*S*)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-2-carboxílico (2,6 g, 7,1 mmol) en THF (20 ml) y agua (20 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se acidificó a pH ~5 con HCl 1 M y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,05%), Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente: 2-45%; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión

reducida para obtener ácido (2*R*,4*S*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-2-carboxílico. EM IEN calculada para $C_{21}H_{20}N_5O_4$ $[M + H]^+$ 406,14, encontrada 406,05.

Etapa 7: Se añadieron TEA (1,34 ml, 9,62 mmol) y cloruro de tritilo (2,15 g, 7,70 mmol) a una solución de ácido (2*R*,4*S*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-2-carboxílico (2,6 g, 6,4 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después se calentó a TA y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (330 g); Fase móvil A: agua, Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente: 2-72%; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para obtener ácido (2*R*,4*S*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-(1-tritil-1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-2-carboxílico. EM IEN calculada para $C_{40}H_{32}N_5O_4$ $[M–H^-$ 646,25, encontrada 646,20. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12,95 (s, 1H), 7,97-7,80 (m, 2H), 7,70-7,54 (m, 2H), 7,47-7,14 (m, 13H), 7,07-6,86 (m, 6H), 4,55-4,08 (m, 4H), 3,96-3,79 (m, 2H), 3,78-3,65 (m, 1H), 2,73-2,55 (m, 1H), 2,43-2,24 (m, 1H).

Esquema de síntesis 23



Ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carboniil)amino)-3-(3-(2-amino-2-oxoetil)fenil)propanoico (Fmoc-F3MCONH2-OH)

Etapa 1: Una solución de $NiCl_2$•glima (0,81 g, 3,69 mmol) y 1,10-fenantrolina (0,67 g, 3,69 mmol) en DMA anh. (50 ml) se calentó a 50 °C durante 30 min. La mezcla de 2-(3-

bromofenil)acetato de *terc*-butilo (5,00 g, 18,44 mmol), (*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-yodopropanoato de bencilo (9,72 g, 18,44 mmol) y TBAI (6,81 g, 18,44 mmol) en DMA anh. (50 ml) se añadió a TA. Se añadió cinc activado (2,41 g, 36,9 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente: 5-82%; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para obtener (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(3-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)fenil)propanoato de bencilo. EM IEN calculada para $C_{37}H_{38}NO_6$ $[M + H]^+$ 592,26, encontrada 592,45. RMN de ^1H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,44-7,27 (m, 9H), 7,19-7,09 (m, 2H), 7,05-6,83 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,50-4,31 (m, 2H), 4,23-4,09 (m, 1H), 3,11 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,87-2,61 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

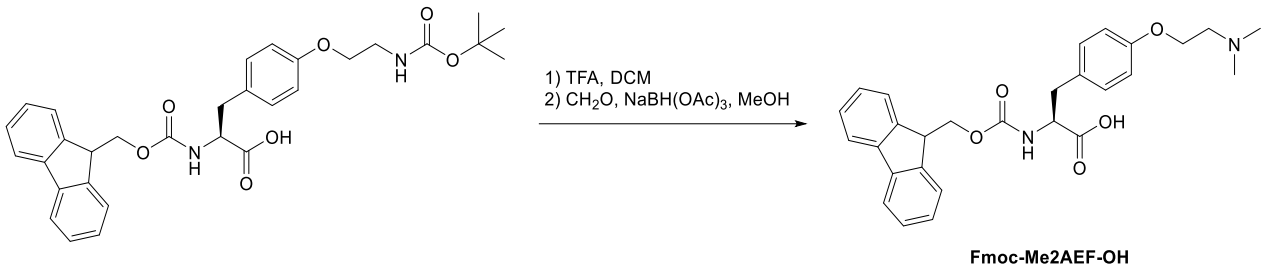
Etapa 2: Se añadió TFA (20 ml) a TA a una solución agitada de (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(3-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)fenil)propanoato de bencilo (4,1 g, 6,9 mmol) en DCM (20 ml). La solución se agitó a TA durante 4 h. El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (*S*)-2-(3-(2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil) amino)-3-(benciloxi)-3-oxopropil)fenil)acético, que se usó directamente en la Etapa 3. EM IEN calculada para $C_{33}H_{30}NO_6$ $[M + H]^+$ 536,20, encontrada 536,10.

Etapa 3: Se añadieron NH_4Cl (0,66 g, 12,32 mmol), HATU (3,51 g, 9,24 mmol) y DIPEA (2,15 ml, 12,32 mmol) a TA se añadieron a una solución agitada de ácido (*S*)-2-(3-(2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi) carbonil)amino) -3-(benciloxi)-3-oxopropil)fenil)acético (3,3 g, 6,2 mmol) en DMF (35 ml). La mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM (10:1; v/v) para obtener (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(3-(2-amino-2-oxoetil) fenil)propanoato de bencilo. EM IEN calculada para $C_{33}H_{31}N_2O_5$ $[M + H]^+$ 535,22, encontrada 535,40.

Etapa 4: Se disolvió (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil) amino)-3-(3-(2-amino-2-oxoetil)fenil)propanoato de bencilo (3,2 g, 6,0 mmol) en THF (60 ml). El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). Se añadió Pd/C (10 % p/p, 0,637 g, 0,60 mmol) al matraz. El matraz se

evacuó y se volvió a llenar con H_2 (5 veces). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a TA en una atmósfera de dihidrógeno. El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite®. La torta filtrada se lavó con THF (2 × 30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en MeCN para proporcionar ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil) amino)-3-(3-(2-amino-2-oxoetil)fenil)propanoico. EM IEN calculada para $C_{26}H_{25}N_2O_5$ $[M + H]^+$ 445,17, encontrada 445,15. RMN de ^{1}H (300 MHz, metanol-d_4): δ 7,77 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,44-7,09 (m, 8H), 4,53-4,05 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,24-3,17 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 1H).

Esquema de síntesis 24



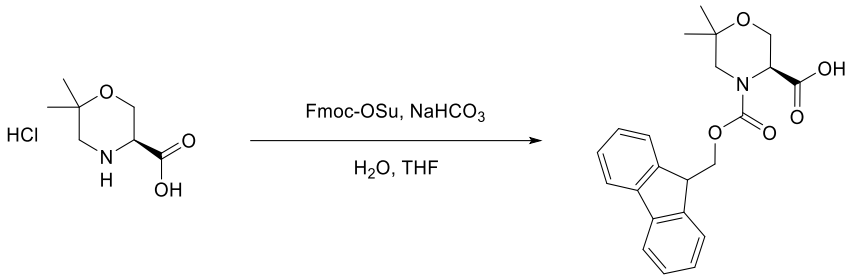
Ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(2(dimetilamino)etoxi)fenil)propanoico (Fmoc-Me2AEF-OH)

A una solución agitada de ácido *(S)*-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)fenil)propanoico (1,0 g, 1,8 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (5 ml) a TA. La solución se agitó a TA durante 1 h. Después se concentró a presión reducida y el TFA residual se coevaporó con tolueno (3 × 15 ml) al vacío. El producto en bruto se usó directamente sin purificación adicional.

El producto en bruto se recogió en MeOH (20 ml). Se añadieron formaldehído (660 µl; 37 % en peso en agua; 8,9 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,89 g, 8,90 mmol) se añadieron a TA. La mezcla de reacción se agitó d.n. a TA. La mezcla de reacción se inactivó con varias gotas de solución 1 N de HCl y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Luknova® SuperSep® C18 FR040-1 (55 g, Luknova Inc., Mansfield, MA); Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), Fase móvil B: MeCN (TFA al 0,1 %); Elución en gradiente: 10-90 % sobre 10 volúmenes de columna, flujo: 40 ml/min; Detector: UV 215 nm. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron a presión reducida y se liofilizaron para obtener ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-

il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(2 (dimetilamino)etoxi)fenil)propanoico. masa calculada por EM IEN para $C_{28}H_{30}N_2O_5$ $[M + H]^+$ 475,22, encontrada 475,3. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,77 (s a, 1H), 9,77 (s a, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,30-4,21 (m, 2H), 4,21-4,08 (m, 4H), 3,51-3,47 (m, 2H), 3,03 (dd, J = 3,7, 13,8 Hz, 1H), 2,84 (s, 6H).

Esquema de síntesis 25

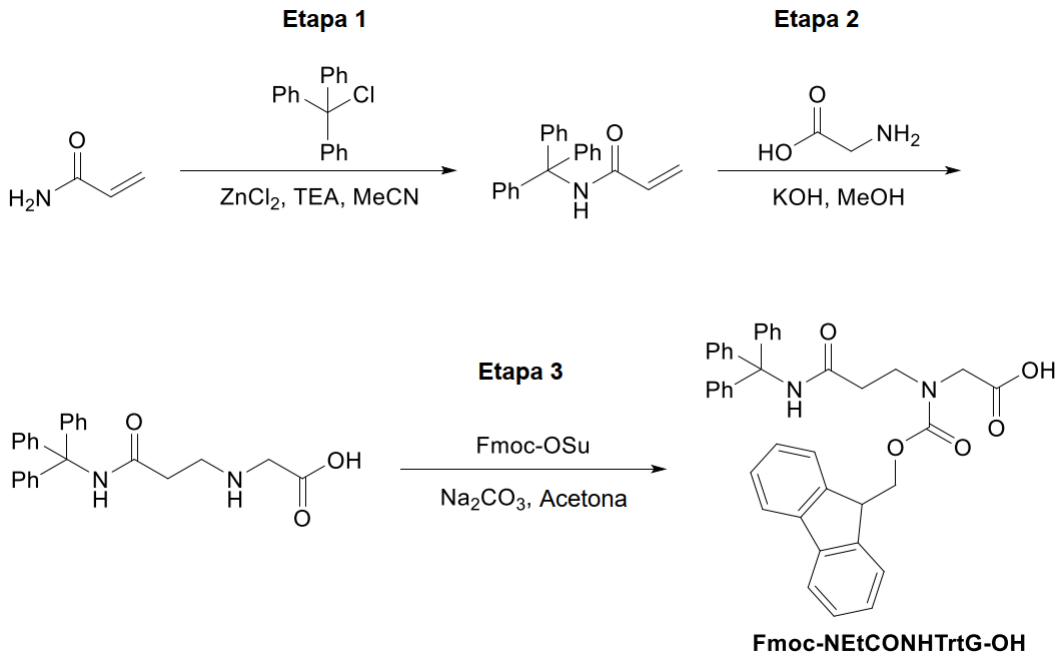


Fmoc-Morpip6diMe-OH

Ácido (*S*)-4-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-6,6-dimetilmorfolin-3-carboxílico (Fmoc-Morpip6diMe-OH)

Después se añadieron Fmoc-OSu (1,7 g, 5,1 mmol) a TA seguido de $NaHCO_3$ (1,8 g, 21 mmol), a una solución agitada de clorhidrato del ácido (*S*)-6,6-dimetilmorfolin-3-carboxílico (0,82 g, 4,2 mmol) en THF (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla resultante se agitó d.n. a TA. El pH se ajustó a 5 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2 × 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM para proporcionar ácido (*S*)-4-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-6,6-dimetilmorfolin-3-carboxílico. EM IEN calculada para $C_{22}H_{23}NO_5$ $[M + H]^+$ 382,16, encontrada 382,2. RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,08 (s, 1H), 7,90 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,41 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 4,53-4,42 (m, 1H), 4,42-4,35 (m, 1H), 4,35-4,22 (m, 2H), 3,95 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,07 (s, 3H). RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 171,1, 155,5, 143,7, 140,8, 127,7, 127,1, 125,2, 125,0, 120,1, 70,4/69,9, 67,0/66,9, 60,4/60,2, 53,4/52,8, 49,7/49,3, 46,7/46,5, 27,3/27,1, 20,4/20,3.

Esquema de síntesis 26



***N*-(((9*H*-Fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*N*-(3-oxo-3-(tritilamino)propil)glicina (Fmoc-NEtCONHTrtG-OH)**

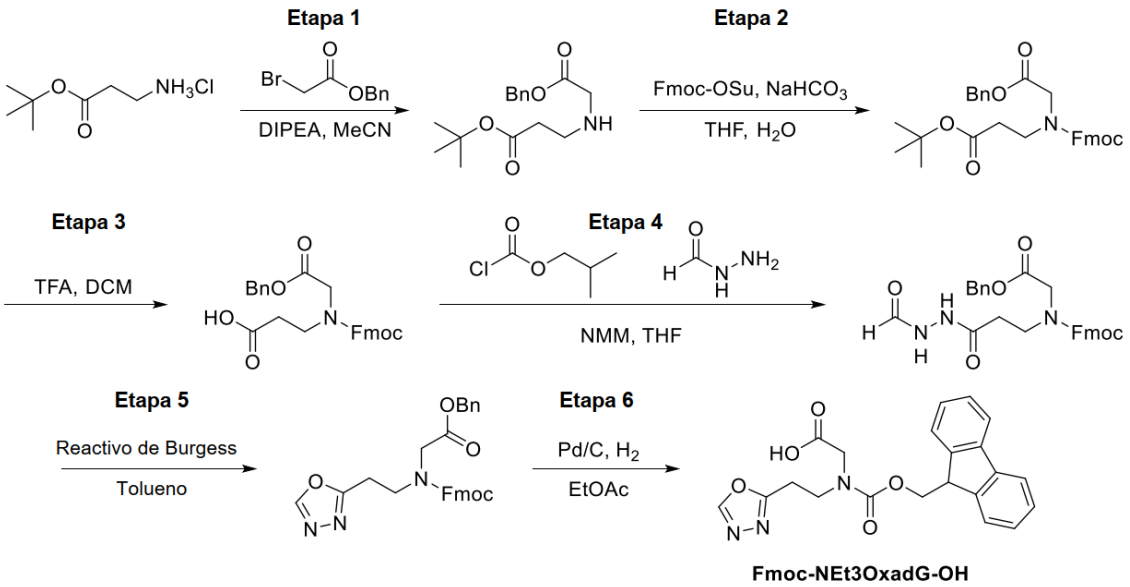
Etapa 1: Se añadió acrilamida (2,00 g, 28,1 mmol) a una mezcla agitada de cloruro de trifenilmetilo (7,84 g, 28,1 mmol) y cloruro de cinc (II) (3,83 g, 28,1 mmol) en MeCN (50 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 10 min. Posteriormente, una solución de trietilamina (3,92 ml, 28,1 mmol) en MeCN (20 ml) se añadió a la mezcla durante 15 min. La reacción se agitó a TA durante 15 min adicionales. Después de inactivar con una solución acuosa de citrato de sodio tribásico dihidratado al 5 % y agitar durante 15 minutos adicionales, el disolvente orgánico se concentró al vacío, tras lo cual se produjo una precipitación. El producto se recuperó mediante filtración, se trituró con agua seguida de Et_2O y se secó para producir *N*-tritilacrilamida. EM IEN calculada para $C_{22}H_{20}NO$ $[M + H]^+$ 314,4, encontrada 314,3. RMN de ^1H (500 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,36-7,22 (m, 15H), 6,71 (s, 1H), 6,41-6,13 (m, 2H), 5,68 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H).

Etapa 2: Se añadió glicina (0,766 g, 10,2 mmol) a una solución agitada de KOH (0,607 g, 10,8 mmol) en MeOH (55 ml) y la reacción se agitó a TA durante 10 min. Se añadió a la mezcla

N-tritilacrilamida (3,20 g, 10,2 mmol) y la reacción se agitó d.n. a 60 °C. La mezcla se enfrió a TA, se acidificó con AcOH (1,5 ml) y se dejó reposar, tras lo cual se produjo una precipitación. El residuo se filtró y se trituró con MeOH seguido de DCM para obtener (3-oxo-3-(tritilamino)propil)glicina. EM IEN calculada para $C_{24}H_{25}N_2O_3$ $[M + H]^+$ 389,47, encontrada 389,41. RMN de ^{1}H (500 MHz, metanol-d_4): δ 7,36-7,18 (m, 15H), 3,81 (s, 2H), 3,26 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

Etapa 3: Una mezcla de *N*-(9-fluorenilmetoxicarboniloxi)succinimida (1,28 g, 3,79 mmol), (3-oxo-3-(tritilamino)propil)glicina (1,34 g, 3,45 mmol) y Na_2CO_3 (0,804 g, 7,59 mmol) en una mezcla 1:1 (v/v) de agua y acetona (40 ml) se agitó d.n. a TA. La mezcla se concentró parcialmente al vacío para retirar la acetona y se neutralizó a pH 7 añadiendo HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró al vacío. Los sólidos se trituraron con Et_2O para producir *N*-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*N*-(3-oxo-3-(tritilamino)propil)glicina. EM IEN calculada para $C_{39}H_{35}N_2O_5$ $[M + H]^+$ 611,71, encontrada 611,50. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12,75 (s, 1H), 8,76 (s, 0.5H), 8,64 (s, 0.5H), 7,90 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 7,34-7,14 (m, 17H), 4,33-4,17 (m, 3H), 3,86 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,46 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,38 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,61-2,54 (m, 2H).

Esquema de síntesis 27



_N_-(2-(1,3,4-Oxadiazol-2-il)etil)-_N_-(((9_H_-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)glicina (Fmoc-NEt3OxadG-OH)

Etapa 1: Se añadieron 2-bromoacetato de *terc*-butilo (6,0 g, 30,8 mmol) y DIPEA (10,8 ml, 61,5 mmol) a TA a una solución agitada de clorhidrato de 3-aminopropanoato de *terc*-butilo (16,8 g, 92 mmol) en MeCN (60 ml). La solución se agitó a TA durante 4 h. La reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-80 % en PE para proporcionar 3-((2-(benciloxi)-2-oxoetil)amino)propanoato de *terc*-butilo. EM IEN calculada para $C_{16}H_{23}NO_4Na$ $[M + Na]^+$ 316,16, encontrada 316,25. RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,50-7,21 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,91-2,88 (m, 2H), 2,51-2,45 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Etapa 2: Se añadieron Fmoc-OSu (6,4 g, 19,0 mmol) y $NaHCO_3$ (8,9 g, 106 mmol) a TA a una solución de 3-((2-(benciloxi)-2-oxoetil)amino)propanoato de *terc*-butilo (6,2 g, 21,1 mmol) en THF (60 ml) y H_2O (60 ml). La reacción se agitó d.n. a TA. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anh. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18; Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente: 5-70%; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para obtener 3-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(2-(benciloxi)-2-oxoetil)amino)propanoato de *terc*-butilo. EM IEN calculada para $C_{31}H_{33}NO_6Na$ $[M + Na]^+$ 538,23, encontrada 538,15.

Etapa 3: Ser añadió TFA (70 ml, 909 mmol) a TA a una solución agitada de 3-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(2-(benciloxi)-2-oxoetil)amino)propanoato de *terc*-butilo (7 g, 13,6 mmol) en DCM (70 ml). La solución se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar ácido 3-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(2-(benciloxi)-2-oxoetil)amino)propanoico, que se usó en la Etapa 4 sin purificación adicional. EM IEN calculada para $C_{27}H_{26}NO_6$ $[M + H]^+$ 460,17, encontrada 460,30.

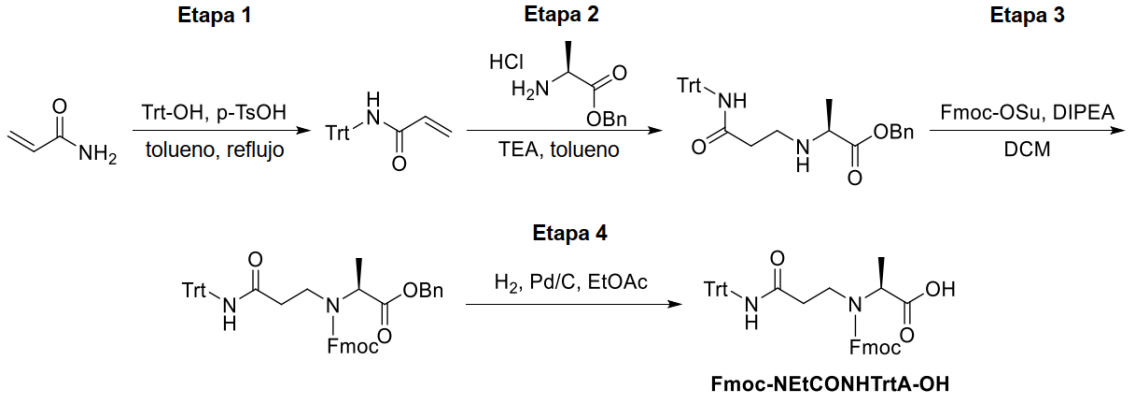
Etapa 4: Se añadió carbonocloridato de isobutilo (1,6 g, 11,4 mmol) se añadió a una solución agitada de ácido 3-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(2-(benciloxi)-2-oxoetil)amino)propanoico (5,0 g, 10,9 mmol) y 4-metilmorfolina (1,7 g, 16,3 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C. Después de 15 min, se añadió hidrazida fórmica (1,0 g, 16,3 mmol) y la mezcla resultante se calentó lentamente a TA. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 0,5 M y se extrajo con EtOAc (3 × 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión

reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en PE (1:3; v/v) para obtener *N*-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*N*-(3-(2-formilhidrazinil)-3-oxopropil)glicinato de bencilo. EM IEN calculada para $C_{28}H_{28}N_3O_6$ $[M + H]^+$ 502,19, encontrada 502,35.

Etapa 5: Se añadió hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio (reactivo de Burgess, 2,5 g, 10,6 mmol) a TA a una solución de *N*-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*N*-(3-(2-formilhidrazinail)-3-oxopropil)glicinato de bencilo (5,3 g, 10,6 mmol) en tolueno (53 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a 110 °C. La reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-70 % en PE para proporcionar *N*-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-*N*-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi) carbonil)glicinato de bencilo. EM IEN calculada para $C_{28}H_{26}N_3O_5$ $[M + H]^+$ 484,18, encontrada 484,20.

Etapa 6: Se disolvió *N*-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-*N*-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi) carbonil)glicinato de bencilo (3,0 g, 6,2 mmol) en EtOAc (60 ml). El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). Se añadió Pd/C (0,66 g, 6,2 mmol, seco, 10 % en peso) al matraz. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (5 veces). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a TA en una atmósfera de dihidrógeno. El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite®. La torta filtrada se lavó con EtOAc (2 × 30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en Et_2O para obtener *N*-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-*N*-(((9*H*-fluoren-9-il) metoxi)carbonil)glicina. EM IEN calculada para $C_{21}H_{20}N_3O_5$ $[M + H]^+$ 394,13, encontrada 393,95. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12,71 (s, 1H), 9,14 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,98-7,72 (m, 2H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,46-7,15 (m, 4H), 4,42 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,34-4,15 (m, 2H), 4,04-4,02 (m, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,47-3,42 (m, 1H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,78-2,73 (m, 1H).

Esquema de síntesis 28



N-(((9H-Fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-N-(3-oxo-3-(tritilamino)propil)-L-alanina (Fmoc-NEtCONHTrt-OH)

Etapa 1: A una mezcla de acrilamida (10,7 g, 150 mmol) en tolueno (800 ml) se le añadieron trifenilmetanol (58,6 g, 225 mmol) y *p*-TsOH (7,8 g, 45,0 mmol) a TA. La reacción se agitó y se calentó d.n. a 110 °C con un aparato de Dean-Stark. La solución resultante se enfrió a TA y se inactivó con $NaHCO_3$ ac. sat. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 1000 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-35 % en PE para obtener *N*-tritilacrilamida. EM IEN calculada para $C_{22}H_{20}NO$ $[M + H]^+$ 314,15, encontrada 314,20. RMN de ^1H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,37-7,15 (m, 15H), 6,26-6,12 (m, 2H), 5,62-5,60 (m, 1H).

Etapa 2: Se añadió TEA (5,6 ml, 40,2 mmol) a TA a una suspensión de clorhidrato de L-alaninato de bencilo (8,7 g, 40,2 mmol) en tolueno (150 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 10 min. Después, se añadió *N*-tritilacrilamida (8,4 g, 26,8 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó y se calentó d.n. a 100 °C. Los compuestos volátiles se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-65 % en PE para obtener (3-oxo-3-(tritilamino)propil)-L-alaninato de bencilo. EM IEN calculada para $C_{32}H_{33}N_2O_3$ $[M + H]^+$ 493,24, encontrada 493,20. RMN de ^1H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 9,03 (s, 1H), 7,42-7,22 (m, 15H), 7,22-7,17 (m, 5H), 5,13 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,44-3,30 (m, 1H), 3,05-2,91 (m, 1H), 2,82-2,69 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Etapa 3: Se añadieron DIPEA (6,8 ml, 39,0 mmol) y Fmoc-OSu (5,3 g, 15,6 mmol) a TA a una solución de (3-oxo-3-(tritilamino)propil)-L-alaninato de bencilo (6,4 g, 13,0 mmol) en DCM (60 ml). La mezcla de reacción se agitó d.n. a TA y después se concentró a presión

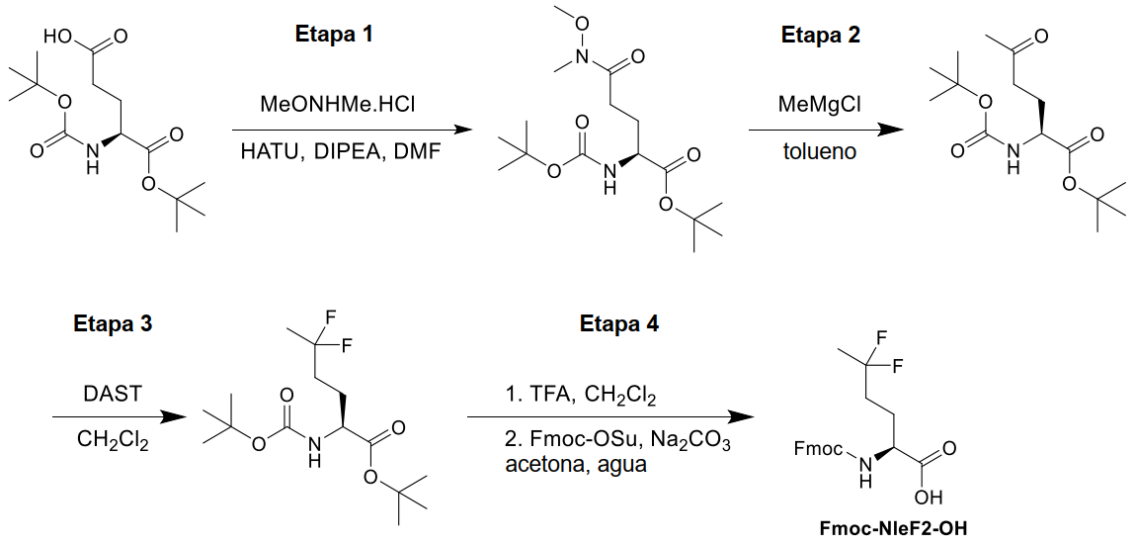
reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-45 % en PE para obtener *N*-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*N*-(3-oxo-3-(tritilamino)propil)-L-alaninato de bencilo. EM IEN calculada para $C_{47}H_{43}N_2O_5$ $[M + H]^+$ 715,31, encontrada 715,35. RMN de ^1H (300 MHz, acetonitrilo-d_3): δ 7,89-7,73 (m, 2H), 7,71-7,51 (m, 2H), 7,47-6,94 (m, 24H), 5,18-4,87 (m, 2H), 4,55-4,33 (m, 2H), 4,31-4,12 (m, 2H), 3,52-3,14 (m, 2H), 2,58-2,25 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 3H).

Etapa 4: Se disolvió *N*-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*N*-(3-oxo-3-(tritilamino)propil)-L-alaninato de bencilo (5,3 g, 7,4 mmol) en EtOAc (40 ml). El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). Se añadió Pd/C (2 g, 18,79 mmol, seco, 10 % en peso) al matraz. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (5 veces). La mezcla resultante se agitó durante 6 h a TA en una atmósfera de dihidrógeno. El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite®. La torta filtrada se lavó con EtOAc (2 × 80 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla de diastereómeros se separó mediante CFS: (columna: CHIRAL ART® Celulosa-SB (250 × 30 mm, 5 μm); fase móvil: [0,1 % de NH_3 2 M-MeOH] en MeOH; % de B: 35-35 %, 10 min).

Las fracciones a 6,23 min se combinaron y se concentraron al vacío para obtener *N*-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*N*-(3-oxo-3-(tritilamino)propil)-L-alanina. EM IEN calculada para $C_{40}H_{37}N_2O_5$ $[M + H]^+$ 625,26, encontrada 625,20. RMN de ^1H (300 MHz, metanol-d_4) δ 7,75 (s, 2H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,42-7,12 (m, 19H), 4,51-4,12 (m, 4H), 3,59-3,34 (m, 2H), 2,70-2,31 (m, 2H), 1,38-1,23 (m, 3H).

Las fracciones a 7,62 min se combinaron y se concentraron al vacío para obtener *N*-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*N*-(3-oxo-3-(tritilamino)propil)-D-alanina. EM IEN calculada para $C_{40}H_{37}N_2O_5$ $[M + H]^+$ 625,26, encontrada 625,15. RMN de ^1H (300 MHz, metanol-d_4) δ 7,75 (s, 2H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,42-7,14 (m, 19H), 4,51-4,13 (m, 4H), 3,63-3,34 (m, 2H), 2,71-2,32 (m, 2H), 1,29 (s, 3H).

Esquema de síntesis 29



Ácido *(S)*-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-5,5-difluorohexanoico (Fmoc-NleF2-OH)

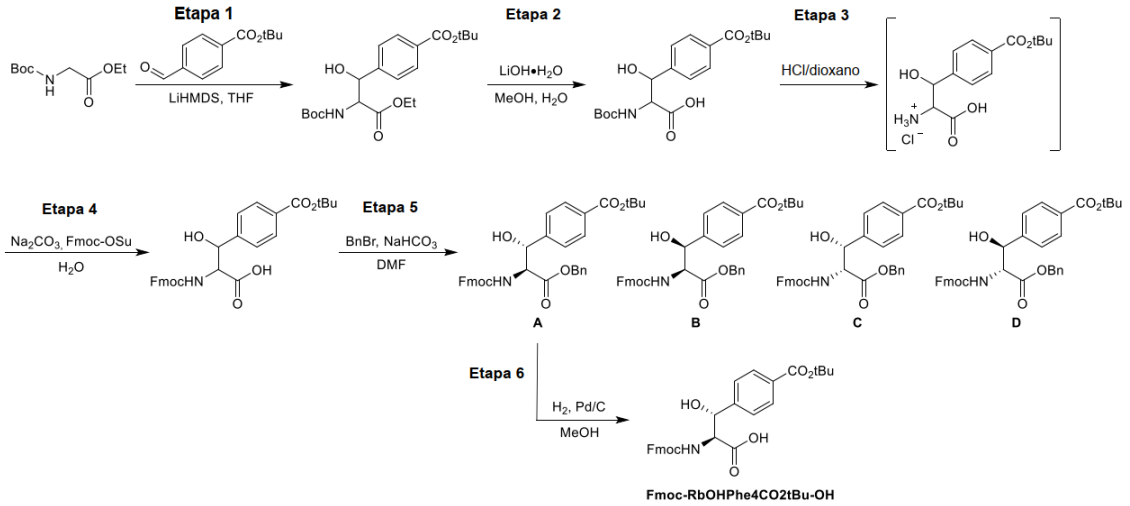
Etapa 1: Se añadieron clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (2,32 g, 23,7 mmol), HATU (9,02 g, 23,7 mmol) y DIPEA (10,4 ml, 59,3 mmol) a una solución de ácido *(S)*-5-(*terc*-butoxi)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-oxopentanoico (6,00 g, 19,8 mmol) en DMF anh. (25 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 90 min. La mezcla se repartió entre EtOAc (400 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 × 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-50 % en hexano para proporcionar N^2-(*terc*-butoxicarbonil)-N^5-metoxi-N^5-metil-L-glutaminato de *terc*-butilo. EM IEN calculada para $C_{16}H_{30}N_2O_6$ $[M + H]^+$ 347,22, encontrada 347,2.

Etapa 2: Una solución de cloruro de metilmagnesio (3,0 M en THF, 33,7 ml, 100 mmol) se añadió gota a gota a una solución de N^2-(*terc*-butoxicarbonil)-N^5-metoxi-N^5-metil-L-glutaminato de *terc*-butilo (7,0 g, 20 mmol) en THF anh. (30 ml) y tolueno (20,0 ml) a -78 °C. La solución resultante se agitó a –78 °C durante 4 h y después se dejó calentar hasta 0 °C durante 5 min. La mezcla de reacción después se inactivó mediante la adición gota a gota de una solución ac. sat. de NH_4Cl (40 ml). La mezcla se repartió entre EtOAc (200 ml) y una solución ac. sat. de NH_4Cl (200 ml). La fase orgánica se lavó con NH_4Cl ac. sat. (200 ml), agua (2 × 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró. El residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-50 % en hexano para proporcionar *(S)*-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-oxohexanoato de *terc*-butilo. EM IEN calculada para $C_{15}H_{27}NO_5$ $[M + H]^+$ 302,20, encontrada 302,2.

Etapa 3: Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (6,54 ml, 49,5 mmol) a una solución de *(S)*-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-oxohexanoato de *terc*-butilo (5,33 g, 17,7 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó de 0 °C a TA durante una noche. La solución se vertió gota a gota en una mezcla de solución ac. sat. de $NaHCO_3$ (300 ml) y DCM (200 ml). La mezcla se agitó a TA durante 30 min, después se extrajo con DCM (2 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-50 % en hexano para proporcionar *(S)*-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5,5-difluorohexanoato de *terc*-butilo. EM IEN calculada para $C_{15}H_{27}F_2NO_4$ $[M + H]^+$ 324,20, encontrada 324,2.

Etapa 4: Se añadió TFA (6 ml, 80 mmol) a una solución de *(S)*-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5,5-difluorohexanoato de *terc*-butilo (1,27 g, 3,93 mmol) en DCM (20 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 3 h. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla 1:1 (v/v) de acetonitrilo y agua (20 ml). La solución de residuo se liofilizó. Los sólidos resultantes se disolvieron en acetona (10 ml) y agua (10 ml). Se añadieron carbonato de sodio (0,83 g, 7,9 mmol) y Fmoc-OSu (1,33 g, 3,93 mmol) a la solución resultante. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Los compuestos volátiles se evaporaron parcialmente a presión reducida. La fase acuosa se acidificó a pH ~3 mediante adición de solución ac. de HCl 1 N. La mezcla se extrajo con DCM (3 × 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM para proporcionar ácido *(S)*-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-5,5-difluorohexanoico. EM IEN calculada para $C_{21}H_{21}F_2NO_4$ $[M + H]^+$ 390,15, encontrada 390,3. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,61 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,72 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,31-4,30 (m, 2H), 4,25-4,22 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 1,98-1,84 (m, 4H), 1,61 (t, J = 20 Hz, 3H). RMN de ^{19}F (376 MHz, DMSO-d_6): δ -88,6.

Esquema de síntesis 30



Ácido (2*S*,3*R*)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(terc-butoxicarbonil)fenil)-3-hidroxipropanoico (Fmoc-RbOHPhe4CO2*t*Bu-OH)

Etapa 1: Se realizaron dos lotes en paralelo. Se añadieron (*terc*-butoxicarbonil)glicinato de etilo (37,0 g, 182 mmol) y THF anh. (1,2 l) a un matraz de tres bocas. El matraz se purgó con N_2 tres veces y la solución se enfrió a –60 °C. Se añadió solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (2 M en THF, 191 ml) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de -60 °C. La reacción se agitó a -65 °C durante 1 h. Después se añadió 4-formilbenzoato de *terc*-butilo (30,0 g, 146 mmol) mientras la mezcla se mantenía por debajo de -60 °C. Después, la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 4 h. Los dos lotes se combinaron y se añadieron en solución ac. sat. de NH_4Cl (1,0 l) y después se extrajeron mediante EtOAc (3 × 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en PE (50:1-0:1; v/v) para proporcionar 4-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-etoxi-1-hidroxi-3-oxopropil)benzoato de *terc*-butilo en forma de una mezcla de cuatro isómeros. EM IEN calculada para $C_{21}H_{31}NO_7$ $[M – tBu – Boc + 2H]^+$ 254, encontrada 254. RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,35-4,90 (m, 1H), 4,50-4,36 (m, 1H), 4,29-4,00 (m, 3H), 1,62-1,55 (m, 9H), 1,32 (m, 9H), 1,28-1,13 (m, 3H).

Etapa 2: Se añadió $LiOH·H_2O$ (12,5 g, 298 mmol) a una solución de 4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-etoxi-1-hidroxi-3-oxopropil)benzoato de *terc*-butilo (61,0 g, 149 mmol) en agua DI (120 ml) y MeOH (400 ml), y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Después, la mezcla se concentró a presión reducida para retirar MeOH y el pH se ajustó a 4–5. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 300 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anh., después se concentraron a presión reducida para obtener ácido 2-((*terc*-

butoxicarbonil)amino)-3-(4-(terc-butoxicarbonil)fenil)-3-hidroxipropanoico en forma de una mezcla de cuatro isómeros. EM IEN calculada para $C_{19}H_{27}NO_7$ [M – Boc + H]$^+$ 282, encontrada 282. RMN de ^{1}H (400 MHz, C*D*Cl$_3$) δ 7,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,54-7,39 (m, 2H), 5,44-4,95 (m, 1H), 4,46-4,33 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,32 (m, 9H).

Etapa 3: (Se realizaron tres reacciones en paralelo, después se combinaron para el tratamiento y la purificación en la Etapa 4). Se disolvió ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)-3-hidroxipropanoico (18,2 g, 44,6 mmol) en HCl/dioxano (1 M, 119 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 15 h. Tras finalizar, la mezcla resultante se usó directamente en la siguiente etapa.

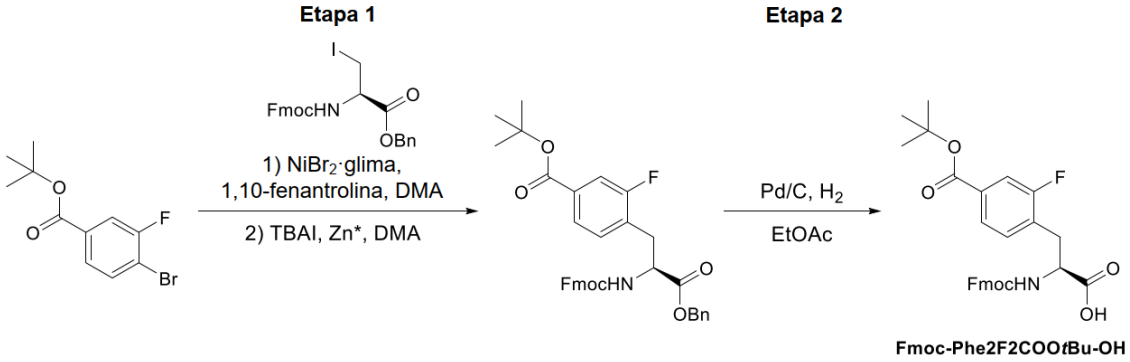
Etapa 4: Después se añadió $NaHCO_3$ (14,9 g, 6,93 ml, 178 mmol) a la mezcla para ajustar el pH a 8 a 0 °C y la fase acuosa se separó (solución 1). Después se añadió una solución de Fmoc-OSu (21,0 g, 62,4 mmol) en dioxano (80 ml) a la solución 1 y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. Después, los tres lotes se combinaron y se concentraron a presión reducida para retirar dioxano. El pH de la solución acuosa se ajustó a 3–4 usando HCl ac. 1 M. Después, la solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (DCM:MeOH = 80:1 a 5:1; v/v) para proporcionar ácido 2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi) carbonil)amino)-3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)-3-hidroxipropanoico en forma de una mezcla de cuatro isómeros. EM IEN calculada para $C_{29}H_{29}NO_7$ [M + Na]$^+$ 526, encontrada 526. RMN de ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,88 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,52 (t, *J* = 10,4 Hz, 4H), 7,42-7,17 (m, 4H), 5,43-4,55 (m, 1H), 5,00-4,46 (m, 1H), 4,37-4,22 (m, 1H), 4,18-3,92 (m, 3H), 1,51 (m, 9H).

Etapa 5: Se añadieron $NaHCO_3$ (14,0 g, 167 mmol, 6,49 ml) y BnBr (28,5 g, 19,8 ml, 167 mmol) a una solución de ácido 2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)-3-hidroxipropanoico (28,0 g, 55,6 mmol) en DMF (210 ml). La mezcla resultante se agitó d.n. a TA. Se añadió agua (200 ml) para interrumpir la reacción y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en PE (80:1-10:1; v/v) para obtener 4-(2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(benciloxi)-1-hidroxi-3-oxopropil)benzoato de *terc*-butilo en forma de una mezcla de cuatro isómeros. $C_{36}H_{35}NO_7$ [M + Na]$^+$ 616, encontrada 616. La mezcla de isómeros después se separó mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 × 50 mm, 10 μm); fase móvil: [NH_4OH al 0,1 % en EtOH];

[NH_4OH al 0,1 % en EtOH]%: 60–60 %, 11 min), después SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 × 50 mm, 10 μm); fase móvil: [NH_4OH al 0,1 % en EtOH]; [NH_4OH al 0,1 % en EtOH]%: 50–50 %, 6,5 min) y después SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 × 50 mm, 10 μm); fase móvil: [NH_4OH al 0,1 % en EtOH]; [NH_4OH al 0,1 % en EtOH]%: 60–60 %, 10 min) para proporcionar los compuestos **A**, **B**, **C** y **D**.

Etapa 6: Se añadió Pd/C (529 mg, 2,25 mmol, 45 % en peso) a una solución agitada de Compuesto **D** (6,00 g, 10,1 mmol) en MeOH (500 ml). La mezcla resultante se purgó con dihidrógeno y se agitó en atmósfera de dihidrógeno d.n. a TA. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Luna C18, 80 × 40 mm, 3 μm; fase móvil: [agua(HCl) y MeCN]; % de MeCN: 45–75 %, 7 min) para proporcionar ácido (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)-3-hidroxipropanoico. $C_{29}H_{29}NO_7$ [M – tBu + 2H]$^+$ 448, encontrada 448. RMN de ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 2H) 7,57–7,47 (m, 4H), 7,55–7,22 (m, 4H), 5,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 9,8, 6,0 Hz, 1H), 4,16–3,97 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

Esquema de síntesis 31



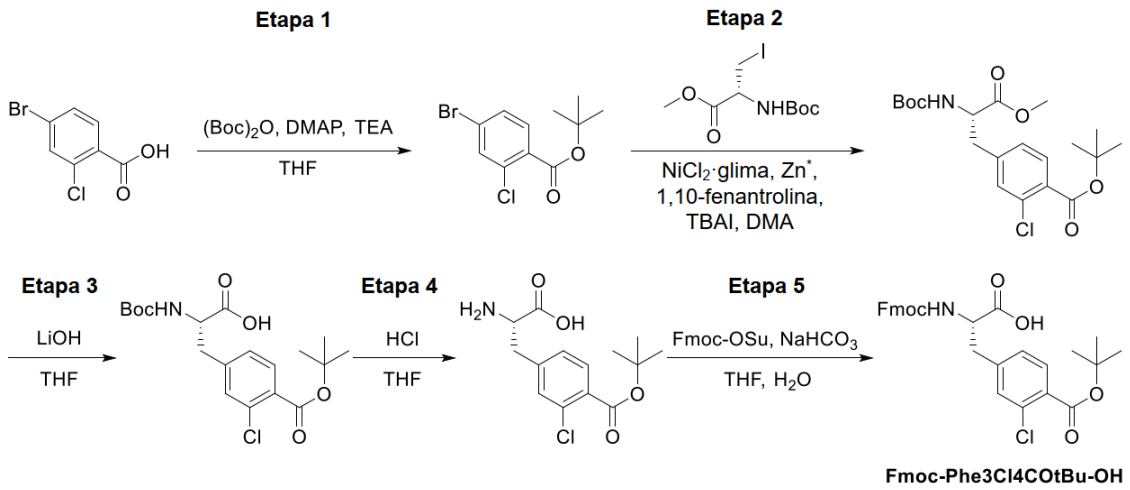
Ácido *(S)*-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-fluorofenil)propanoico (Fmoc-Phe2F4COO*t*Bu-OH)

Etapa 1: Una mezcla de $NiCl_2$-glima (0,182 g, 0,827 mmol) y 1,10-fenantrolina (0,149 g,

0,827 mmol) en DMA anh. (15 ml) se calentó a 50 °C durante 1 h. Después se añadió una mezcla de 4-bromo-3-fluorobenzoato de *terc*-butilo (1,365 g, 4,96 mmol), (*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-yodopropanoato de bencilo (2,18 g, 4,13 mmol) y TBAI (1,527 g, 4,13 mmol) en DMA anh. (20 ml) a TA. Se añadió cinc activado (0,541 g, 8,27 mmol) a la solución y la suspensión resultante se agitó a 40 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua DI (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: ultrarrápida C18 (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), Fase móvil B: MeCN; (Gradiente: 5 % de B mantenido 5 min, hasta 52 % de B en 33 min, 56 % de B mantenido 5,2 min; hasta 95 % de B en 2 min, 95 % de B mantenido 10 min); Caudal: 90 ml/min; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían producto se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar *(S)*-4-(2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi) carbonil)amino)-3-(benciloxi)-3-oxopropil)-3-fluorobenzoato de *terc*-butilo. EM IEN calculada para $C_{36}H_{35}FNO_6$ $[M + H]^+$ 596,24, encontrada 596,20. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03-8,01 (m, 1H), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,68-7,48 (m, 4H), 7,45-7,31 (m, 3H), 7,31-7,23 (m, 7H), 5,13 (s, 2H), 4,55-4,35 (m, 1H), 4,26-4,24 (m, 2H), 4,14-4,11 (m, 1H), 3,27-3,24 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 1H), 1,53 (s, 9H). RMN de ^{19}F (282 MHz, DMSO-d_6): δ -117,39.

Etapa 2: Se añadió Pd/C (0,372 g, 3,5 mmol, 10 % en peso) a una solución agitada de *(S)*-4-(2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(benciloxi)-3-oxopropil)-3-fluorobenzoato de *terc*-butilo (3,2 g, 5,4 mmol) en EtOAc (60 ml). La mezcla resultante se purgó con dihidrógeno y se agitó en atmósfera de dihidrógeno a TA durante 1 h. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: C18 (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,05%), Fase móvil B: MeCN; (Gradiente: 5 % de B mantenido 5 min, hasta 75% de B en 30 min, 80% de B mantenido 7 min; hasta 95 % de B en 2 min, 95 % de B mantenido 10 min); Caudal: 100 ml/min; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían producto se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido *(S)*-2-((((9*H*-fluoren-9-il) metoxi) carbonil)amino)-3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-fluorofenil)propanoico. EM IEN calculada para $C_{29}H_{29}FNO_6$ $[M + NH_3 + H]^+$ 523,19, encontrada 523,15. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12,91 (s, 1H), 7,88-7,80 (m, 3H), 7,69-7,52 (m, 4H), 7,52-7,35 (m, 3H), 7,35-7,22 (m, 2H), 4,33-4,07 (m, 4H), 3,37-3,20 (m, 1H), 2,95-2,91 (m, 1H), 1,51 (s, 9H). RMN de ^{19}F (282 MHz, DMSO-d_6): δ -117,38.

Esquema de síntesis 32



Ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-3-clorofenil)propanoico (Fmoc-Phe3Cl4COO*t*Bu-OH)

Etapa 1: Se añadieron DMAP (3,9 g, 31,9 mmol), TEA (22,2 ml, 159 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (27,8 g, 127 mmol) a una solución de ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (25,0 g, 106 mmol) en THF (250 ml) en atmósfera de Ar a TA. La solución se agitó d.n. a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-60 % en PE para obtener 4-bromo-2-clorobenzoato de *terc*-butilo. RMN de ^{1}H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,63-7,60 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 1,60 (s, 9H).

Etapa 2: Una mezcla de complejo de tilenglicol dimetil éter y cloruro de níquel (II) (1,8 g, 8,2 mmol) y 1,10-fenantrolina (7,4 g, 41,2 mmol) en DMA anh, (120 ml) se calentó a 50 °C durante 30 min. Se añadió una solución de 4-bromo-2-clorobenzoato de *terc*-butilo (12,0 g, 41,2 mmol), (*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil) amino)-3-yodopropanoato de metilo (14,9 g, 45,3 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (15,2 g, 41,2 mmol) en DMA anh. (120 ml) a TA a la mezcla. Posteriormente se añadió cinc activado (5,4 g, 82 mmol). La mezcla se agitó durante 24 h a 30 °C. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100% en PE, seguido de purificación mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (330 g); Fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 5 mM), Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente: 0-75%; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el

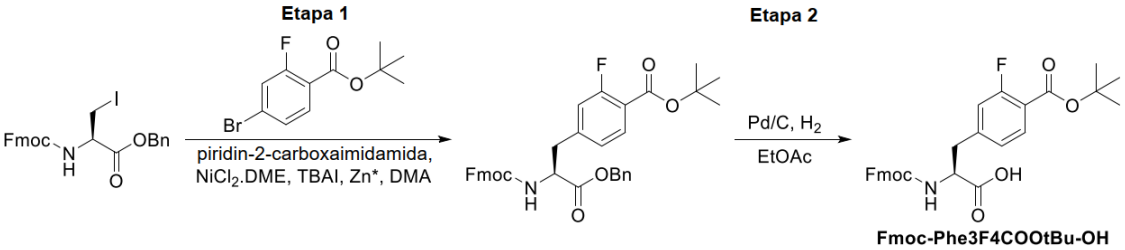
producto se concentraron a presión reducida para obtener (*S*)-4-(2-((*terc*-butoxicarbonil) amino)-3-metoxi-3-oxopropil)-2-clorobenzoato de *terc*-butilo. EM IEN calculada para $C_{20}H_{28}ClNO_6Na$ $[M + Na]^+$ 436,16, encontrada 436,15. RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,69-7,67 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 4,59-4,57 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,17-3,13 (m, 1H), 3,04-2,98 (m, 1H), 1,60 (s, 9H), 1,43 (s, 9H).

Etapa 3: Una solución ac. 1 N de LiOH (39 ml, 39 mmol) se añadió a una solución de (*S*)-4-(2-((*terc*-butoxicarbonil) amino)-3-metoxi-3-oxopropil)-2-clorobenzoato de *terc*-butilo (8,00 g, 19,3 mmol) en THF (80 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener ácido (*S*)-3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-3-clorofenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico, que se usó en la Etapa 4 sin purificación. EM IEN calculada para $C_{19}H_{26}ClNO_6Na$ $[M + Na]^+$ 422,14, encontrada 422,10.

Etapa 4: Una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 M, 80 ml, 320 mmol) se añadió a una solución de ácido (*S*)-3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-3-clorofenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil) amino)propanoico (8,0 g, 20,0 mmol) en THF anh. (80 ml) en atmósfera de Ar a TA. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener ácido (*S*)-2-amino-3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-3-clorofenil) propanoico, que se usó en la Etapa 5 sin purificación. EM IEN calculada para $C_{14}H_{19}ClNO_4$ $[M + H]^+$ 300,09, encontrada 300,15.

Etapa 5: Se añadieron bicarbonato de sodio (7,0 g, 83 mmol) y *N*-(9-fluorenilmetoxicarboniloxi) succinimida (5,06 g, 15,0 mmol) a una solución de ácido (*S*)-2-amino-3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-3-clorofenil)propanoico (5,0 g, 16,7 mmol) en THF (50 ml) y agua (50 ml) en atmósfera de Ar a TA. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. El pH se ajustó a ~4 con una HCl 1 N ac. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente: 2-60%; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para obtener ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-3-clorofenil)propanoico. EM IEN calculada para $C_{29}H_{27}ClNO_6$ $[M–H]^+$ 520,16, encontrada 520,25. RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,78-7,76 (m, 2H), 7,63-7,49 (m, 3H), 7,38-7,35 (m, 3H), 7,30-7,20 (m, 3H), 4,47-4,43 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 4,23-4,10 (m, 2H), 3,28-3,23 (m, 1H), 2,98-2,92 (m, 1H), 1,55 (s, 9H).

Esquema de síntesis 33



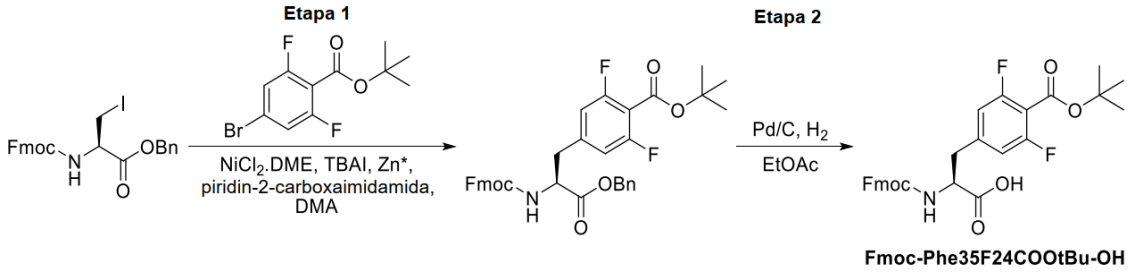
Ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-3-fluorofenil)propanoico (Fmoc-Phe3F4COO*t*Bu-OH)

Etapa 1: Una mezcla de complejo de etilenglicol dimetil éter y cloruro de níquel (II) (0,333 g, 1,517 mmol) y clorhidrato de piridin-2-carboximidamida (0,478 g, 3,03 mmol) en DMA anh. (80 ml) se agitó y se calentó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA. A esta solución, se le añadió una mezcla de (*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-yodopropanoato de bencilo (8,00 g, 15,2 mmol), 4-bromo-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo (8,35 g, 30,3 mmol) y TBAI (11,2 g, 30,3 mmol) en DMA anh. (80 ml). Posteriormente, se añadió cinc activado (1,98 g, 30,3 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a TA. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc en PE para obtener (*S*)-4-(2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(benciloxi)-3-oxopropil)-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo. EM IEN calculada para $C_{36}H_{34}FNO_6Na$ $[M + Na]^+$ 618,24, encontrada 618,25.

Etapa 2: Se disolvió (*S*)-4-(2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(benciloxi)-3-oxopropil)-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo (4,00 g, 6,72 mmol) en EtOAc (50 ml). El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). Se añadió Pd/C (0,143 g, 1,34 mmol, seco, 10 % en peso) al matraz. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (5 veces). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a TA en una atmósfera de dihidrógeno. El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite®. La torta filtrada se lavó con EtOAc (3 × 100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (330 g); Fase móvil A: agua, Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente: 0-50%; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para

obtener ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil) amino)-3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-3-fluorofenil)propanoico. EM IEN calculada para $C_{29}H_{28}FNO_6Na$ [M + Na]$^+$ 528,19, encontrada 528,15. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12,85 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,67-7,58 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,32-7,18 (m, 4H), 4,28-4,13 (m, 4H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,96-2,88 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).

Esquema de síntesis 34



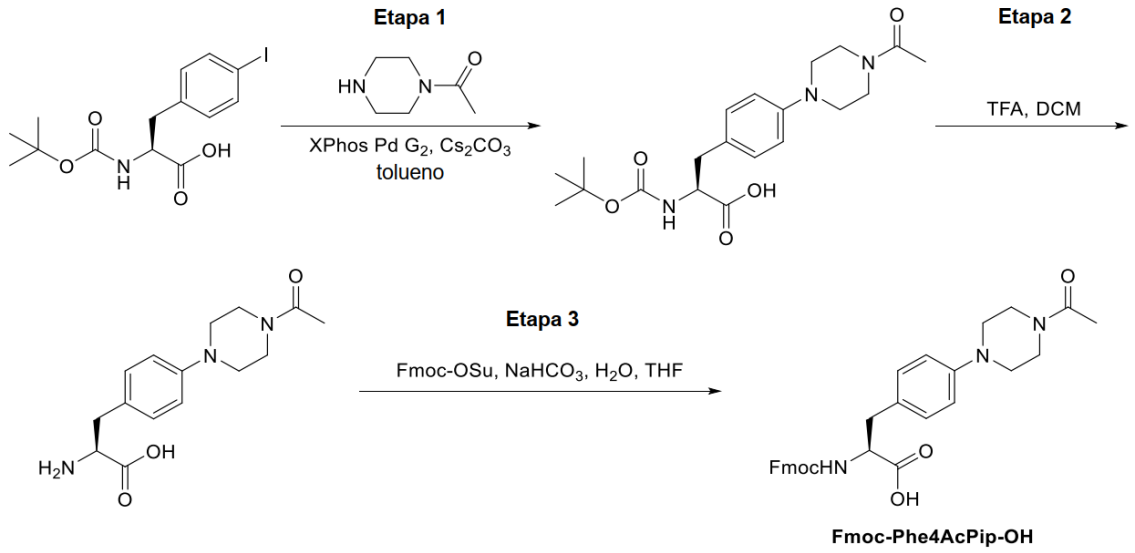
Ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-3,5-difluorofenil)propanoico (Fmoc-Phe35F24COO*t*Bu-OH)

Etapa 1: Una solución de complejo de etilenglicol dimetil éter y cloruro de níquel (II) (0,33 g, 1,52 mmol) y clorhidrato de piridin-2-carboximidamida (0,48 g, 3,03 mmol) en DMA anh. (80 ml) se agitó y se calentó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA y se añadió una solución de (*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-yodopropanoato de bencilo (8,00 g, 15,2 mmol), 4-bromo-2,6-difluorobenzoato de *terc*-butilo (8,89 g, 30,3 mmol) y TBAI (11,2 g, 30,3 mmol) en DMA anh. (80 ml). Después, se añadió cinc activado (1,98 g, 30,3 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó durante 2 h a TA. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc en PE para obtener (*S*)-4-(2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(benciloxi)-3-oxopropil)-2,6-difluorobenzoato de *terc*-butilo. EM IEN calculada para $C_{36}H_{33}F_2NO_6Na$ [M + Na]$^+$ 636,23, encontrada 636,20.

Etapa 2: Se disolvió (*S*)-4-(2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(benciloxi)-3-oxopropil)-2,6-difluorobenzoato de *terc*-butilo (4,00 g, 6,52 mmol) en EtOAc (40 ml). El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). Se añadió Pd/C (0,277 g, 2,61 mmol, seco, 10 % en peso) al matraz. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (5 veces). La mezcla resultante

se agitó durante 4 h a TA en una atmósfera de dihidrógeno. El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite®. La torta filtrada se lavó con EtOAc (3 × 80 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (330 g); Fase móvil A: agua, Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente: 60-60%; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para obtener ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil) amino)-3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-3,5-difluorofenil)propanoico. EM IEN calculada para $C_{29}H_{27}F_2NO_6Na$ $[M + Na]^+$ 546,18, encontrada 546,05. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12,87 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,30-4,17 (m, 4H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).

Esquema de síntesis 35



Ácido *(S)*-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)propanoico (Fmoc-Phe4AcPip-OH)

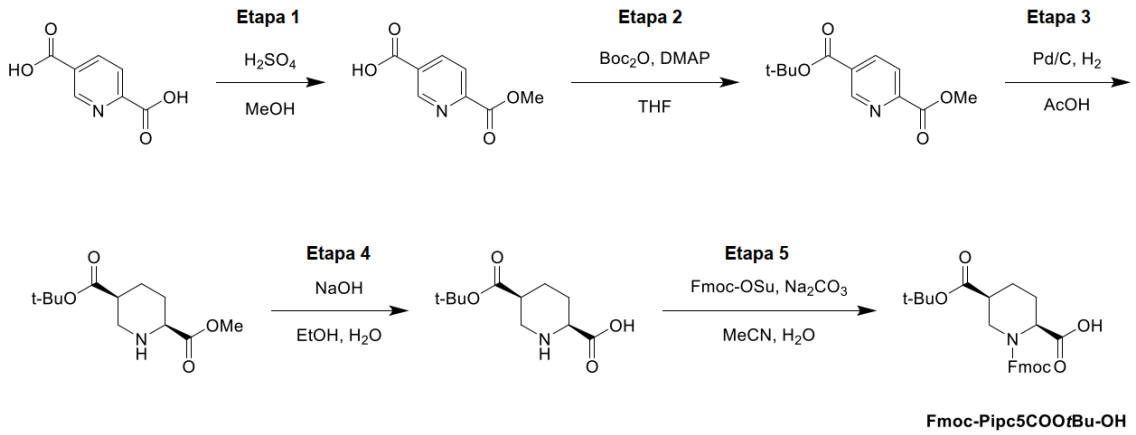
Etapa 1: Se añadió XPhos Pd G_2 (2,06 g, 2,6 mmol) a TA en atmósfera de N_2 a una solución agitada de ácido *(S)*-3-(4-bromofenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino) propanoico (6,00 g, 17,4 mmol) en tolueno (180 ml). La solución resultante se agitó a 100 °C durante 10 min. Se añadieron 1-(piperazin-1-il)etan-1-ona (2,24 g, 17,4 mmol) y Cs_2CO_3 (5,04 g, 26,1 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 110 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a TA y

se interrumpió con agua DI (500 ml), se extrajo con EtOAc (2 × 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-60 % en PE para proporcionar ácido *(S)*-3-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico. EM IEN calculada para $C_{20}H_{30}N_3O_5[M + H]^+$ 392,21, encontrada 392,25. RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,12 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,16-4,13 (m, 1H), 3,72-3,65 (m, 4H), 3,14-3,04 (m, 4H), 2,93-2,81 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,38-1,29 (m, 9H).

Etapa 2: Se añadió TFA (30 ml) a TA a una solución agitada de ácido *(S)*-3-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (10,0 g, 25,5 mmol) en DCM (30 ml). La solución se agitó a TA durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM IEN calculada para $C_{15}H_{22}N_3O_3[M + H]^+$ 292,16, encontrada 292,20.

Etapa 3: Se añadieron Fmoc-OSu (6,34 g, 18,8 mmol) y $NaHCO_3$ (8,77 g, 104 mmol) a una solución agitada de ácido *(S)*-3-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)-2-(carboxiamino)propanoico (7,00 g, 20,9 mmol) en una mezcla 1:1 (v/v) de THF y agua DI (50 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. El pH se ajustó a 5 con solución de HCl 1 N al cuadrado y se extrajo con EtOAc (2 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 100 ml) se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), Fase móvil B: MeCN; (Gradiente: 5 % de B mantenido 5 min, hasta 55% de B en 15 min, 55% de B mantenido 5 min; hasta 95 % de B en 20 min, 95 % de B mantenido 5 min); Caudal: 90 ml/min; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido *(S)*-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)propanoico. EM IEN calculada para $C_{30}H_{32}N_3O_5$ $[M + H]^+$ 514,23, encontrada 514,30. RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,78-7,76 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 4H), 7,08-6,98 (m, 2H), 4,47-4,43 (m, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,14-4,02 (m, 2H), 3,68-3,63 (m, 4H), 3,23-3,08 (m, 5H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,11 (s, 3H).

Esquema de síntesis 36



Ácido (2*S*,5*S*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-5-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (Fmoc-Pipc5COOtBu-OH)

Etapa 1: Se añadió H_2SO_4 (37,6 g, 365 mmol) a una solución agitada de ácido piridin-2,5-dicarboxílico (100 g, 598 mmol) en MeOH (700 ml) a TA. La solución se calentó a 60 °C durante 7 h. La mezcla de reacción en bruto se vertió en agua (1 l) a 15 °C. El precipitado resultante se recogió mediante filtración. Después, los sólidos filtrados se lavaron con MeOH para proporcionar ácido 6-(metoxicarbonil)nicotínico. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,16 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 8,42-8,47 (m, 1H), 8,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

Etapa 2: Se disolvió ácido 6-(metoxicarbonil)nicotínico (40,0 g, 220 mmol) en MeOH (280 ml) a TA. Se añadieron DMAP (13,4 g, 110 mmol) y Boc_2O (120 g, 126 ml, 552 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. El disolvente se disolvió a presión reducida y los sólidos se repartieron entre salmuera (300 ml) y EtOAc (300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre anh Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en PE (20:1–5:1; v/v) para proporcionar 2-metil piridin-2,5-dicarboxilato de 5-(*terc*-butilo). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,24 (dd, J = 1,6 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,62 (s, 9H).

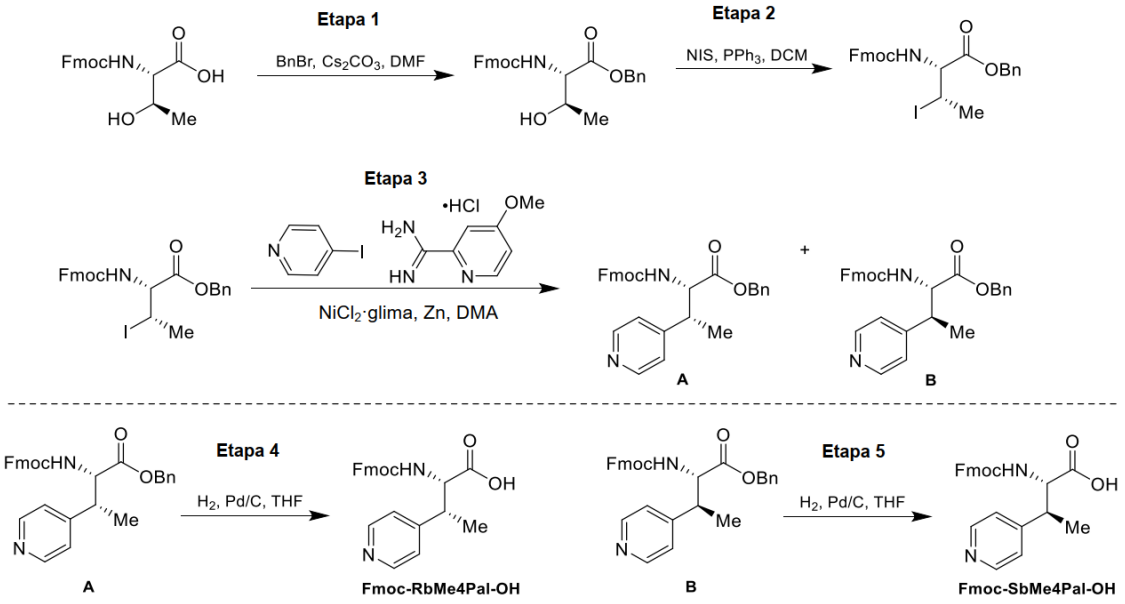
Etapa 3: Se añadió 2-metil piridin-2,5-dicarboxilato de 5-(*terc*-butilo) (30.0 g, 126 mmol) a una suspensión de Pd/C (3,00 g, 17 mmol, 10 % en peso) en AcOH (600 ml) a TA. La mezcla de reacción se purgó con dihidrógeno (tres veces) y después se calentó a 50 °C, con agitación durante 12 h en atmósfera de H_2 (344,74 kPa (50 Psi)). Los sólidos se filtraron a través de un lecho de Celite®, se aclararon con AcOH. El filtrado se concentró a presión reducida. Los sólidos se repartieron entre EtOAc (300 ml) y salmuera (300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para obtener 2-metil (2*S*,5*S*)-

piperidin-2,5-dicarboxilato de 5-(*terc*-butilo). RMN de ^{1}H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 3,71 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,13-3,12 (m, 1H), 2,88 (dd, *J* = 3,6, 12,8 Hz, 1H), 2,36 (m, 3H), 2,03-1,99 (m, 3H), 1,85-1,80 (m, 5H), 1,43 (s, 9H).

Etapa 4: Una solución de NaOH (4.93 g, 123 mmol) en H_2O (100 ml) se añadió a una solución agitada de 2-metil (2*S*,5*S*)-piperidin-2,5-dicarboxilato de 5-(*terc*-butilo) (20,0 g, 82,2 mmol) en EtOH (120 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Los compuestos volátiles orgánicos se retiraron a presión reducida para obtener ácido (2*S*,5*S*)-5-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14,08 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H).

Etapa 5: Se añadieron Fmoc-OSu (26,4 g, 78,5 mmol) y Na_2CO_3 (99,8 g, 94,2 mmol) a una solución agitada de ácido (2*S*,5*S*)-5-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (18,0 g, 78,5 mmol) en agua DI (50 ml) y MeCN (75 ml) a TA. La solución se agitó a TA durante 12 h. Los compuestos volátiles orgánicos se retiraron a presión reducida y los sólidos se repartieron entre EtOAc (150 ml) y salmuera (150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex™ Luna™ C18 (250 × 70 mm,15 µm, (Phenomenex™, Torrance, CA)); fase móvil: [agua(HCl)-MeCN]; % de B: 50-80%, 20 min). El compuesto se purificó mediante CFS (columna: Daicel ChiralPak® IG (250 × 50 mm, 10 µm, Daicel Chiral Technologies, West Chester, PA); fase móvil: [0,1 % de NH_4OH en agua–EtOH]; % de B: 45-45 %, 6 min) para proporcionar ácido (2*S*,5*S*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-5-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,88-7,86 (m, 2H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 4H), 4,59 (s, 1H), 4,37-4,23 (m, 3H), 4,11-3,94 (dd, *J* = 12,4, 5,4 Hz, 1 H), 3,02-2,89 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 1H), 1,55-1,53 (m, 2H), 1,40 (m, 9H), 1,28-1,22 (m, 2H).

Esquema de síntesis 37



Ácido (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(piridin-4-il)butanoico (Fmoc-RbMe4Pal-OH) y ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(piridin-4-il)butanoico (Fmoc-SbMe4Pal-OH)

Etapa 1: Se añadió BnBr (501 g, 2,93 mol) a TA gota a gota a una solución de (((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-treonina (500 g, 1,46 mol) en DMF (3,00 l). Se añadió Cs_2CO_3 (954 g, 2,93 mol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua DI (20 l) a TA y el sólido precipitó. Los sólidos se recuperaron mediante filtración y la torta de filtración se aclaró con agua DI (2 × 1 l). La torta filtrada se secó al vacío. El producto en bruto se trituró con MTBE (10 l) a TA durante 2 h. Los sólidos se recuperaron mediante filtración y la torta filtrada se secó a presión reducida. El producto en bruto se trituró con PE (10 l) a TA durante 6 h. Los sólidos se recuperaron mediante filtración y la torta filtrada se secó a presión reducida para proporcionar (((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-treoninato de bencilo. RMN de ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 10H), 5,19 (s, 2H), 4,42-4,19 (m, 5H), 1,18 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 2: Se añadió NIS (547 g, 2,43 mol) a 0 °C a una solución de (((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-treoninato de bencilo (350 g, 811 mmol) en DCM (3,5 l). Se añadió PPh_3 (638 g, 2,43 mol) a la solución agitada. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/DCM/EtOAc = 10:10:1; v/v/v) para proporcionar (2*R*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-yodobutanoato de bencilo. RMN de ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,40-7,27 (m, 10H),

5,20 (c, *J* = 9,6 Hz, 2H), 4,53-4,50 (m, 2H), 4,42-4,37 (m, 2H), 4,24-4,21 (m, 1H), 1,84-1,79 (m, 3H).

Etapa 3: Solución A: Una solución de $NiCl_2$•glima (4,06 g, 18,5 mmol) y clorhidrato de 4-metoxipicolinimidamida (3,47 g, 18,5 mmol) en DMA anh. (500 ml) se agitó a TA durante 30 min en atmósfera de N_2. Solución B: Una solución de (2*R*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-yodobutanoato de bencilo (100 g, 185 mmol) y 4-yodopiridina (37,9 g, 185 mmol) en DMA anh. (250 ml) se agitó a TA durante 30 min en atmósfera de N_2. Se añadió solución B lentamente a la solución A a TA en atmósfera de N_2. Se añadió cinc activado (60,4 g, 924 mmol) en porciones a la solución. La suspensión se agitó a TA d.n. en atmósfera de N_2. Los sólidos se retiraron mediante filtración y la torta filtrada se lavó con EtOAc (3 × 800 ml). El filtrado se vertió en agua DI (2,0 l). La suspensión se extrajo con EtOAc (3 × 1,5 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 800 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex™ Luna™ C18 250 mm, 10 µm, (Phenomenex™, Torrance, CA); fase móvil: [agua (FA al 0,225 %)-MeCN]; % de MeCN: 40-70 %, 20 min) para proporcionar (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(piridin-4-il)butanoato de bencilo y (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(piridin-4-il)butanoato de bencilo en forma de una mezcla. Parte de la mezcla se separó mediante separación quiral por CFS (columna: Daicel ChiralPak® AD (250 × 50 mm, 10 µm, Daicel Chiral Technologies, West Chester, PA); fase móvil: [NH_4OH al 0,1 % en IPA]; % de IPA: 50-50 %, 6,2 min). Los dos productos separados se concentraron al vacío para proporcionar ambos diastereoisómeros.

(2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-Fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(piridin-4-il)butanoato de bencilo **A**: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,44 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,87-7,55 (m, 3H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 9H), 5,17 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 4,37 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,18-4,08 (m, 3H), 3,20-3,15 (m, 1H), 1,21-1,14 (m, 3H).

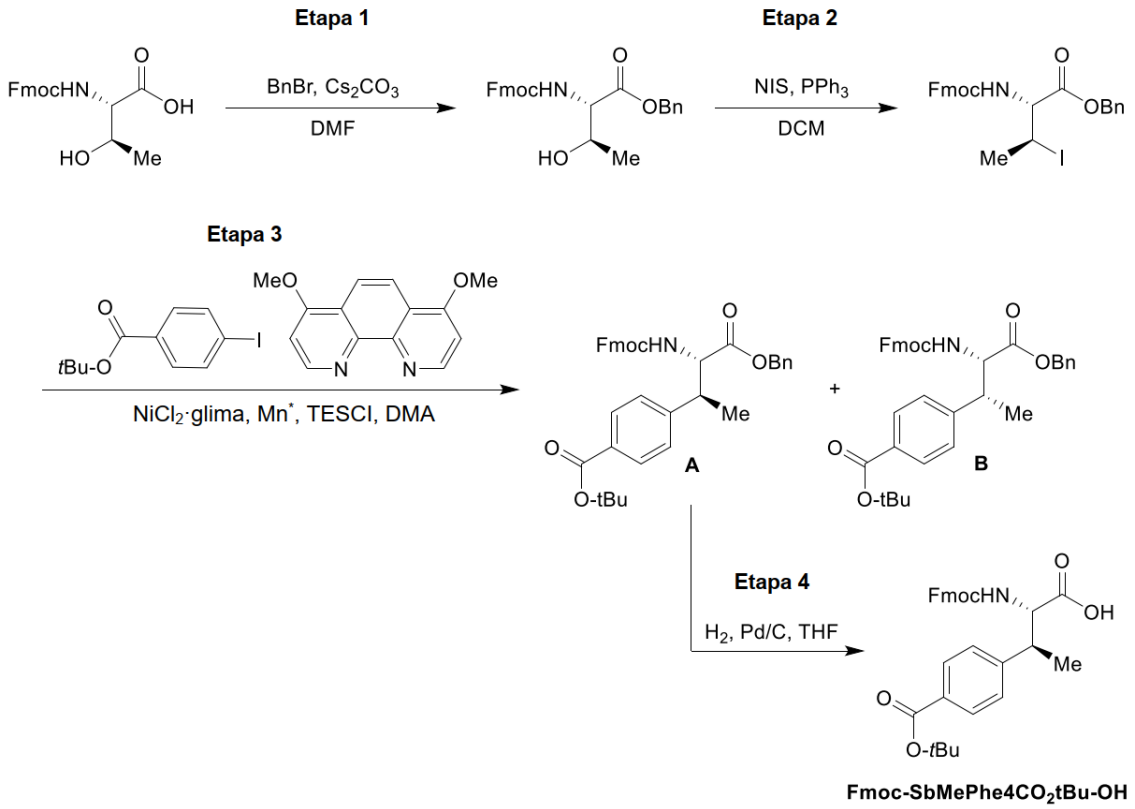
(2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-Fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(piridin-4-il)butanoato de bencilo **B**: RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,43 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 8,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 6H), 7,24-7,16 (m, 2H), 4,96 (dd, *J* = 35,6, 12,8 Hz, 2H), 4,41 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,26-4,16 (m, 3H), 3,28-3,23 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 4: Se añadió Pd/C (5,00 g, 10 % en peso) se añadió a una solución de (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(piridin-4-il)butanoato de bencilo **A** (52,0 g,

106 mmol) en THF (300 ml) en atmósfera de N_2. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (3 veces). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a TA en una atmósfera de dihidrógeno (103,42 kPa (15 psi)). El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). La mezcla resultante se filtró y la torta filtrada se lavó con THF (10 × 200 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se trituró con MTBE (100 ml) a TA durante 30 min. La suspensión se filtró y la torta filtrada se secó al vacío para proporcionar ácido (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(piridin-4-il)butanoico. EM IEN calculada para $C_{24}H_{22}N_2O_4$ $[M + H]^+$ 403, encontrada 403. RMN de ^1H (400 MHz, T = 273+80K, DMSO-d_6): δ 8,44 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,32-7,26 (m, 4H), 4,29-4,10 (m, 4H), 3,21-3,15 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 5: Se añadió Pd/C (4,00 g, 10 % en peso) se añadió a una solución de (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(piridin-4-il)butanoato de bencilo **B** (75,0 g, 152 mmol) en THF (380 ml) en atmósfera de N_2. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (3 veces). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a TA en una atmósfera de dihidrógeno (103,42 kPa (15 psi)). El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). La mezcla resultante se filtró y la torta filtrada se lavó con THF (10 × 200 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se trituró con MTBE (100 ml) a TA durante 30 min. La suspensión se filtró y la torta filtrada se secó al vacío para proporcionar ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(piridin-4-il)butanoico. EM IEN calculada para $C_{24}H_{22}N_2O_4$ $[M + H]^+$ 403, encontrada 403. RMN de ^1H (400 MHz, T = 273+80K, DMSO-d_6): δ 8,44 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,32-7,25 (m, 4H), 4,33-4,25 (m, 3H), 4,19 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,30-3,28 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Esquema de síntesis 38



Ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-Fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)butanoico (Fmoc-SbMePhe4CO2*t*Bu-OH)

Etapa 1: A una solución de (((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-treonina (500 g, 1,46 mol) en DMF (3,00 l) se le añadió BnBr (501 g, 2,93 mol) gota a gota a TA. Se añadió Cs_2CO_3 (954 g, 2,93 mol) a la solución y la suspensión resultante se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua DI (20 l) a TA. Los sólidos se recuperaron mediante filtración. La torta filtrada se aclaró con agua DI (2 × 1 l) y se secó al vacío para proporcionar el producto en bruto. Los sólidos en bruto se trituraron con MTBE (10 l) a TA durante 2 h. La suspensión se filtró y la torta filtrada resultante se secó a presión reducida. El residuo se trituró con PE (10 l) a TA durante 6 h. La suspensión se filtró y los sólidos se secaron a presión reducida para proporcionar (((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-treoninato de bencilo. RMN de ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,66-7,65 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 10H), 5,19 (s, 2H), 4,42-4,19 (m, 5H), 1,18 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 2: A una solución de (((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-treoninato de bencilo (350 g, 811 mmol) en DCM (3,5 l) se le añadieron *N*-yodosuccinimida (547 g, 2,43 mol) y PPh_3 (638 g, 2,43 mol) a 0 °C. La solución se agitó a 30 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/DCM/EtOAc = 10:10:1; v/v/v) para proporcionar (2*R*,3*S*)-2-((((9*H*-

fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-yodobutanoato de bencilo. RMN de ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,40-7,27 (m, 10H), 5,20 (c, *J* = 9,6 Hz, 2H), 4,53-4,50 (m, 2H), 4,42-4,37 (m, 2H), 4,24-4,21 (m, 1H), 1,84-1,79 (m, 3H).

Etapa 3: (Se realizaron tres reacciones en paralelo, después se combinaron para su tratamiento y purificación). En una caja de guantes llena de nitrógeno, se añadieron $NiCl_2$•glima (3,25 g, 14,8 mmol) y 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (3,55 g, 14,8 mmol) se añadieron en DMA anh. (500 ml). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. Después se añadieron (2*R*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-yodobutanoato de bencilo (80,0 g, 148 mmol) y 4-yodobenzoato de *terc*-butilo (44,9 g, 148 mmol) a la solución. Después, se añadió manganeso (16,2 g, 296 mmol) seguido de TMSCl (8,03 g, 9,38 ml, 73,9 mmol). La suspensión se agitó a TA durante 12 h en atmósfera de N_2. Después, las tres suspensiones de reacción se combinaron y se filtraron, y la torta de filtro se aclaró con EtOAc (2 × 500 ml). El filtrado se vertió en agua (2,0 l). La capa orgánica y la fase acuosa se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 800 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 × 1 l) y se secó sobre sulfato de sodio anh. La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo, que se purificó en primer lugar mediante *Rp*-HPLC (Phenomenex Titan C18 En masa 250 × 100 mm, 10 μm; fase móvil: [NH_4HCO_3 acuoso 10 mM y MeCN]; % de MeCN: 75-100 %, 20 min) para proporcionar el producto en forma de una mezcla de dos diastereómeros. Los isómeros se separaron mediante separación quiral mediante SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250 × 50 mm, 10 μm); fase móvil: [EtOH]; % de EtOH: 40-40 %, 3,6 min) para proporcionar los dos diastereómeros separados.

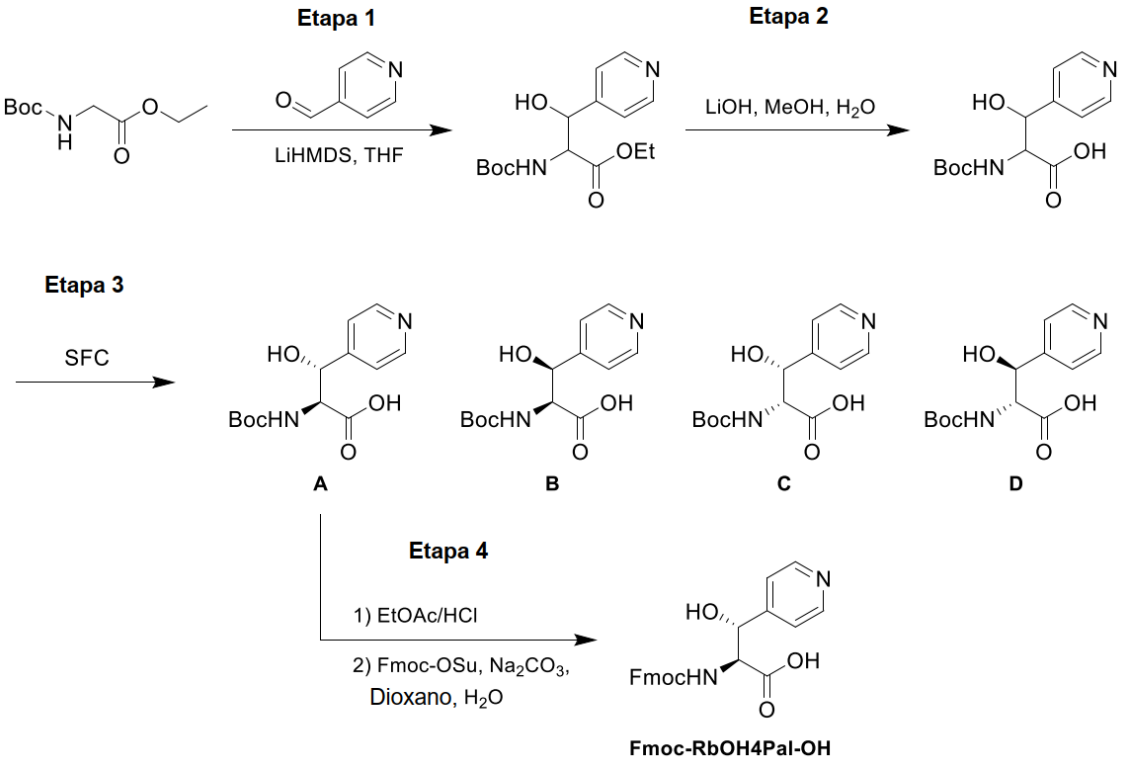
4-((2*S*,3*S*)-3-((((9*H*-Fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(benciloxi)-4-oxobutan-2-il)benzoato de *terc*-butilo (**A**). RMN de ^{1}H (400 MHz, cloroformo-*d*): *δ* 7,85 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,54 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,43-7,28 (m, 8H), 7,05 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 5,19-5,03 (m, 3H), 4,70-4,66 (m, 1H), 4,49-4,44 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 1H), 1,60 (s, 9H), 1,32 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

4-((2*R*,3*S*)-3-((((9*H*-Fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(benciloxi)-4-oxobutan-2-il)benzoato de *terc*-butilo (**B**). RMN de ^{1}H (400 MHz, cloroformo-*d*): *δ* 7,79 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,38-7,25 (m, 7H), 7,11-6,93 (m, 3H), 5,27 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,97 (c, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,41-4,27 (m, 2H), 4,14 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,22-3,16 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 4: A una solución de 4-((2*S*,3*S*)-3-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil) amino)-4-(benciloxi)-4-oxobutan-2-il)benzoato de *terc*-butilo **A** (34,0 g, 57,5 mmol) en THF (180 ml) en

una atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd/C (3,40 g, 10 % en peso). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (103,421 kPa (15 psi),5 veces). La mezcla resultante se agitó durante 6 h a TA en atmósfera de H_2 (103,421 kPa (15 psi). Después, la suspensión se filtró a través de un lecho de Celite®. La torta filtrada se aclaró con THF (400 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (2*S*,3*s*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)butanoico. EM IEN calculada para $C_{30}H_{31}NO_6$ $[M + Na]^+$ 524, encontrada 524. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ δ 7,82 (m, *J* = 8,0, 7,6 Hz, 4H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 4H), 7,24 (c, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,24-3,16 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Esquema de síntesis 39



Ácido (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propanoico (Fmoc-RbOH4Pal-OH)

Etapa 1: En un matraz de tres bocas, una solución de (*terc*-butoxicarbonil)glicinato de etilo (100,0 g, 492 mmol) en THF anh. (1,5 l) se purgó con N_2 tres veces y se enfrió a -60 °C. Una solución de LiHMDS (1,0 M, 1,01 l, 1010 mmol) en THF se añadió gota a gota a -60 °C. La mezcla de reacción se agitó a -65 °C durante 1 h en atmósfera de N_2. Se añadió isonicotinaldehído (69,3 ml, 79,1 g, 738 mmol) a la mezcla a -60 °C. La mezcla de reacción se

dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl ac. sat. (1 l) y se extrajo con EtOAc (2 × 1 l). Las). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 2-100 % en PE para obtener 2-((*terc*-butoxicarbonil) amino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propanoato de etilo. EM IEN calculada para $C_{15}H_{22}N_2O_5$ $[M + H]^+$ 311, encontrada 311. RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4): δ 8,49-8,48 (m, 2H), 7,49-7,48 (m, 2H), 5,38-4,91 (m, 1H), 4,55-4,38 (m, 1H), 4,34-4,04 (m, 2H), 1,39-1,27 (m, 9H), 1,26-1,13 (m, 3H).

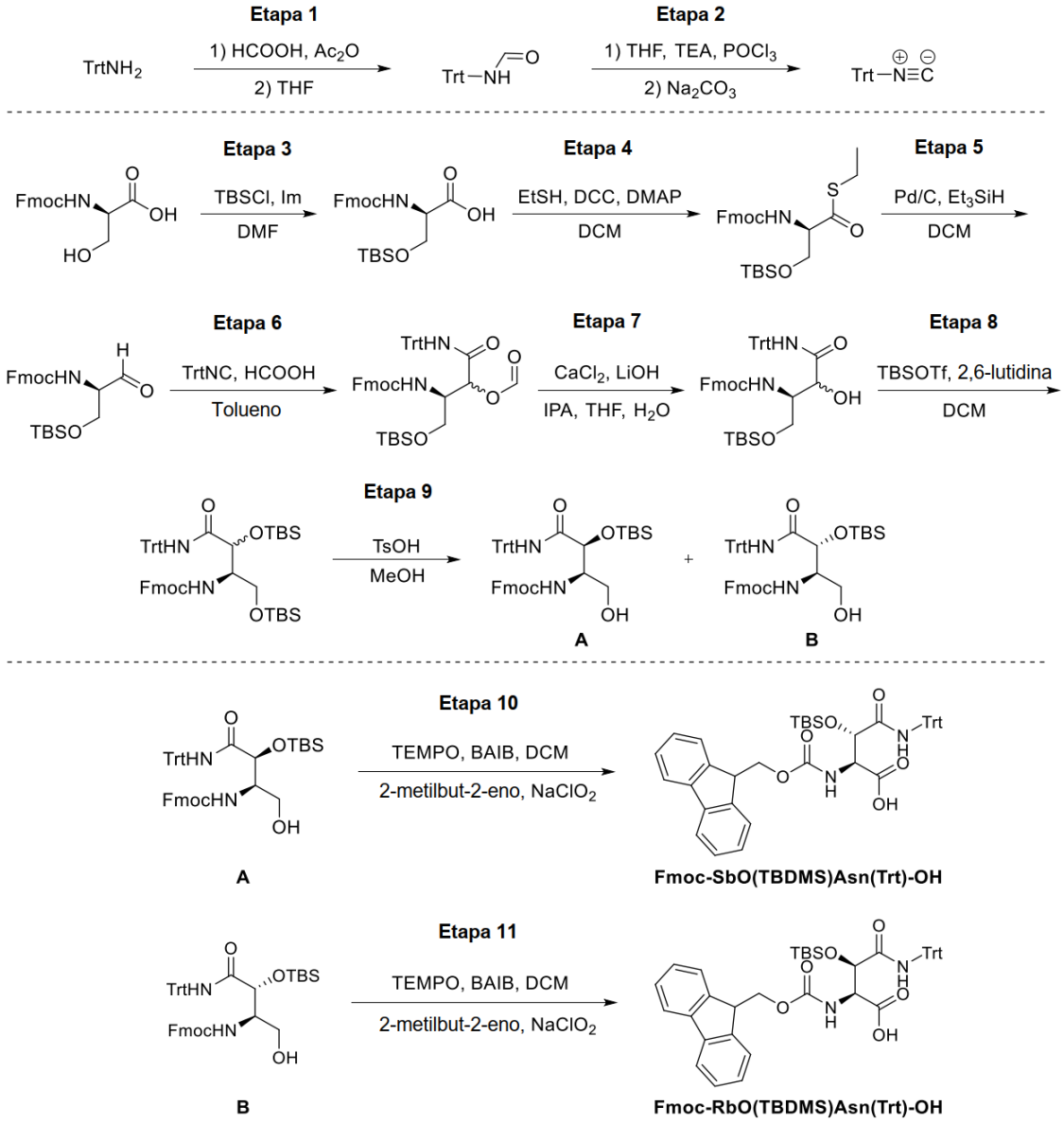
Etapa 2: Una solución de $LiOH.H_2O$ (53,8 g, 1,28 mol) y 2-((*terc*-butoxicarbonil) amino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propanoato de etilo (82,0 g, 0,25 mmol) en MeOH (640 ml) y H_2O (160 ml) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC-prep (agua(HCl)–MeCN]; % de MeCN: 1-27 %, 20 min) para obtener ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propanoico. EM IEN calculada para $C_{13}H_{18}N_2O_5$ $[M + H]^+$ 283, encontrada 283.

Etapa 3: La mezcla de cuatro isómeros se separó mediante SFC (SFC (columna: Daicel ChiralPak® AD (250 × 50 mm, 10 μm, Daicel Chiral Technologies, West Chester, PA); fase móvil: [NH_4OH al 0,1 % en H_2O; IPA]; % de IPA: 30-30 %, 7 min)) para obtener los compuestos **A**, **B**, **C** y **D**.

Etapa 4: Se disolvió ácido (2*S*,3*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propanoico (Compuesto **A**, 10,0 g, 35,4 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno en EtOAc (4,0 M, 71,9 ml, 287,6 mmol) y la solución se agitó a TA durante 2 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a ~3–4 mediante la adición lenta de una solución acuosa de $NaHCO_3$ (41,6 g, 496 mmol, 19,3 ml) a 0 °C. La capa acuosa se aisló y se usó para la siguiente etapa.

Se añadió Fmoc-OSu (16,7 g, 49,6 mmol) en dioxano (60 ml) a la solución acuosa. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante *Rp* HPLC (columna: Welch Xtimate® C18 250 × 70 mm (Welch, West Haven, CT), 10 μm; fase móvil: [agua con NH_4HCO_3; MeCN]; % de MeCN: 1-40 %, 20 min) para obtener ácido (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)propanoico. EM IEN calculada para $C_{23}H_{20}N_2O_5$ $[M + H]^+$ 405, encontrada 405. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,95 (s, 1H), 8,51-8,45 (m, 2H), 7,88 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,62 (dd, J = 20,7, 7,3 Hz, 2H), 7,46-7,37 (m, 4H), 7,35-7,24 (m, 3H), 5,96 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,41 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,15-4,03 (m, 3H).

Esquema de síntesis 40



Ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4-oxo-4-(tritilamino)butanoico (Fmoc-SbO(TBDMS)Asn(Trt)OH) y ácido (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4-oxo-4-(tritilamino)butanoico (Fmoc-RbO(TBDMS)Asn(Trt)OH)

Etapa 1: Se agitaron ácido fórmico (1,9 ml, 50,1 mmol) y Ac_2O (4,7 ml, 50,1 mmol) en un matraz seco a 55 °C durante 2 h. Después, la solución se añadió gota a gota a una solución de trifenilmetanamina (13,0 g, 50,1 mmol) en THF anh. (84 ml) a 0 °C en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 2 h. La solución resultante se inactivó con

una solución ac. sat. de Na_2CO_3 y se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró al vacío para obtener *N*-tritilformamida, que se usó en la Etapa 2 sin purificación adicional. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,01 (s, 1H), 8,13 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,41-7,10 (m, 15H).

Etapa 2: Una solución de *N*-tritilformamida (15,3 g, 53,2 mmol) y TEA (21,5 ml, 154 mmol) en THF anh, (96 ml) se enfrió a 0 °C en atmósfera de N_2. Se añadió $POCl_3$ (8,44 ml, 91 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 h. La solución resultante se inactivó con una solución ac. sat. de Na_2CO_3 (180 ml) y se extrajo con DCM (3 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-7 % en PE para obtener (isocianometanotriil)tribenceno. RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,54-7,10 (m, 15H).

Etapa 3: Se añadieron imidazol (6,2 g, 92 mmol) y TBSCl (6,9 g, 45,8 mmol) a TA y en atmósfera de N_2, a una solución de (((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-D-serina (10,0 g, 30,5 mmol) en DMF anh. (100 ml). La reacción se agitó a TA durante 12 h. La solución resultante se inactivó con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (3 × 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH 0-5 % en DCM para obtener *N*-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*O*-(*terc*-butildimetilsilil)-D-serina. EM IEN calculada para $C_{24}H_{32}NO_5Si$ $[M + H]^+$ 442,15, encontrada 442,20. RMN de ^{1}H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,44-7,27 (m, 4H), 5,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,53–4,32 (m, 3H), 4,25 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,16-4,13 (m, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (d, J = 2,6 Hz, 6H).

Etapa 4: Se añadió DMAP (0,373 g, 3,06 mmol) a TA en atmósfera de N_2 a una solución de *N*-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*O*-(*terc*-butildimetilsilil)-D-serina (13,5 g, 30,6 mmol) en DCM (150 ml). La reacción se enfrió a 0 °C. Se añadieron DCC (12,6 g, 61,1 mmol) y etanotiol (2,9 g, 45,9 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó a TA y se agitó durante 4 h. La solución resultante se filtró a través de un lecho de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-12 % en PE para obtener (*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propanotioato de *S*-etilo. EM IEN calculada para $C_{26}H_{36}NO_4SSi$ $[M + H]^+$ 486,21, encontrada 486,25. RMN de ^{1}H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,76-7,22 (m, 8H), 4,53-

3,96 (m, 5H), 3,76 (dd, *J* = 10,2, 3,6 Hz, 1H), 2,93-2,75 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H).

Etapa 5: Se añadieron Pd/C (2,5 g, 2,35 mmol, seco, 10 % en peso) y trietilsilano (6,32 g, 54,4 mmol) en atmósfera de Ar a una solución de (*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil) amino)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propanotioato de *S*-etilo (13,2 g, 27.2 mmol) en DCM (130 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La solución resultante se filtró a través de un lecho de Celite®. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-23 % en PE para obtener (*R*)-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-oxopropan-2-il)carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo. EM IEN calculada para $C_{24}H_{32}NO_4Si$ $[M + H]^+$ 426,20, encontrada 426,05. RMN de ^1H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 9,61 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,40-7,22 (m, 4H), 4,36 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,32-4,24 (m, 1H), 4,24-4,13 (m, 2H), 3,90-3,79 (m, 1H), 0,82 (s, 9H). 0,04 (s, 6H).

Etapa 6: Se añadió (isocianometanotriil)tribenceno (7,0 g, 26,0 mmol) a TA a una solución de (*R*)-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-oxopropan-2-il) carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (8,5 g, 19,97 mmol) en tolueno (80 ml). Se añadió ácido fórmico (1,5 ml, 39,9 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó d.n. a 60 °C. La solución resultante se inactivó con una solución ac. sat. de Na_2CO_3 y se extrajo con EtOAc (2 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-15 % en PE para obtener formiato de (3*R*)-3-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-oxo-1-(tritilamino)butan-2-ilo. EM IEN calculada para $C_{45}H_{49}N_2O_6Si$ $[M + H]^+$ 741,33, encontrada 741,20. RMN de ^1H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 8,13 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,59-7,48 (m, 2H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,31-7,11 (m, 19H), 5,49 (s, 1H), 4,45-4,21 (m, 3H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,59-3,47 (m, 1H), 0,87-0,81 (m, 9H), 0,07-0,01 (m, 6H).

Etapa 7: Se añadió $CaCl_2$ (20,7 g, 186 mmol) a TA a una solución de formiato de (3*R*)-3-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-oxo-1-(tritilamino)butan-2-ilo (9,2 g, 12,42 mmol) en 2-propanol (188 ml) y THF (94 ml). Después se disolvió $CaCl_2$ mediante ultrasonidos, se añadió una solución de LiOH (1,2 g, 49,7 mmol) en agua (47 ml) gota a gota. La reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de HCl 0,1 N a pH ~5. La mezcla se concentró parcialmente al

vacío para retirar la mayor parte del isopropanol y THF. La mezcla se diluyó con H_2O (150 ml) y se extrajo con DCM (3 × 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-25 % en PE para proporcionar ((2*R*)-1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxi-4-oxo-4-(tritilamino)butan-2-il)carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo. EM IEN calculada para $C_{44}H_{48}N_2O_5SiNa$ $[M + Na]^+$ 736,33, encontrada 736,35.

Etapa 8: Se añadió trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsililo (2,8 g, 10,5 mmol) a 0 °C gota a gota a una solución de ((2*R*)-1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxi-4-oxo-4-(tritilamino)butan-2-il)carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (7,5 g, 10,5 mmol) en DCM (75 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-35 % en PE para obtener ((6*R*)-2,2,3,3,9,9,10,10-octametil-5-(tritilcarbamoil)-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-il)carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo. EM IEN calculada para $C_{50}H_{63}N_2O_5Si_2$ $[M + H]^+$ 827,42, encontrada 827,35. RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,98 (s, 1H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,34-7,19 (m, 17H), 4,99-4,83 (m, 1H), 4,50-4,32 (m, 3H), 4,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,03-3,94 (m, 1H), 3,87-3,56 (m, 2H), 0,90 (d, *J* = 11,4 Hz, 18H), 0,23-0,08 (m, 6H), 0,03 (s, 6H).

Etapa 9: Una solución de monohidrato del ácido *p*-toluenosulfónico (1,7 g, 8,7 mmol) en MeOH (68 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de ((6*R*)-2,2,3,3,9,9,10,10-octametil-5-(tritilcarbamoil)-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-il)carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (7,2 g, 8,7 mmol) en MeOH (270 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-9 % en DCM para proporcionar ambos diaestereoisómeros (**A** y **B**).

((2*R*,3*S*)-3-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-1-hidroxi-4-oxo-4-(tritilamino)butan-2-il)carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (**A**). EM IEN calculada para $C_{44}H_{49}N_2O_5Si$ $[M + H]^+$ 713,33, encontrada 713,30. RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 8,19 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,44-7,19 (m, 19H), 4,91 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,54-4,30 (m, 3H), 4,24 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,04-4,03 (m, 1H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,52-3,50 (m, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,19 (d, *J* = 11,8 Hz, 6H).

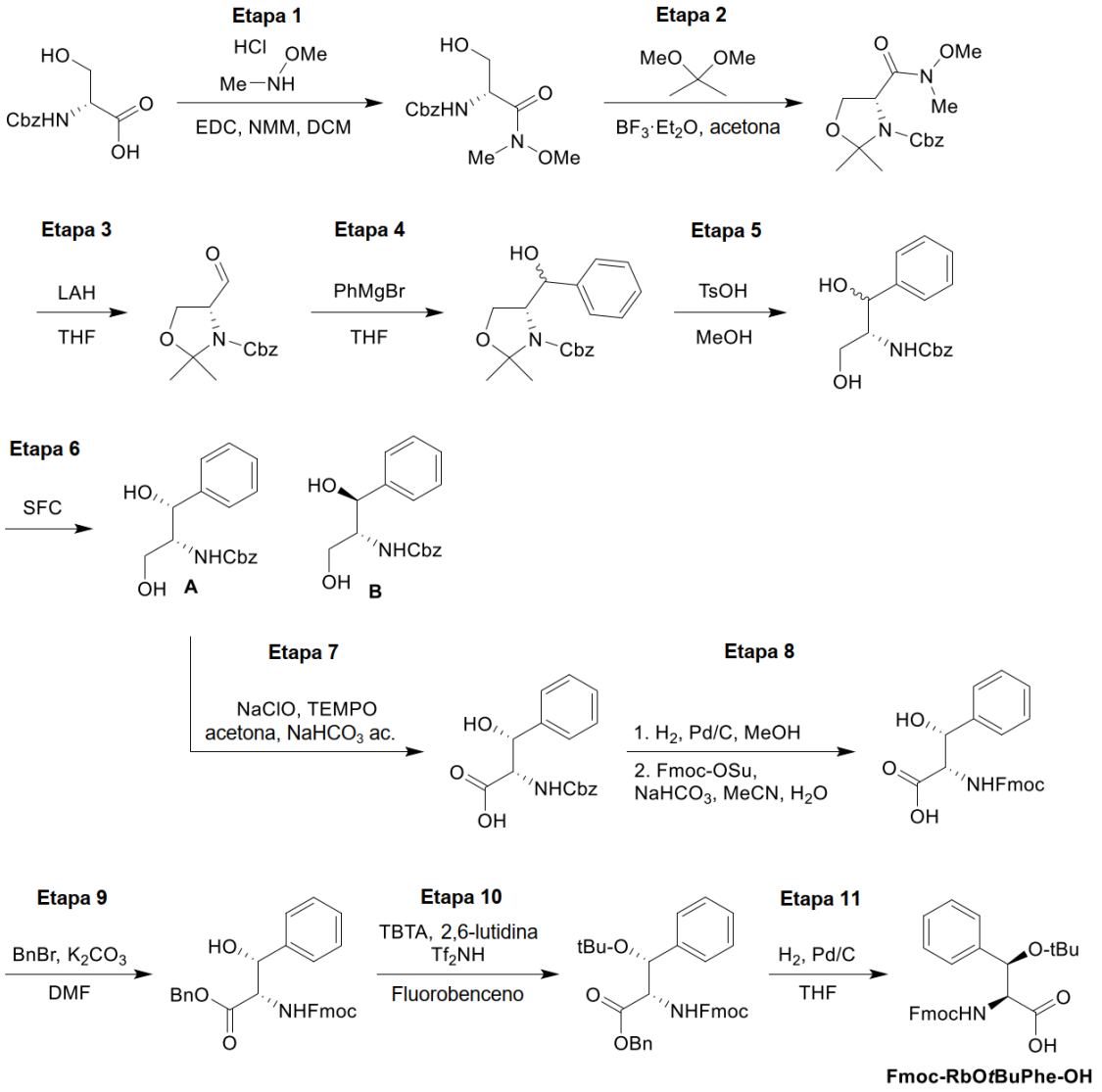
((2*R*,3*R*)-3-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-1-hidroxi-4-oxo-4-(tritilamino)butan-2-il)carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (**B**). EM IEN calculada para $C_{44}H_{49}N_2O_5Si$ $[M + H]^+$ 713,33,

encontrada 713,30. RMN de ^{1}H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 8,02 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,45-7,11 (m, 19H), 4,45-4,12 (m, 4H), 4,00-3,99 (s, 1H), 3,69-3,59 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,18 (s, 3H), 0,10 (s, 3H).

Etapa 10: Se añadieron diacetato de fenil-λ^3-yodanediilo (2,35 g, 7,29 mmol) y TEMPO (0,11 g, 0,73 mmol) a 0 °C a una mezcla de ((2*R*,3*S*)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-hidroxi-4-oxo-4-(tritilamino)butan-2-il)carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (**A**) (2,6 g, 3,65 mmol) en DCM (26 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadieron clorito de sodio (0,66 g, 7,29 mmol) y 2-metilbut-2-eno (0,51 g, 7,29 mmol) a la mezcla a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó d.n. a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con $Na_2S_2O_3$ ac. sat. (2 × 50 ml) y salmuera (2 × 50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anh., se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-50 % en DCM para obtener ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi) carbonil)amino)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4-oxo-4-(tritilamino)butanoico. EM IEN calculada para $C_{44}H_{47}N_2O_6Si$ [M + H]$^+$ 727,31, encontrada 727,30. RMN de ^{1}H (300 MHz, metanol-d_4): δ 7,79-7,74 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,41-7,16 (m, 19H), 4,59-4,58 (m, 2H), 4,48-4,31 (m, 2H), 4,22 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 0,83 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

Etapa 11: Se añadieron diacetato de fenil-λ^3-yodanediilo (2,08 g, 6,45 mmol) y TEMPO (0,10 g, 0,65 mmol) a 0 °C a una mezcla de ((2*R*,3*R*)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-hidroxi-4-oxo-4-(tritilamino)butan-2-il)carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (**B**) (2,3 g, 3,23 mmol) en DCM (26 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadieron clorito de sodio (0,58 g, 6,45 mmol) y 2-metilbut-2-eno (0,45 g, 6,45 mmol) a la mezcla a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó d.n. a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con $Na_2S_2O_3$ ac. sat. (2 × 50 ml) y salmuera (2 × 50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anh., se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-50 % en DCM para obtener ácido (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi) carbonil)amino)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4-oxo-4-(tritilamino)butanoico. EM IEN calculada para $C_{44}H_{47}N_2O_6Si$ [M + H]$^+$ 727,31, encontrada 727,30. RMN de ^{1}H (300 MHz, metanol-d_4): δ 7,72-7,53 (m, 3H), 7,48 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,31-7,21 (m, 2H), 7,17-6,98 (m, 17H), 4,69-4,59 (m, 2H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,24-4,13 (m, 1H), 4,09 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 0,75 (s, 9H), 0,04-0,00 (m, 6H).

Esquema de síntesis 41



Ácido (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-hidroxi-3-fenilpropanoico (Fmoc-RbO*t*BuPhe-OH)

Etapa 1: Se añadieron clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (104 g, 1,07 mol) y *N*-metilmorfolina (179 g, 1,78 mol, 195 ml) a una solución de ((benciloxi)carbonil)-d-serina (170 g, 710 mmol) en DCM (1,20 l) a -15 °C. Se añadió a la mezcla EDC (143 g, 746 mmol) -15 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N ac. (2,00 l) a la reacción a -15 °C. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con DCM (1,00 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ sat. (1,00 l), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener (*R*)-(3-hidroxi-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de bencilo. RMN de ^{1}H (400 MHz DMSO-d_6): δ 7,83-7,30 (m, 5H), 5,02 (s, 2H), 4,88 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* =

4,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 2H), 3,11 (s, 3H).

Etapa 2: Se disolvió (*R*)-(3-hidroxi-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de bencilo en bruto (204 g, 723 mmol) en una mezcla de acetona (880 ml) y 2,2-dimetoxipropano (693 g, 6,66 mol, 816 ml). Se añadió BF_3•$_2$O (9,38 g, 66,1 mmol, 8,16 ml) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo trietilamina (10,0 ml). Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en PE (10:1-3:1; v/v) para producir (*R*)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de bencilo.

Etapa 3: Una suspensión de LAH (9,08 g, 239 mmol) en THF anh. (440 ml) se añadió a una solución de (*R*)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de bencilo (145 g, 450 mmol) en THF anh. (440 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución ac. sat. de $KHSO_4$ (1,5 l) a la mezcla a -10 °C. Se añadió MTBE (1,0 l) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Los sólidos se retiraron mediante filtración. La capa orgánica se aisló, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en PE (10:1-2:1; v/v) para producir (*R*)-4-formil-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de bencilo. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,57 (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 5 H), 5,15-4,99 (m, 2 H), 4,49-4,11 (m, 1 H), 3,95-3,90 (m, 2 H), 1,54-1,42 (m, 6 H).

Etapa 4: Se diluyó bromuro de fenilmagnesio (3,0 M en dietil éter, 60,7 ml, 180 mmol) en THF anh. (200 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Una solución de (*R*)-4-formil-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de bencilo (40,0 g, 152 mmol) en THF anh. Se añadió THF (50,0 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C. La solución resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una solución ac. sat. helada de NH_4Cl (500 ml) a 0 °C y se extrajo con MTBE (2 × 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener (4*R*)-4-(hidroxi(fenil)metil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de bencilo en bruto, que se usó en la Etapa 5 sin purificación adicional.

Etapa 5: Se añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (11,1 g, 58,6 mmol) a una solución de (4*R*)-4-(hidroxi(fenil)metil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de bencilo (40,0 g, 117 mmol) en MeOH (250 ml). La solución se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo lentamente una solución sat. ac. de $NaHCO_3$ (500 ml) y después se extrajo

con DCM (2 × 350 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en PE (6:1-0:1; v/v) para producir ((2*R*)-1,3-dihidroxi-1-fenilpropan-2-il)carbamato de bencilo.

Etapa 6: La mezcla de diastereómeros se separó mediante CFS: (columna: Daicel ChiralPak® IC (250 × 50 mm, 10 µm, Daicel Chiral Technologies, West Chester, PA); fase móvil: [NH_4OH al 0,1 % en H_2O; IPA]; % de IPA: 40-40%, 5 min).

((1*R*,2*R*)-1,3-Dihidroxi-1-fenilpropan-2-il)carbamato de bencilo **A**. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,35-7,18 (m, 10 H), 6,94 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 5,38 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 4,90 (dd, *J* = 13,2 Hz, 28,8 Hz, 2 H), 4,57-4,47 (m, 2 H), 3,63-3,53 (m, 3 H).

((1S,2R)-1,3-Dihidroxi-1-fenilpropan-2-il)carbamato de bencilo **B**. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,35-7,21 (m, 10 H), 6,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 5,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 4,93 (dd, *J* = 13,2 Hz, 28,8 Hz, 2 H), 4,81-4,72 (m, 2 H), 3,68-3,67 (m, 1 H), 3,51-3,49 (m, 1 H), 3,33-3,28 (m, 1 H).

Etapa 7: Se añadió hipoclorito de sodio (10,5 g, 14,1 mmol, 8,65 ml, base de cloro activo al 10 %) a una solución de ((1*R*,2*R*)-1,3-dihidroxi-1-fenilpropan-2-il)carbamato de bencilo **A** (18,0 g, 56,3 mmol, 94,2 % de pureza) y TEMPO (1,77 g, 11,3 mmol) en acetona (90,0 equiv) y $NaHCO_3$ ac. (194 g, 116 mmol, 90,0 ml, 5 % en peso). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua DI (300 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 150 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a pH ~2 mediante la adición de una solución de HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (2*S*,3*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-hidroxi-3-fenilpropanoico en bruto, que se usó en la Etapa 8 sin purificación adicional. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,8 (s, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,92-7,39 (m, 1H), 7,38-7,322 (m, 10H), 7,1 (m, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,13-5,11 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,31 (dd, *J* = 9,6 Hz, 3,2 Hz, 1H).

Etapa 8: Se añadió ácido (2*S*,3*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-hidroxi-3-fenilpropanoico en bruto (12,0 g, 38,0 mmol) a una mezcla de solución ac. de HCl 12 M (3,16 ml) en MeOH (60,0 ml). Se añadió Pd/C (6,00 g, 10 % en peso) a la solución en atmósfera de N_2. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (5 veces). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a TA en una atmósfera de dihidrógeno (103,42 kPa (15 psi)). El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). La mezcla resultante se filtró. La torta de filtración se lavó con MeOH (2 ×

50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. Al sólido en bruto se le añadieron MeCN (40,0 ml) y H_2O (8,00 ml) a TA, seguido de $NaHCO_3$ (6,39 g, 76,1 mmol) y Fmoc-OSu (10,3 g, 30,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Una vez completada la protección con Fmoc, el pH de la mezcla se ajustó a 4 añadiendo una solución ac. de HCl 0,5 N. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 × 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-hidroxi-3-fenilpropanoico en bruto. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,8 (s, 1H), 7,87 (*d*, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,42 (d, *J* = 24,4 Hz, 2 H), 7,43-7,26 (m, 11 H), 5,76 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,28 (dd, *J* = 9,6 Hz, 3,6 Hz, 1 H), 4,14-4,07 (m, 3 H).

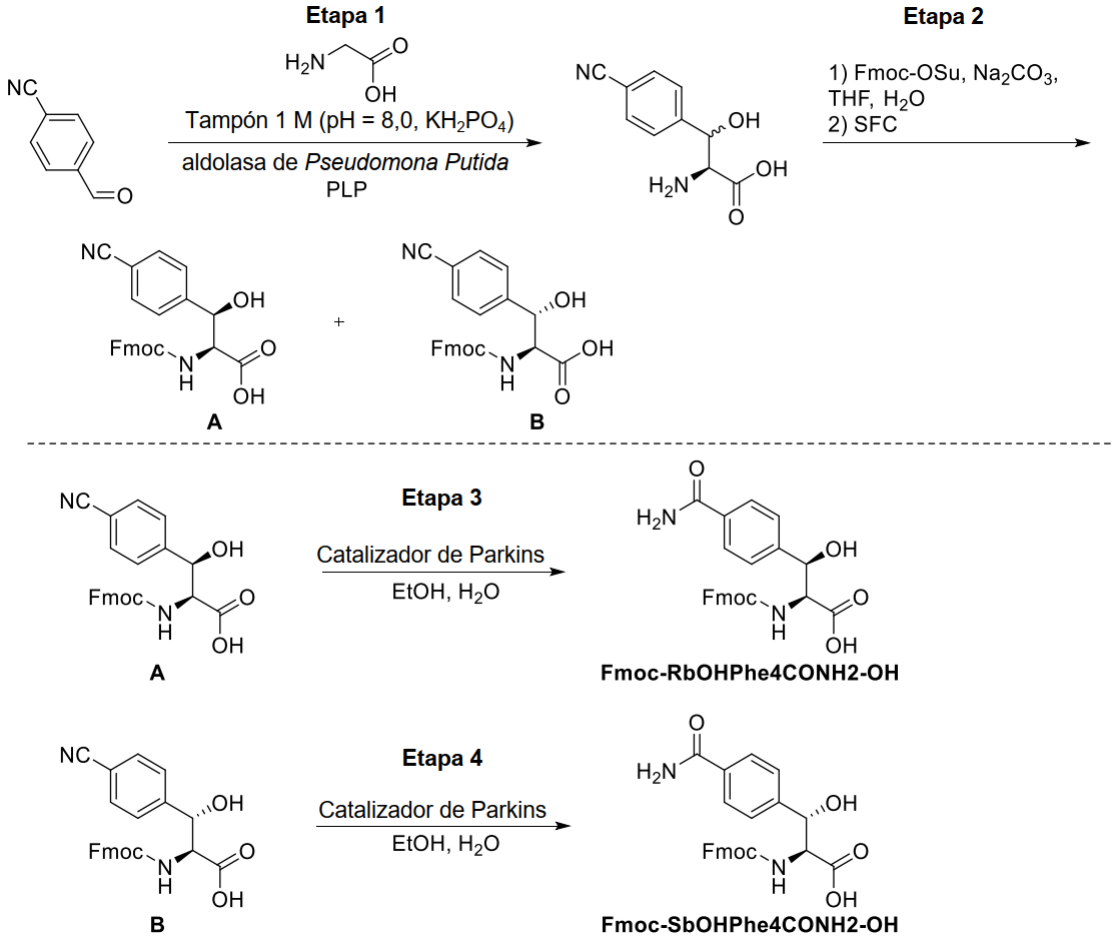
Etapa 9: A una solución de ácido (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-hidroxi-3-fenilpropanoico en bruto (1,00 g, 2,48 mmol) en DMF (7,00 ml) se le añadió K_2CO_3 (685 mg, 4,96 mmol) seguido de bromuro de bencilo (508 mg, 2,97 mmol, 353 µl) gota a gota a TA. La suspensión se agitó a TA durante 3 h. Una vez completada la protección con bencilo, la suspensión se diluyó en una solución ac. sat. de NH_4Cl (50,0 ml) a TA y se extrajo con EtOAc (2× 50,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50,0 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se trituró con PE (10,0 ml) a TA durante 15 minutos y se filtró para obtener (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-hidroxi-3-fenilpropanoato de bencilo. EM IEN calculada para $C_{31}H_{27}NO_5$ $[M + H]^+$ 494, encontrada 494. RMN de ^{1}H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 7,56 (m, 2H), 7,42-7,16 (m, 15 H), 5,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 5,23 (s, 1H), 5,15-5,13 (m, 2 H), 4,86-4,84 (m, 1 H), 4,53-4,48 (m, 2 H), 4,38 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 4,24 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H).

Etapa 10: Se añadieron bis(trifluorometano)sulfonimida (71,2 mg, 253 mmol) y 2,6-lutidina (54,2 mg, 506 mmol, 59,0 µl) a una solución de (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-hidroxi-3-fenilpropanoato de bencilo (500 mg, 1,01 mmol) en fluorobenceno (1,00 ml) a TA en atmósfera de N_2. Se añadió 2,2,2-tricloroacetimidato de *terc*-butilo (1,11 g, 5,07 mmol, 907 µl) gota a gota a TA en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a TA durante 72 h. La suspensión se filtró a través de un lecho de gel de sílice y la torta filtrada se aclaró con DCM (2 × 20,0 ml). El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC *Rp* (columna: Phenomenex™ Luna™ C18, 80 × 40 mm, 3 µm, (Phenomenex™, Torrance, CA); fase móvil: [agua(NH_4CO_3H)–MeCN]; % de MeCN: 50-80 %, 8 min) para producir (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(*terc*-butoxi)-3-fenilpropanoato de bencilo. RMN de ^{1}H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 7,59 (d, *J* =

7,2 Hz, 2 H), 7,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 7,35-7,23 (m, 12 H), 5,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 5,10 (s, 2H), 4,94 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 4,67-4,65 (m, 1 H), 4,43-4,22 (m, 3 H), 1,13 (s, 9 H).

Etapa 11: Se añadió Pd/C (32,0 mg, 10 % en peso) en atmósfera de N_2 a una solución de (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino) -3-(*terc*-butoxi)-3-fenilpropanoato de bencilo (310 mg, 564 µmol) en THF (3,00 ml). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (3 veces). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a TA en una atmósfera de hidrógeno gaseoso (103,42 kPa (15 psi)). El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de gel de sílice y la torta filtrada se aclaró con THF (2 × 20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(*terc*-butoxi)-3-fenilpropanoico. EM IEN calculada para $C_{28}H_{29}NO_5$ [M + Na]: 482, encontrada 482. RMN de ^{1}H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,55-7,53 (m, 2 H), 7,42-7,27 (m, 9 H), 5,41 (s, 1 H), 4,96 (s, 1 H), 4,56 (s, 1H), 4,37-4,12 (m, 3 H), 1,16 (s, 9 H).

Esquema de síntesis 42



Ácido (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-((4-carbamoilfenil)-3-hidroxipropanoico (Fmoc-RbOHPhe4CONH2-OH) y ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-carbamoilfenil)-3-hidroxipropanoico (Fmoc-SbOHPhe4CONH2-OH)

Etapa 1: Se añadieron piridoxal fosfato (15 mg, 0,061 mmol) y aldolasa de *Pseudomona putida* (1,0 g, 15,3 mmol) a TA, a una solución agitada de glicina (2,3 g, 30,5 mmol) en tampón de fosfato 1 M (20 ml, pH = 8,0). Después, se añadió 4-formilbenzonitrilo (2,0 g, 15,3 mmol) a la mezcla a TA. La mezcla resultante se agitó a TA durante 20 h. La solución de ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-3-(4-cianofenil)-3-hidroxipropanoico se usó directamente en la Etapa 2. EM IEN calculada para $C_{10}H_{11}N_2O_3$ $[M + H]^+$ 207,07, encontrada 207,15.

Etapa 2: Se añadieron Na_2CO_3 (2,67 g, 25,2 mmol) y Fmoc-OSu (8,51 g, 25,2 mmol) a TA a una solución agitada de ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-3-(4-cianofenil)-3-hidroxipropanoico (2,6 g, 12,61 mmol) en THF (38 ml) y agua (38 ml). La mezcla resultante se agitó d.n. a TA. El pH se ajustó a ~3 con HCl 1 N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (500 ml), se lavó con salmuera (3 × 200 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anh. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,05%), Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente: 2-70%; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para obtener una mezcla de productos diastereoméricos. La mezcla de diastereómeros se separó mediante CFS: (columna: CHIRAL ART® Amilosa-C (250 × 50 mm, 5 μm); fase móvil: [0,1 % de NH_3 2 M-MeOH; MeOH]; % de MeOH: 50-50%, 10 min).

El pico más rápido se obtuvo a 4,49 min. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se liofilizó para proporcionar ácido (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il) metoxi)carbonil)amino)-3-(4-cianofenil)-3-hidroxipropanoico (**A**). EM IEN calculada para $C_{25}H_{21}N_2O_5$ $[M + H]^+$ 429,14, encontrada 429,25.

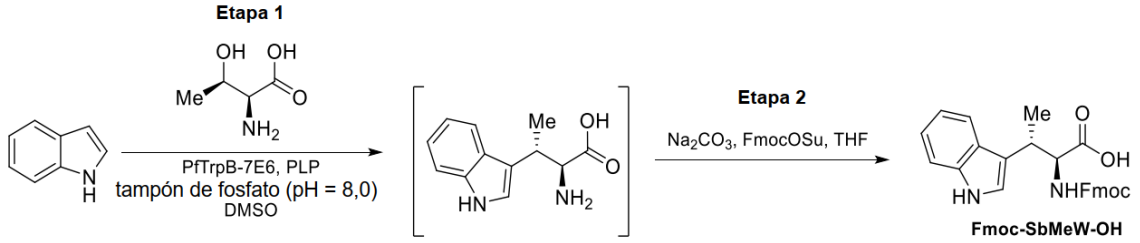
El pico más lento se obtuvo a 9,21 min. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se liofilizó para proporcionar ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il) metoxi)carbonil)amino)-3-(4-cianofenil)-3-hidroxipropanoico (**B**). EM IEN calculada para $C_{25}H_{21}N_2O_5$ $[M + H]^+$ 429,14, encontrada 429,30.

Etapa 3: Se añadió catalizador de Ghaffar-Parkins ([hidrógeno bis(dimetilfosfinito-κP)]platino (II), 0,023 g, 0,053 mmol) a TA a una solución agitada de ácido (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-

fluoren-9-il) metoxi)carbonil)amino)-3-(4-cianofenil)-3-hidroxipropanoico (**A**) (2,3 g, 5,3 mmol) en EtOH (40 ml) y agua (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. El pH se ajustó a ~3 con HCl 1 N. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,05%), Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente: 2-45%; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para obtener ácido (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil) amino)-3-(4-carbamoilfenil)-3-hidroxipropanoico. EM IEN calculada para $C_{25}H_{23}N_2O_6Na$ [M + Na]$^+$ 469,15, encontrada 469,10. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,84 (s, 1H), 8,01-7,78 (m, 5H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,54-7,20 (m, 8H), 5,84 (s, 1H), 5,27-5,23 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,19-4,00 (m, 3H).

Etapa 4: Se añadió catalizador de Ghaffar-Parkins (0,011 g, 0,026 mmol) a TA a una solución agitada de ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-cianofenil)-3-hidroxipropanoico (**B**) (1,1 g, 2,6 mmol) en EtOH (22 ml) y agua (11 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. El pH se ajustó a ~3 con HCl 1 N. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,05%), Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente: 2-45%; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para obtener ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-carbamoilfenil)-3-hidroxipropanoico. EM IEN calculada para $C_{25}H_{22}N_2O_6Na$ [M + Na]$^+$ 469,15, encontrada 469,10. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,80 (s, 1H), 8,01-7,78 (m, 5H), 7,75-7,54 (m, 3H), 7,54-7,23 (m, 7H), 5,87 (s, 1H), 4,85-4,82 (m, 1H), 4,23-4,04 (m, 4H).

Esquema de síntesis 43

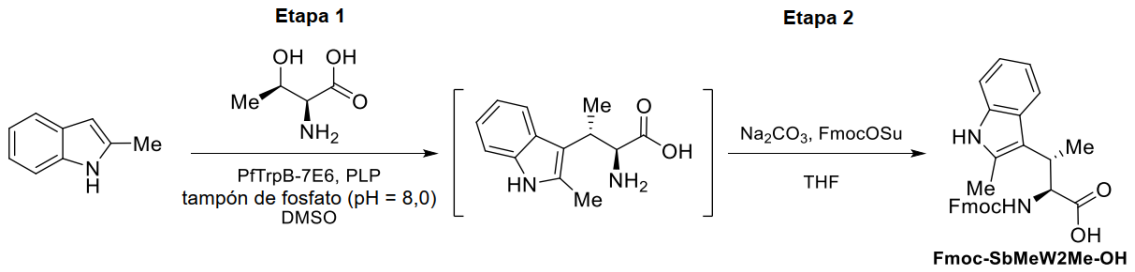


Ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(1*H*-indol-3-il)butanoico (Fmoc-SbMeW-OH)

Etapa 1: Se colocaron DMSO (20 ml, 4 V), indol (5,00 g, 42 mmol), ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidroxibutanoico (10,17 g, 85 mmol), tampón de fosfato de potasio 0,2 M (230 ml, 46 V, pH = 8,0) en un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 500 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de N_2. La solución resultante se agitó a 65 °C. Se añadieron PLP (46 mg, 0,18 mmol) en agua DI (2 ml) y PfTrpB-7E6 (1,00 g, 20 % en peso) en tampón de fosfato de potasio 0,2 M (2 ml, pH = 8) a la solución. La solución resultante se agitó durante d.n. a 65 °C. El progreso de la reacción se controló mediante CL-EM. Tras finalizar, la solución resultante se usó directamente en la Etapa 2.

Etapa 2: Se añadieron Na_2CO_3 (9,05 g, 85,3 mmol), Fmoc-OSu (21,58 g, 64.0 mmol) y THF (100 ml) a 0 °C a la solución. La solución resultante se agitó durante 3 h a TA. La solución se ajustó a pH = 3 con HCl 6 N ac. El licor madre se recogió mediante filtración y se extrajo con EtOAc (3 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua DI (2 × 400 ml) y salmuera (400 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se trituró con DCM/*n*-heptano (1:1; v/v) y los sólidos se recogieron mediante filtración para obtener ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(1*H*-indol-3-il)butanoico. EM IEN calculada para $C_{27}H_{24}N_2O_4$ $[M + H]^+$ 441, encontrada 441. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,88 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,69-7,56 (m, 3H), 7,39 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,38-7,21 (m, 4H), 7,18 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,05 (ddd, *J* = 8,1, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 6,96 (td, *J* = 7,4, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 4,43-4,32 (m, 1H), 4,21 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,16 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,50 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,33 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Esquema de síntesis 44



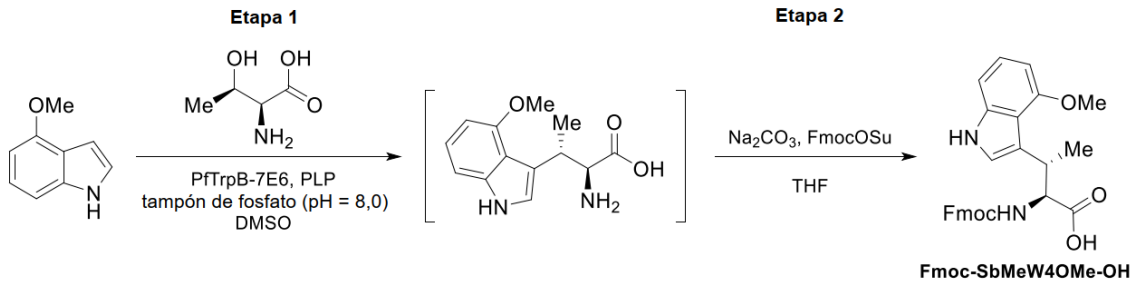
Ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(2-metil-1*H*-indol-3-il)butanoico (Fmoc-SbMeW2Me-OH)

Etapa 1: Se colocaron 2-metil-1*H*-indol (100,00 g, 762,95 mmol), L-treonina (181,67 g, 1525,9 mmol), DMSO (400 ml) y tampón de fosfato de potasio (4,6 l, 0,2 M, pH = 8) en un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 10 l, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de N_2.

La mezcla de reacción se calentó a 65 °C. Después se le añadieronPfTrpB-7E6 (20,00 g, 20 % en peso) y PLP (2,02 g, 7,63 mmol). La reacción se agitó d.n. a 65 °C y después se enfrió a TA. Esta mezcla se usó directamente en la Etapa 2.

Etapa 2: En la mezcla de reacción de la Etapa 1, se añadieron THF (2 l), Na_2CO_3 (160,68 g, 1516,0 mmol) y Fmoc-OSu (385,70 g, 1144,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó d.n. a TA. Los sólidos se retiraron por filtración. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 × 2 l). Las capas combinadas orgánicas se lavaron con agua DI (3 × 2 l) y salmuera (1,5 l), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron. El producto precipitó mediante la adición de DCM/*n*-heptano (2:1; v/v) y se agitó d.n. a TA. Los sólidos se recogieron mediante filtración para proporcionar ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(2-metil-1*H*-indol-3-il)butanoico. EM IEN calculada para $C_{28}H_{26}N_2O_4$ $[M + H]^+$ 455, encontrada 455. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12,78 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,33-7,17 (m, 3H), 7,11-6,85 (m, 3H), 4,48 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,31-3,90 (m, 3H), 3,41-3,38 (m, 1H), 2,37 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 1,37 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 3H).

Esquema de síntesis 45



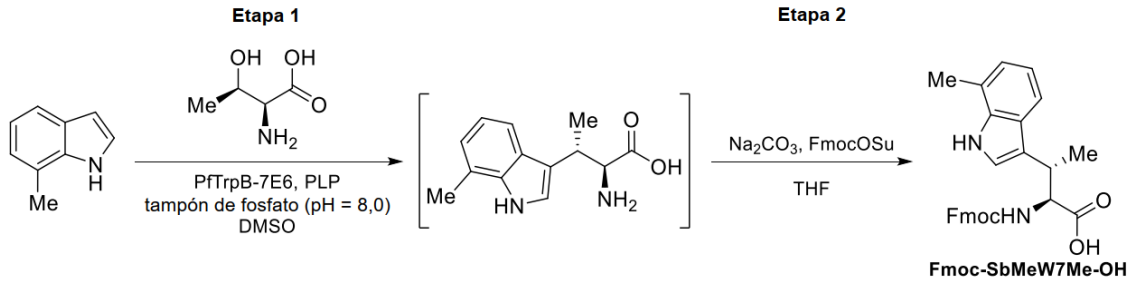
Ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-metoxi-1*H*-indol-3-il)butanoico (Fmoc-SbMeW4OMe-OH)

Etapa 1: Se colocaron 4-metoxi-1*H*-indol (100,00 g, 679,45 mmol), L-treonina (161,87 g, 1358,9 mmol), DMSO (400 ml) y tampón de fosfato de potasio (4,6 l, 0,2 M, pH = 8) en un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 10 l, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C. Después se le añadieronPfTrpB-7E6 (20,00 g, 20 % en peso) y PLP (1,24 g, 4,68 mmol). La solución resultante se agitó d.n. a 65 °C. Tras finalizar, la mezcla se enfrió a TA y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: Se añadieron THF (2 l), Na_2CO_3 (144,00 g, 1358,6 mmol) y Fmoc-OSu (343,50 g, 1018 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La solución resultante se agitó d.n. a TA.

Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 × 2 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua DI (3 × 2 l) y salmuera (1,5 l), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron. El producto se recristalizó con DCM/*n*-heptano (2:1; v/v). Los sólidos se recogieron mediante filtración para proporcionar ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-metoxi-1*H*-indol-3-il)butanoico. EM IEN calculada para $C_{28}H_{26}N_2O_5$ $[M + H]^+$ 471, encontrada 471. ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,48 (s, 1H), 10,89 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,87 (dt, *J* = 7,7, 0,9 Hz, 2H), 7,60 (dd, *J* = 12,7, 7,5 Hz, 2H), 7,40 (tdd, *J* = 7,5, 2,5, 1,2 Hz, 3H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,26 (td, *J* = 7,5, 6,9, 1,9 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,05-6,94 (m, 2H), 6,50 (dd, *J* = 7,2, 1,5 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,25-3,98 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,66 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,33 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Esquema de síntesis 46



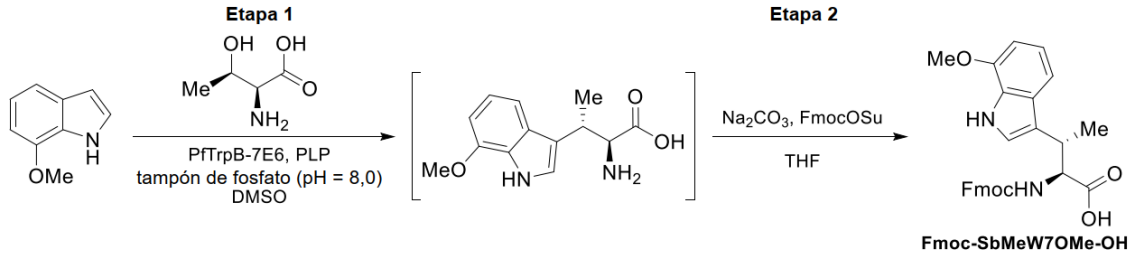
Ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(7-metil-1*H*-indol-3-il)butanoico (Fmoc-SbMeW7Me-OH)

Etapa 1: Se colocaron 7-metil-1*H*-indol (200,0 g, 1525 mmol), DMSO (800,0 ml), tampón de fosfato de potasio 0,2 M (9200,0 ml, pH = 8), PLP (1,94 g, 7,3 mmol), L-treonina (363,2 g, 3049,3 mmol) y PfTrpB-7E6 (40,0 g, 20 % en peso) a TA se pusieron en un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 20 l. La solución resultante se agitó durante d.n. a 65 °C en atmósfera de N_2. Tras finalizar, la solución resultante se usó directamente en la Etapa 2.

Etapa 2: Se añadieron Na_2CO_3 (323,18 g, 3049 mmol), Fmoc-OSu (1028,59 g, 3049 mmol) y THF (2,0 l) a la mezcla de reacción de la Etapa 1 a <15 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a TA en atmósfera de N_2. La mezcla se acidificó a pH ~3 con una solución ac. de HCl 6 N. El licor madre se recogió después de la filtración y se extrajo con EtOAc (3 × 10 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua DI (2 × 5 l) y salmuera (2 l), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/hexanos (10 V:5 V) d.n. y se filtró para proporcionar ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-

il)metoxi)carbonil)amino)-3-(7-metil-1*H*-indol-3-il)butanoico. EM IEN calculada para $C_{28}H_{26}N_2O_4$ $[M + H]^+$ 455, encontrada 455. RMN de ^{1} (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,67 (s, 1H), 10,85 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,50-7,36 (m, 3H), 7,29 (td, *J* = 7,7, 3,7 Hz, 3H), 7,21 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,96-6,82 (m, 2H), 4,41 (dd, *J* = 8,5, 7,1 Hz, 1H), 4,28-4,12 (m, 3H), 3,52 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Esquema de síntesis 47



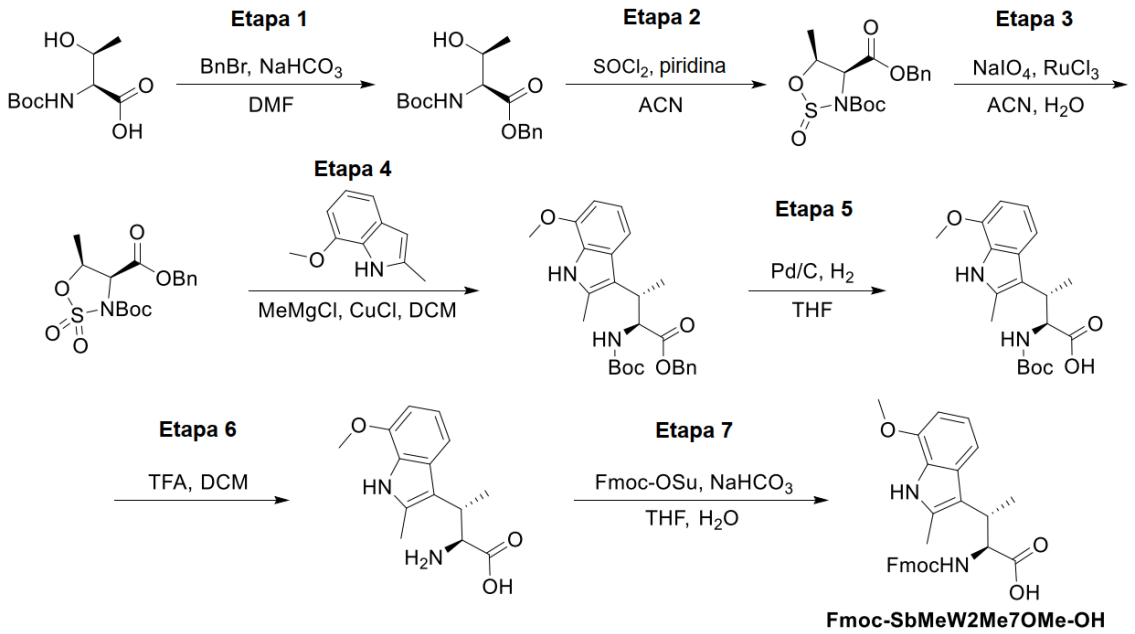
Ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)butanoico (Fmoc-SbMeW7OMe-OH)

Etapa 1: Se colocaron DMSO (640 ml, 4V), 7-bromo-1*H*-indol (50 g, 0,34 mol), ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidroxibutanoico (81 g, 0,68 mol) y tampón de fosfato de potasio 0,2 M (2300 ml, pH = 8,0, 46 V) en un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 5 l, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de N_2. La solución resultante se calentó a 65 °C. Se añadieron PLP (5 g, 0,02 mol) y PfTrpB-7E6 (50 g, 100 % en peso) a la solución. La mezcla de reacción se agitó d.n. a 65 °C. Tras finalizar, la mezcla de reacción se usó directamente en la Etapa 2.

Etapa 2: Se colocaron Na_2CO_3 (72 g, 0,68 mol), Fmoc-OSu (230 g, 0,68 mol) y THF (500 ml) se pusieron en mezcla de reacción de la Etapa 1 a 0 °C. La reacción se agitó durante 3 h a TA. Después, la solución se ajustó a pH ~5-6 con una solución ac. de HCl 6 N. La mezcla después se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 × 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua DI (2 × 1 l) y salmuera (1 l), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por trituración con DCM/heptano (1:1; v/v) durante 1 h para producir ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)butanoico. EM IEN calculada para $C_{28}H_{26}N_2O_5$ $[M + H]^+$ 471, encontrada 471. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,63 (s, 1H), 10,95 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,87 (dt, *J* = 7,6, 1,0 Hz, 2H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,40 (tt, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 2H), 7,28 (tdd, *J* = 7,5, 3,4, 1,1 Hz, 3H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,66-6,59 (m, 1H), 4,36 (dd, *J*

= 8,5, 7,2 Hz, 1H), 4,27-4,07 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,44 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,33 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Esquema de síntesis 48



Ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(7-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il)butanoico (Fmoc-SbMeW2Me7OMe-OH)

Etapa 1: Se añadieron $NaHCO_3$ (5,8 g, 68,4 mmol) y bromuro de bencilo (4,7 g, 27,4 mmol) a una solución de (*terc*-butoxicarbonil)-L-*allo*-treonina (5,0 g, 22,8 mmol) en DMF (100 ml) a 0 °C en atmósfera de Ar. La mezcla resultante se agitó d.n. a TA. El pH de la solución se ajustó a ~3 mediante la adición de HCl 1 N, después se extrajo con EtOAc (600 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 × 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-30 % en PE para proporcionar (*terc*-butoxicarbonil)-L-*allo*-treoninato de bencilo. EM IEN calculada para $C_{16}H_{23}NO_5Na$ $[M + Na]^+$ 332,16, encontrada 332,00. RMN de ^1H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,39-3,37 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 4H), 5,44 (s, 1H), 5,26-5,14 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,23-4,09 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,14 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Etapa 2: Se añadieron $SOCl_2$ (6,6 g, 52,5 mmol) y piridina (8,3 g, 105 mmol) a -40 °C a una solución de (*terc*-butoxicarbonil)-L-*allo*-treoninato de bencilo (6,5 g, 21,0 mmol) en MeCN (120 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a -40 °C, después durante 1 h a TA. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en PE (1:3; v/v) para obtener 2-óxido de 3-(*terc*-butil) (4*S*,5*S*)-5-

metil-1,2,3-oxatiazolidin-3,4-dicarboxilato de 4-bencilo. RMN de ^{1}H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,36-7,26 (m, 5H), 5,43-5,28 (m, 1H), 5,27-4,99 (m, 2H), 4,14 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 1,68-1,19 (m, 12H).

Etapa 3: Se añadieron cloruro de rutenio (III) (0,077 g, 0,371 mmol) y $NaIO_4$ (4,77 g, 22,28 mmol) a una solución de 2-óxido de (4*S*,5*S*)-5-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3,4-dicarboxilato de 4-bencilo 3-(*terc*-butilo) (6,6 g, 18,6 mmol) en MeCN (75 ml) y agua (75 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 18 h a TA. La mezcla de reacción después se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el aceite en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en PE (1:2; v/v) para obtener 2,2-dióxido de 3-(*terc*-butil) (4*S*,5*S*)-5-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3,4-dicarboxilato de 4-bencilo. RMN de ^{1}H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,38-7,37 (m, 5H), 5,42-5,16 (m, 2H), 5,10-5,06 (m, 1H), 4,70-4,65 (m,1H), 1,55-1,49(s, 9H), 1,41-1,39 (m, 3H).

Etapa 4: Se añadieron cloruro de metilmagnesio (3,0 M en THF, 5,13 ml, 15,40 mmol a 0 °C en atmósfera de Ar) gota a gota durante un período de 30 min a una solución de 7-metoxi-2-metil-1*H*-indol (2,86 g, 17,77 mmol) en DCM (100 ml). Después se añadieron yoduro de cobre (I) (1,525 g, 15,40 mmol) y 2,2-dióxido de (4*S*,5*S*)-5-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3,4-dicarboxilato de 4-bencilo 3-(*terc*-butilo) (4,4 g, 11,85 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C, después d.n. a TA. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,05%), Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente: 2-55%; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para obtener (2*S*,3*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(7-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il)butanoato de bencilo. EM IEN calculada para $C_{26}H_{32}N_2O_5$ Na $[M + Na]^+$ 475,23, encontrada 475,30.

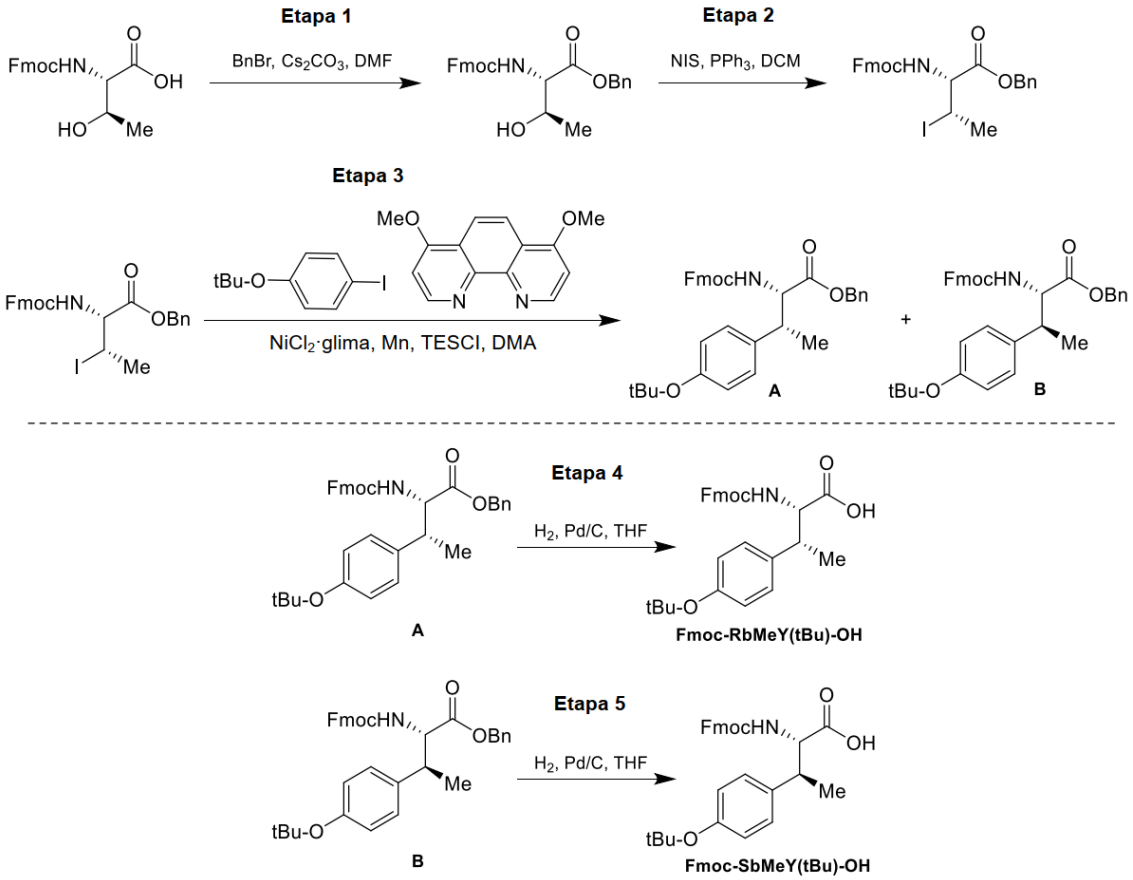
Etapa 5: Se disolvió (2*S*,3*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(7-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il)butanoato de bencilo (2,1 g, 4,6 mmol) en THF (60 ml). El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). Se añadió Pd/C (400 mg, 0,38 mmol, seco, 10 % en peso) al matraz. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (5 veces). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a TA en una atmósfera de dihidrógeno. El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite®. La torta filtrada se lavó con MeOH (3

× 100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM (1:10; v/v) para obtener ácido (2*S*,3*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(7-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il)butanoico. EM IEN calculada para $C_{19}H_{26}N_2O_5$ Na $[M + Na]^+$ 385,18, encontrada 385,25.

Etapa 6: Se añadió TFA (7 ml) a una solución agitada de ácido (2*S*,3*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil) amino)-3-(7-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il)butanoico (1,17 g, 3,23 mmol) en DCM (21 ml) a TA. La mezcla resultante se agitó a TA durante 2,5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar ácido (2*S*,3*S*)-2-amino-3-(7-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il)butanoico en bruto, que se usó en la Etapa 7 sin purificación adicional. EM IEN calculada para la Fórmula química: $C_{19}H_{27}N_2O_5$ $[M + H]^+$ 263,13, encontrada 263,15.

Etapa 7: Se añadieron $NaHCO_3$ (1,3 g, 15,3 mmol) y Fmoc-OSu (0,9 g, 2,7 mmol) a TA a una solución agitada de ácido (2*S*,3*S*)-2-amino-3-(7-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il)butanoico (0,8 g, 3,1 mmol) en THF (12 ml) y agua (12 ml). La mezcla resultante se agitó d.n. a TA. El pH se ajustó a ~3 mediante la adición de HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 × 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18 (330 g); Fase móvil A: agua (TFA al 0,05%), Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente: 25-70%; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para obtener ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(7-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il)butanoico. EM IEN calculada para $C_{29}H_{29}N_2O_5$ $[M + H]^+$ 485,20, encontrada 485,10. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,80 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 7,87-7,85 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,27-7,26 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,48-4,46 (m, 1H), 4,23-4,15 (m, 1H), 4,12-4,10 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,38-3,36 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Esquema de síntesis 49



Ácido (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(*tert*-butoxi)fenil)butanoico (Fmoc-RbMeY(*t*Bu)-OH) y ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(*tert*-butoxi)fenil)butanoico (Fmoc-SbMeY(*t*Bu)-OH)

Etapa 1: Se añadió BnBr (501 g, 2,93 mol) gota a gota a una solución de (((9*H*-fluoren-9-il) metoxi)carbonil)-L-treonina (500 g, 1,46 mol) en DMF (3,00 l) a TA. Se añadió Cs_2CO_3 (954 g, 2,93 mol) a la solución y la suspensión resultante se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua DI (20 l) a TA. Los sólidos se recuperaron mediante filtración. La torta filtrada se aclaró con agua DI (2 × 1 l) y se secó al vacío para proporcionar el producto en bruto. Los sólidos en bruto se trituraron con MTBE (10 l) a TA durante 2 h. La suspensión se filtró y la torta filtrada se secó a presión reducida. El residuo se trituró con PE (10 l) a TA durante 6 h. La suspensión se filtró y la torta filtrada se secó a presión reducida para proporcionar (((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-treoninato de bencilo. RMN de ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,66-7,65 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 10H), 5,19 (s, 2H), 4,42-4,19 (m, 5H), 1,18 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 2: Se añadieron *N*-yodosuccinimida (547 g, 2,43 mol) y PPh_3 (638 g, 2,43 mol) a

0 °C a una solución de (((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-treoninato de bencilo (350 g, 811 mmol) en DCM (3,5 l). La solución se agitó a 30 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/DCM/EtOAc = 10:10:1; v/v/v) para proporcionar (2*R*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-yodobutanoato de bencilo. RMN de ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,40-7,27 (m, 10H), 5,20 (c, *J* = 9,6 Hz, 2H), 4,53-4,50 (m, 2H), 4,42-4,37 (m, 2H), 4,24-4,21 (m, 1H), 1,84-1,79 (m, 3H).

Etapa 3: Solución A: Se disolvieron $NiCl_2$•glima (4,06 g, 18,5 mmol) y 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (4,44 g, 18,5 mmol) en DMA anh, (500 ml) en atmósfera de N_2 y la solución se agitó a TA durante 30 min. Solución B: Se disolvieron (2*R*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-yodobutanoato de bencilo (100 g, 185 mmol) y 1-(*terc*-butoxi)-4-yodobenceno (51,0 g, 185 mmol) en DMA anh. (250 ml). Se añadió solución B a la solución A en atmósfera de N_2. Una suspensión de manganeso (20,3 g, 369 mmol) en DMA anh. (20,1 ml) se añadió a la mezcla de reacción en atmósfera de N_2. Se añadió cloruro de trietilsililo (13,9 g, 92,4 mmol, 15,7 ml) a la suspensión en atmósfera de N_2. La suspensión se agitó a TA durante 12 h en atmósfera de N_2. Los sólidos se retiraron mediante filtración y se aclararon con EtOAc (3 × 800 ml). El filtrado se vertió en agua DI (2,0 l) y se extrajo con EtOAc (3 × 1,5 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 800 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en PE (50:1-0:1; v/v) para obtener (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil) amino)-3-(4-(*terc*-butoxi)fenil)butanoato de bencilo **A** y (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi) carbonil)amino)-3-(4-(*terc*-butoxi)fenil)butanoato de bencilo **B** en forma de una mezcla. La mezcla diastereoisomérica se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en PE (100:1–0:1; v/v).

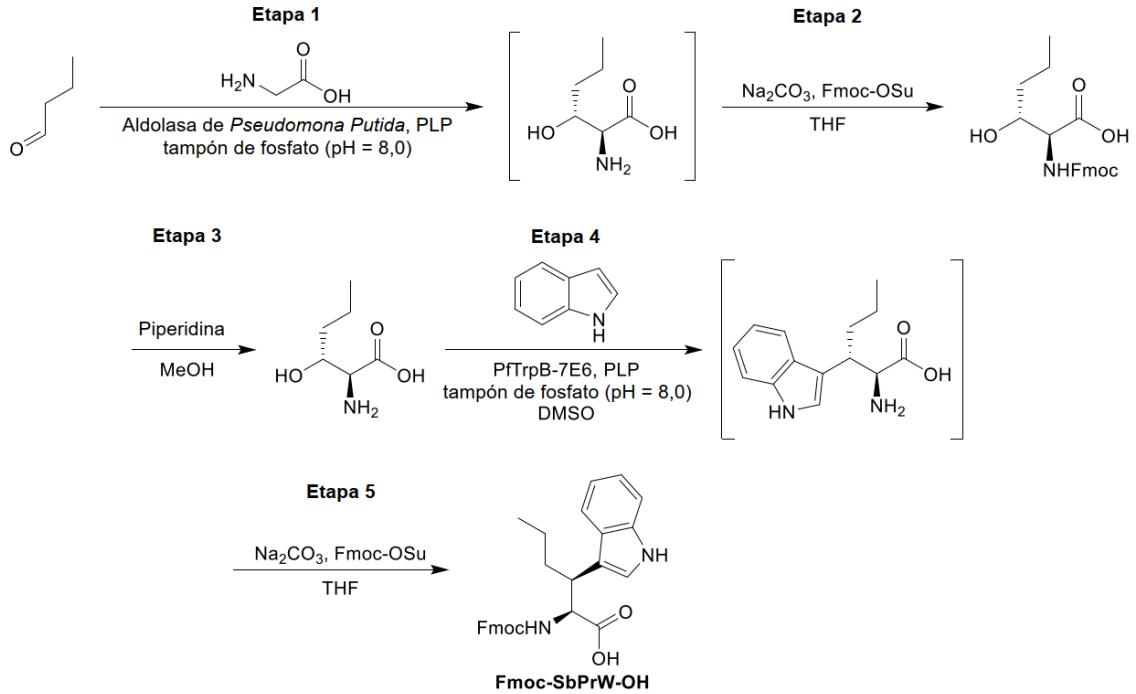
(2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-Fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(*terc*-butoxi)fenil) butanoato de bencilo (**A**). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,42-7,31 (m, 7H), 7,26-7,24 (m, 2H), 7,10-6,99 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,32-5,28 (m, 1H), 5,01 (dd, *J* = 40,4, 12,4 Hz, 2H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,44-4,41 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 4,23-4,18 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 1H), 1,34-1,28 (m, 12H).

(2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-Fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(*terc*-butoxi)fenil) butanoato de bencilo (**B**). RMN de ^{1}H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,41-7,28 (m, 9H), 6,90 (dd, *J* = 26,0, 8,4 Hz, 4H), 5,20-5,04 (m, 3H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,42-4,35 (m, 2H), 4,22-4,20 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 1,33-1,27 (m, 12H).

Etapa 4: Se añadió Pd/C (5 g, 10 % en peso) en atmósfera de Ar a un matraz que contenía una solución de (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(*terc*-butoxi)fenil) butanoato de bencilo (**A**) (60,0 g, 106 mmol) en THF (400 ml). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (3 veces). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a TA en una atmósfera de dihidrógeno (103,42 kPa (15 psi)). El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite®. La torta filtrada se aclaró con THF (1,0 l). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se trituró con PE (500 ml) durante 4 h. La suspensión resultante se filtró y la torta filtrada se aclaró con PE (200 ml). La torta filtrada se disolvió en MeCN (250 ml) y la solución resultante se vertió en agua DI (1,5 l) con agitación. La suspensión resultante se filtró y la torta filtrada se aclaró con agua DI (200 ml) y se secó al vacío para proporcionar ácido (2*S*,3*R*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(*terc*-butoxi)fenil)butanoico. EM IEN calculada para $C_{29}H_{31}NO_5$ [M + Na] 496, encontrada 496. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,23 (s a, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,15-4,06 (m, 4H), 3,16-3,18 (m, 1H), 1,25 (s, 12H).

Etapa 5: Se añadió Pd/C (8 g, 10 % en peso) en atmósfera de Ar a un matraz que contenía una solución de (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(*terc*-butoxi)fenil) butanoato de bencilo (**B**) (70,0 g, 124 mmol) en THF (450 ml). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (3 veces). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a TA en una atmósfera de dihidrógeno (103,42 kPa (15 psi)). El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite®. La torta filtrada se aclaró con THF (1,0 l). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se trituró con una mezcla de PE y MTBE (10:1, 500 ml) durante 4 h. La suspensión resultante se filtró y la torta filtrada se aclaró con PE (200 ml) y se secó al vacío para proporcionar ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-(*terc*-butoxi)fenil)butanoico. EM IEN calculada para $C_{29}H_{31}NO_5$ [M + Na] 496, encontrada 496. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (s a, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,25-4,07 (m, 4H), 3,17-3,10 (m, 1H), 1,24 (s, 12H).

Esquema de síntesis 50



Ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(1*H*-indol-3-il)hexanoico (Fmoc-SbPrW-OH)

Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 5 l purgado y mantenido en una atmósfera de nitrógeno se colocaron glicina (104,2 g, 1,39 mol), tampón de fosfato de potasio ac. 1 M (2,5 l, 50V, pH = 8,0) y PLP (736,1 mg, 0,003 mol). Se añadió aldolasa de *Pseudomona Putida* (25,0 g, 50 % en peso) a la solución a TA. Se añadió butiraldehído (50 g, 0,69 mol) y después la mezcla resultante se agitó d.n. a TA para proporcionar ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidroxihexanoic. EM IEN calculada para $C_6H_{13}NO_3$ $[M + H]^+$ 148, encontrada 148. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: Se añadieron THF (500 ml), Na_2CO_3 (147,2 g, 1,39 mol) y Fmoc-OSu (468,1 g, 1,39 mol) se añadieron a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla se agitó durante 3 h a TA. La mezcla se ajustó a pH = 3 con HCl 6 N ac. La mezcla después se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 × 2 l). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se concentraron al vacío. El residuo se purificó a través de columna de gel de sílice con MeOH en DCM (1:15; v/v) para obtener ácido (2*S*,3*R*)-2-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-hidroxihexanoico. EM IEN calculada para $C_{21}H_{23}NO_5$ $[M + H]^+$ 370, encontrada 370.

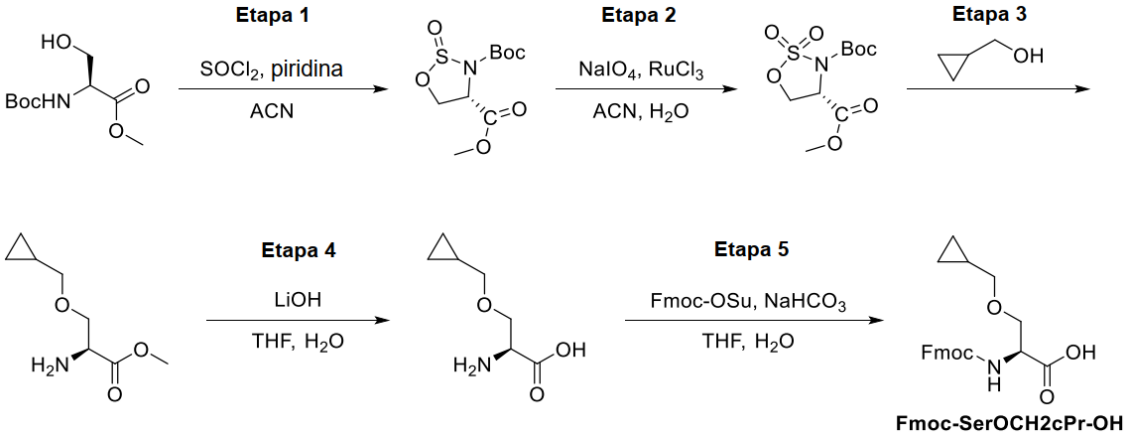
Etapa 3: En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 l, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó ácido (2*S*,3*R*)-2-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-hidroxihexanoico (42 g, 0,11 mol) y MeOH (820 ml) a TA. Se

añadió piperidina (48,5 g, 0,569 mol) y la solución resultante se agitó d.n. a TA. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (1 l). La solución se extrajo con EtOAc/PE (2:1; v/v; 3 × 300 ml). Las capas de agua se combinaron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se suspendió con *n*-heptano (420 ml) y los sólidos se recogieron por filtración para obtener ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidroxihexanoico en bruto. EM IEN calculada para $C_6H_{13}NO_3$ $[M + H]^+$ 148, encontrada 148.

Etapa 4: A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 l, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se le añadieron ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidroxihexanoico en bruto (9,36 g, 0,064 mol), tampón de fosfato de potasio 0,1 M (468 ml, pH = 8,0), DMSO (46.8 ml) y 1*H*-indol (7,45 g, 0,064 mol). La solución resultante se agitó a 65 °C. Se añadieron PLP (675 mg, 0,003 mol) y PfTrpB-7E6 (18,72 g, 200 % en peso) a la solución. La mezcla de reacción se agitó d.n. a 65 °C para obtener ácido (2*S*,3*S*)-2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)hexanoico, que se usó directamente en la siguiente etapa. EM IEN calculada para $C_{14}H_{18}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 247, encontrada 247.

Etapa 5: Se añadieron Na_2CO_3 (27 g, 0,254 mol), Fmoc-OSu (85,82 g, 0,254 mol) y THF (187,2 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C. La reacción se agitó durante d.n. a TA. Después, la solución se ajustó a pH = 3 con HCl 6 N ac. La mezcla después se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 × 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM (1:15; v/v) para proporcionar ácido (2*S*,3*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(1*H*-indol-3-il)hexanoico. EM IEN calculada para $C_{29}H_{28}N_2O_4$ $[M + H]^+$ 469, encontrada 469. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,92 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,70-7,55 (m, 3H), 7,45-7,24 (m, 6H), 7,15-6,95 (m, 3H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,31-4,13 (m, 3H), 3,55-3,45 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Esquema de síntesis 51



***N*-(((9*H*-Fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*O*-(ciclopropilmetil)-L-serina (Fmoc-SerOCH2cPr-OH)**

Etapa 1: Se añadieron piridina (36,1 g, 456 mmol) y cloruro de tionilo (27,1 g, 228 mmol) a una solución de (*terc*-butoxicarbonil)-L-serinato de metilo (20,0 g, 91 mmol) en acetonitrilo (400 ml) a -40 °C y en atmósfera de Ar. Después de agitar a -40 °C durante 20 min, el baño de enfriamiento se retiró y la reacción se agitó a TA durante 30 min. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-50 % en PE para obtener 2-óxido de 4-metil (4*S*)-1,2,3-oxatiazolidin-3,4-dicarboxilato de 3-(*terc*-butilo). RMN de ^{1}H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 5,13-4,87 (m, 2H), 4,71-4,47 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

Etapa 2: Se añadieron peryodato de sodio (13,6 g, 63,3 mmol) y cloruro de rutenio (III) (220 mg, 1,1 mmol) a 0 °C a una solución agitada de 2-óxido de 4-metil (4*S*)-1,2,3-oxatiazolidin-3,4-dicarboxilato de 3-(*terc*-butilo) (14,0 g, 52,8 mmol) en acetonitrilo (140 ml). Se añadió agua (140 ml) a la mezcla a 0 °C y se agitó d.n. a TA. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 × 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-50 % en PE para obtener 2,2-dióxido de 4-metil (*S*)-1,2,3-oxatiazolidin-3,4-dicarboxilato de 3-(*terc*-butilo). RMN de ^{1}H (300 MHz, cloroformo-*d*): δ 4,88-4,61 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).

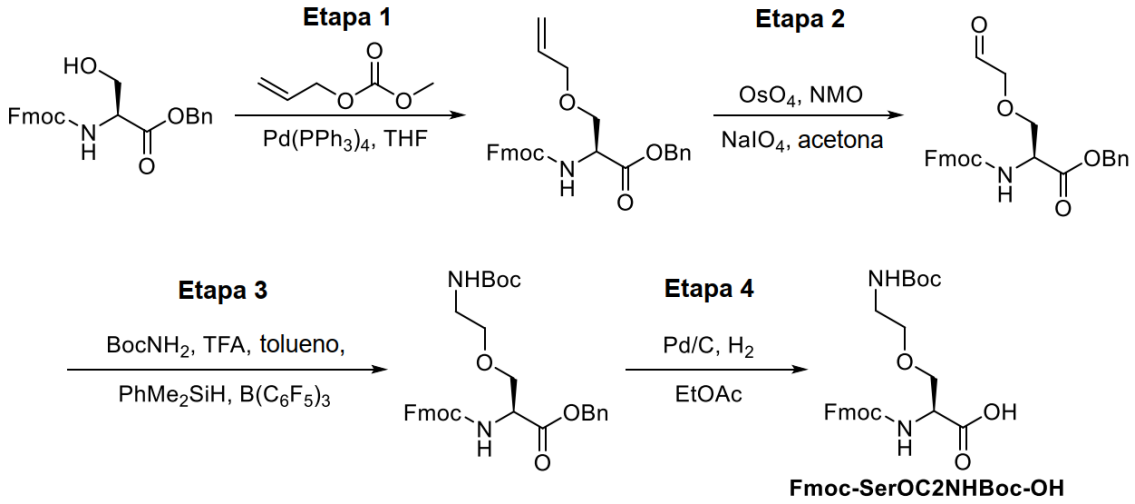
Etapa 3: Una mezcla de 2,2-dióxido de 4-metil (*S*)-1,2,3-oxatiazolidin-3,4-dicarboxilato de 3-(*terc*-butilo) (7,1 g, 25,2 mmol) y ciclopropilmetanol (1,8 g, 25,2 mmol) se agitó a 90 °C d.n. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a presión reducida para proporcionar *O*-

(ciclopropilmetil)-L-serinato de metilo, que se usó directamente en la Etapa 4 sin purificación.

Etapa 4: Una solución ac.1 N de LiOH (50,5 ml, 50,5 mmol) a 0 °C se añadió a una solución agitada de *O*-(ciclopropilmetil)-L-serinato de metilo (4,37 g, 25,2 mmol) en THF (40 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 4 h. La reacción se acidificó con HCl 1 M (50 ml) a pH ~2–3 y se extrajo con EtOAc (3 × 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 × 100 ml), se secó sobre Na2SO4 anh. y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener *O*-(ciclopropilmetil)-L-serina, que se usó directamente en la Etapa 5.

Etapa 5: Se añadieron $NaHCO_3$ (10,6 g, 126 mmol) y Fmoc-OSu (7,6 g, 22,6 mmol) a una solución agitada de *O*-(ciclopropilmetil)-L-serina (4,0 g, 25,1 mmol, en bruto) en THF (40 ml) y agua (40 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó d.n. a TA. El valor del pH se ajustó a ~5 con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (2 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante *Rp* Ultrarrápida (Columna: Ultrarrápida C18 330 g; Fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 al 0,05 %), Fase móvil B: MeCN; Caudal: 70 ml/min; Gradiente: 2-20 % de B en 5 min; 20-30% de B en 5 min; 30-80 % de B en 25 min, Detector: UV 210 nm) para obtener *N*-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*O*-(ciclopropilmetil)-L-serina. EM IEN calculada para $C_{22}H_{24}NO_5$ $[M + H]^+$ 382,16, encontrada 382,20. RMN de ^1H (300 MHz, metanol-d_4): δ 7,86-7,75 (m, 2H), 7,74-7,57 (m, 2H), 7,47-7,21 (m, 4H), 4,51-4,15 (m, 4H), 3,93-3,69 (m, 2H), 3,44-3,31 (m, 2H), 1,13-0,90 (m, 1H), 0,58-0,39 (m, 2H), 0,31-0,08 (m, 2H).

Esquema de síntesis 52



***N*-(((9*H*-Fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*O*-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-L-serina (Fmoc-SerOC2NHBoc-OH)**

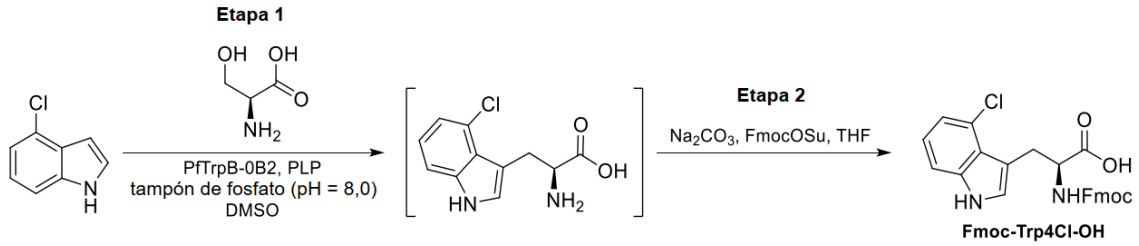
Etapa 1: Se añadieron metil carbonato de alilo (3,3 g, 28,7 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,66 g, 1,44 mmol) a una solución agitada de (((9*H*-fluoren-9-il) metoxi)carbonil)-L-serinato de bencilo (6.0 g, 14,4 mmol) en THF (120 ml) a TA en atmósfera de Ar. La mezcla resultante se agitó d.n. a 65 °C, después se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en PE (1:2; v/v) para obtener *N*-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*O*-alil-L-serinato de bencilo. EM IEN calculada para $C_{28}H_{28}NO_5$ $[M + H]^+$ 458,19, encontrada 458,05. RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,45-7,33 (m, 9H), 5,87-5,75 (m, 2H), 5,28-5,16 (m, 4H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,49-4,36 (m, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,04-3,89 (m, 3H), 3,75-3,72 (m, 1H).

Etapa 2: Se añadieron NMO (3,0 ml, 12,7 mmol, 50 % en agua) y OsO_4 (2,9 ml, 1,2 mmol, 10 % en agua) a una solución agitada de *N*-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*O*-alil-L-serinato de bencilo (5,3 g, 11,6 mmol) en acetona (53 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada ac. de $NaHSO_3$ (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anh. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH (53 ml). Se añadió peryodato de sodio (27,3 g, 12,7 mmol) a la solución y se agitó d.n. a TA. La mezcla de reacción se inactivó con agua (250 ml) y se extrajo con Et_2O (3 × 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*O*-(2-oxoetil)-L-serinato de bencilo. EM IEN calculada para $C_{27}H_{25}NO_6Na$ $[M + Na]^+$ 482,17, encontrada 482,10.

Etapa 3: Se añadieron carbamato de *terc*-butilo (5,7 g, 48,3 mmol) y TFA (1,2 ml, 16,1 mmol) a TA a una mezcla de *N*-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*O*-(2-oxoetil)-L-serinato de bencilo (3,7 g, 8,1 mmol) en tolueno (40 ml). La reacción se agitó d.n. a TA. Se añadieron dimetilfenilsilano (2,7 g, 20,1 mmol) y tris(pentafluorofenil)borano (0,82 g, 1,6 mmol) a la mezcla de reacción. La solución se agitó d.n. a TA. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en PE (1:2; v/v) para obtener *N*-(((9*H*-fluoren-9-il) metoxi)carbonil)-*O*-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-L-serinato de bencilo. EM IEN calculada para $C_{32}H_{36}N_2O_7Na$ $[M + Na]^+$ 583,25, encontrada 583,15.

Etapa 4: Se disolvió *N*-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*O*-(2-((*terc*-butoxicarbonil) amino)etil)-L-serinato de bencilo (2,2 g, 3,92 mmol) en EtOAc (70 ml). El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). Se añadió Pd/C (300 mg, 0,28 mmol, seco, 10 % en peso) al matraz. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (5 veces). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a TA en una atmósfera de dihidrógeno. El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite®. La torta filtrada se lavó con MeOH (3 × 100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM (1:10; v/v) para obtener *N*-(((9*H*-fluoren-9-il) metoxi)carbonil)-*O*-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-L-serina. EM IEN calculada para $C_{25}H_{31}N_2O_7$ $[M + H]^+$ 471,21, encontrada 471,10. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12,75 (s, 1H), 7,90-7,88 (m, 2H), 7,74-7,62 (m,3H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,34-4,15 (m, 4H), 3,72-3,68 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,15-3,00 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Esquema de síntesis 53



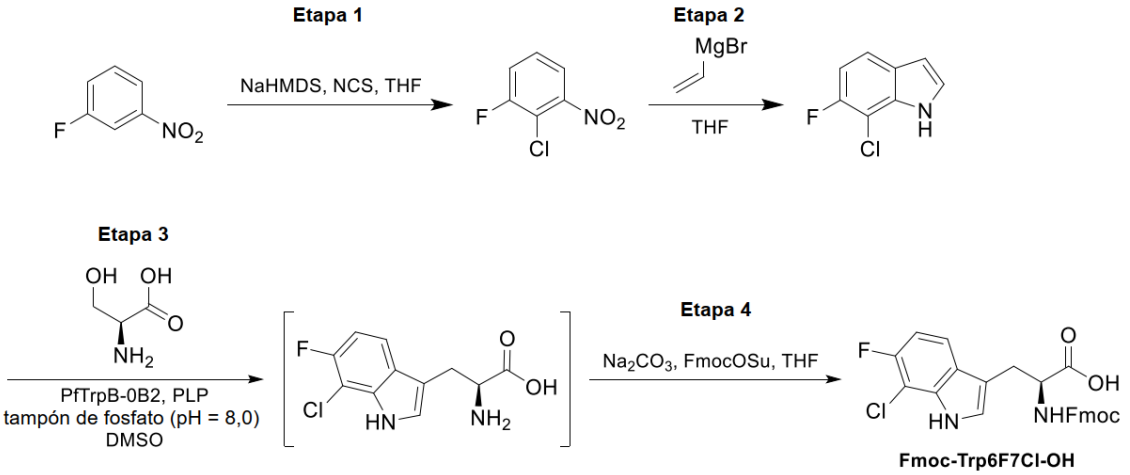
Ácido *(S)*-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-cloro-1*H*-indol-3-il)propanoico (Fmoc-Trp4Cl-OH)

Etapa 1: Se colocaron DMSO (120 ml), 4-cloro-1*H*-indol (17 g, 110 mmol), ácido (*S*)-2-amino-3-hidroxipropanoico (12,37 g, 118 mmol) y tampón de fosfato de potasio 0,2 M (800 ml, 112 mmol, pH = 8) en un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 2 l, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de N_2. La solución resultante se calentó a 65 °C. Se añadieron PLP (84,7 mg) en H_2O DI (2 ml) y PfTrpB-0B2 (1,19 g, 7 % en peso) en tampón de fosfato de potasio 0,2 M (2 ml) a la solución. La solución resultante se agitó d.n. a 65 °C. Tras finalizar, la solución resultante se usó directamente en la Etapa 2.

Etapa 2: Se añadieron Na_2CO_3 (23,68 g), Fmoc-OSu (40,88 g) y THF (240 ml) en la mezcla de reacción de la Etapa 1 a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a TA. La solución se ajustó a pH = 3 con una solución ac. de HCl 6 N. Los sólidos se retiraron mediante

filtración. El licor madre se extrajo con EtOAc (3 × 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua DI (2 × 1 l) y salmuera (1 l), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron, y se concentraron al vacío. Los sólidos se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20 % en DCM. Las fracciones del producto se recogieron y se secaron a presión reducida. El producto se trituró después con DCM (15V) y los sólidos se recogieron mediante filtración para proporcionar ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4-cloro-1*H*-indol-3-il)propanoico. EM IEN calculada para $C_{26}H_{21}ClN_2O_4$ $[M + H]^+$ 461, encontrada 461. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,63 (s, 1H), 11,23 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,92-7,81 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 17,6, 7,5 Hz, 2H), 7,50-7,22 (m, 6H), 7,09-6,97 (m, 2H), 4,34 (ddd, *J* = 10,5, 8,2, 4,4 Hz, 1H), 4,26-4,13 (m, 3H), 3,56 (dd, *J* = 14,6, 4,5 Hz, 1H), 3,14-2,92 (m, 1H).

Esquema de síntesis 54



Ácido *(S)*-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-indol-3-il)propanoico (Fmoc-Trp6F7Cl-OH)

Etapa 1: Se añadieron THF (4 l, 10 V) y3-fluoronitrobenceno (400 g, 2840 mmol) a un matraz de fondo redondo de 4 bocas en atmósfera de N_2 y a TA. El matraz se enfrió después a -78 °C y se añadió NaHMDS 2,0 M en THF (2835 ml, 5700 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. Después se añadió *N*-clorosuccinimida (1136 g, 8505 mmol) a -78 °C y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió después mediante la adición de una solución ac. sat. de NH_4Cl (8 l) a -78 °C. La mezcla resultante se extrajo con PE (3 × 3 l). Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N ac. (2 × 3 l), agua DI (2 × 3 l) y salmuera (3 l), se secaron sobre anh Na_2SO_4 anh., se

filtraron y se concentraron al vacío para obtener 2-cloro-1-fluoro-3-nitrobenceno en bruto.

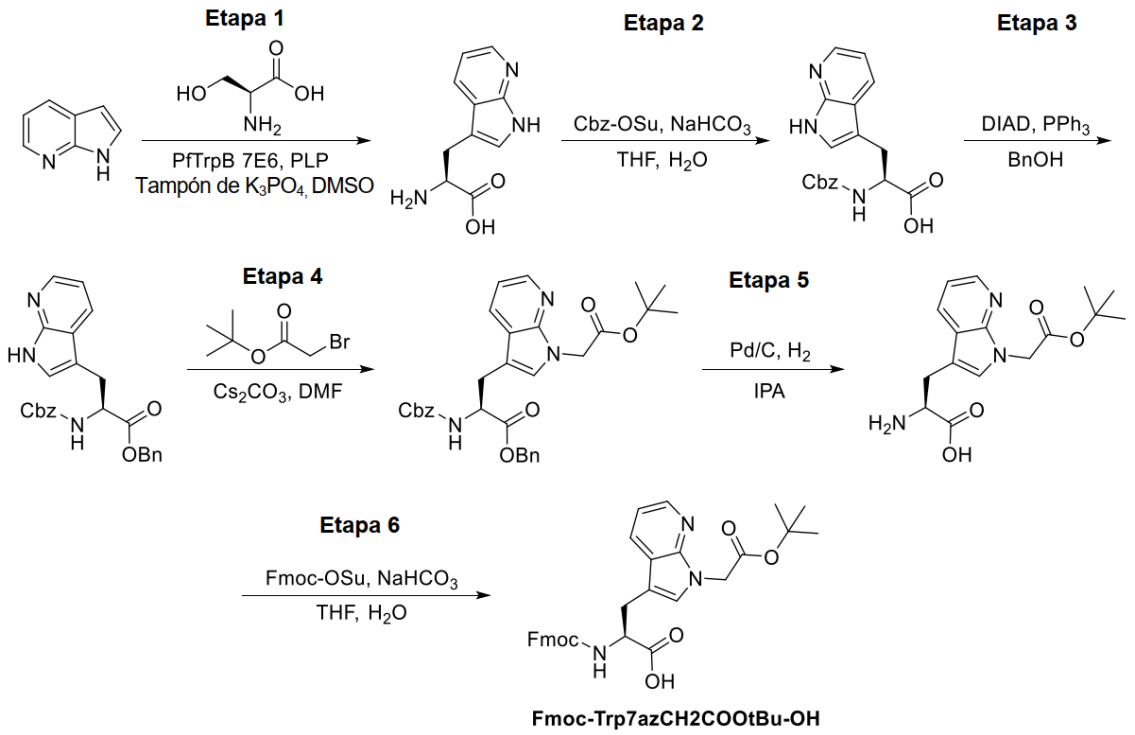
Etapa 2: Se añadió THF anh. (5 l, 10V) en atmósfera de N_2 en un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 20 l. Se añadió 2-cloro-1-fluoro-3-nitrobenceno (500 g, 2080 mmol) al matraz a TA. La mezcla de reacción después se enfrió a -78 °C y se añadió bromuro de vinilmagnesio 1,0 M en THF (8.34 l, 8300 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a -78 °C. La reacción se interrumpió después en NH_4Cl ac. sat. (5 l) a -78 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 × 5 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 l), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 2% en PE para proporcionar 7-cloro-6-fluoro-1*H*-indol. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,63 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,6, 4,8 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 10,1, 8,6 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 3,1, 1,9 Hz, 1H).

Etapa 3: Se colocó DMSO (1,6 l, 10V) en una atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 20 l. Se añadió 7-cloro-6-fluoro-1*H*-indol (157 g, 926 mmol) al matraz a TA, seguido de L-serina (100,2 g, 953,6 mmol) y tampón de fosfato de potasio 0,2 M (pH = 8, 6,4 l, 40V). Posteriormente, se añadió PfTrpB-0B2 (22 g, 14 % en peso) al reactor a 65 °C. Después se añadió PLP (1,37 g, 5,17 mmol) al reactor a 65 °C y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a 65 °C. La solución se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4: Se añadió THF (2,3 l, 17V) en la solución de la Etapa 3 a TA. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió Na_2CO_3 (216,0 g, 2038 mmol) al matraz, seguido de Fmoc-OSu (343,8 g, 1019 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. Después se enfrió a 5 °C y se acidificó a pH ~4 con HCl 3 N ac. (3 l). La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (10 l) y se filtró a través de Celite® (500 g). La torta filtrada se lavó con EtOAc (2 × 10 l). Después, el filtrado se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (10 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ al 5 % ac. (3 × 10 l), HCl 1 N acuoso (10 l), agua DI (2 × 10 l) y salmuera (10 l). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante trituración con DCM (5,6 l, 36V) y la torta se secó al vacío a TA d.n. para producir ácido *(S)*-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-indol-3-il)propanoico. EM IEN calculada para $C_{26}H_{20}ClFN_2O_4$ $[M + H]^+$ 479, encontrada 479. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,50 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,59 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 7,50 (dt, *J* = 13,2, 6,6 Hz, 2H), 7,36 (tt, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 2H), 7,29-7,18 (m, 3H), 6,97 (dd, *J* = 10,1, 8,6 Hz, 1H), 4,24 (td, *J* = 8,9, 4,8 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 3,1 Hz, 2H), 4,14 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,17 (dd, *J* = 14,7, 4,9 Hz,

1H), 3,02 (dd, *J* = 14,8, 9,4 Hz, 1H).

Esquema de síntesis 55



Ácido (*S*)-2-((((9*H*-Fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(1-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)propanoico (Fmoc-Trp7azCH2COO*t*Bu-OH)

Etapa 1: Se añadieron L-serina (7,1 g, 67,7 mmol), dihidrogenofosfato de (4-formil-5-hidroxi-6-metilpiridin-3-il)metilo (0,042 g, 0,17 mmol) y aldolasa de *Pseudomona Putida* (0,80 g, 34 mmol) a una mezcla de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (4,00 g, 33,9 mmol) en tampón 1 M (184 ml, pH = 8,0, K_3PO_4) y DMSO (16 ml) a 65 °C. La mezcla se agitó d.n. a 65 °C. La mezcla en bruto de ácido (*S*)-2-amino-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)propanoico se usó sin tratamiento o purificación en la Etapa 2. EM IEN calculada para $C_{10}H_{12}N_3O_2$ $[M + H]^+$ 206,09, encontrada 206,05.

Etapa 2: La mezcla en bruto de ácido (*S*)-2-amino-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)propanoico (6,9 g, 34 mmol) de la Etapa 1 se diluyó con THF (200 ml) y agua (200 ml). Se añadieron $NaHCO_3$ (5,7 g, 67,2 mmol) y *N*-(benciloxicarboniloxi)succinimida (18,4 g, 74,0 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. El pH se ajustó a ~3 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se

purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM para obtener ácido (*S*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)propanoico. EM IEN calculada para $C_{18}H_{18}N_3O_4$ $[M + H]^+$ 340,12, encontrada 340,05. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12,67 (s, 1H), 11,28 (s, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40-7,22 (m, 6H), 7,02-7,00 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,23-4,20 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,01-2,99 (m, 1H).

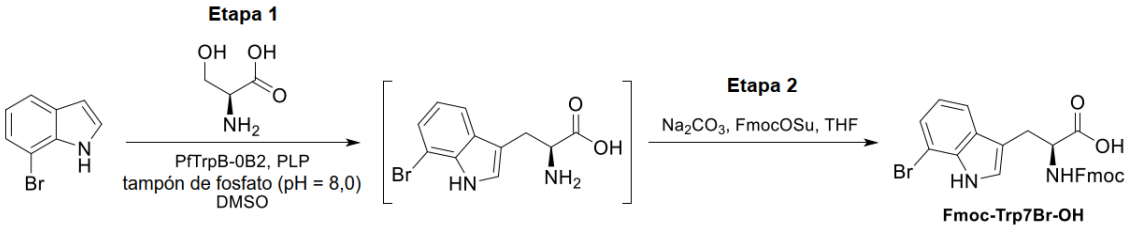
Etapa 3: Se añadieron trifenilfosfina (3,7 g, 14,1 mmol), bencilo alcohol (1,9 g, 17,7 mmol) y DIAD (2,8 ml, 14,1 mmol) a una mezcla de ácido (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)propanoico (4,0 g, 11,8 mmol) en THF anh. (80 ml) en una atmósfera de Ar a TA. La mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc en PE para obtener (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il) propanoato de bencilo. EM IEN calculada para $C_{25}H_{24}N_3O_4$ $[M + H]^+$ 430,17, encontrada 430,15.

Etapa 4: Se añadieron 2-bromoacetato de *terc*-butilo (2,1 g, 10,9 mmol) y Cs_2CO_3 (8,9 g, 27,2 mmol) a una solución de (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridin-3-il)propanoato de bencilo (3,9 g, 9,1 mmol) en DMF anh. (40 ml) en una atmósfera de Ar a TA. La mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (550 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 × 250 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc en PE para obtener (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(1-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)propanoato de bencilo. EM IEN calculada para $C_{31}H_{34}N_3O_6$ $[M + H]^+$ 544,24, encontrada 544,20.

Etapa 5: Se disolvió (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(1-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)propanoato de bencilo (4,0 g, 7,4 mmol) en isopropanol (80 ml). El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). Se añadió Pd/C (0,78 g, 7,4 mmol, seco, 10 % en peso) al matraz. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (5 veces). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a TA en una atmósfera de dihidrógeno. El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 (5 veces). La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite®. La torta filtrada se lavó con MeOH (3 × 50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener ácido (*S*)-2-amino-3-(1-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*] piridin-3-il)propanoico. EM IEN calculada para $C_{16}H_{22}N_3O_4$$[M + H]^+$ 320,15, encontrada 320,10.

Etapa 6: Se añadieron Fmoc-OSu (1,90 g, 5,64 mmol) y $NaHCO_3$ (2,63 g, 31,3 mmol) a una solución de ácido (*S*)-2-amino-3-(1-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il) propanoico (2,0 g, 6,3 mmol) en THF (40 ml) y H_2O (40 ml) a TA. La mezcla se agitó d.n. a TA. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a ~3 con HCl 1 M y después se extrajo con EtOAc (3 × 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna *Rp*-ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna: Ultrarrápida C18; Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente: 5-70%; Detector: UV 210 nm. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para obtener ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(1-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)propanoico. EM IEN calculada para $C_{31}H_{32}N_3O_6$ $[M + H]^+$ 542,22, encontrada 542,15. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,85 (s, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 8,07-8,05 (m, 1H), 7,94-7,84 (m, 3H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,51-7,04 (m, 6H), 4,94 (s, 2H), 4,34-4,11 (m, 4H), 3,23-3,18 (m, 1H), 3,08-3,02 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

Esquema de síntesis 56



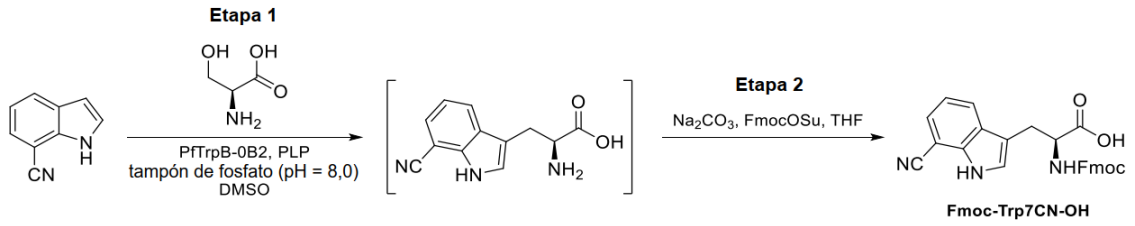
Ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(7-bromo-1*H*-indol-3-il)propanoico (Fmoc-Trp7Br-OH)

Etapa 1: Se colocaron DMSO (600 ml), 7-bromo-1*H*-indol (60 g, 300 mmol), ácido (*S*)-2-amino-3-hidroxipropanoico (33,9 g, 322 mmol), tampón de fosfato de potasio 0,2 M (2400 ml, 40 V, pH = 8,0) se pusieron en un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 2 l, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de N_2. La solución resultante se agitó a 65 °C. Se añadieron PLP (234 mg) en agua DI (6 ml) y PfTrpB-0B2 (4,2 g, 7 % en peso) en tampón de fosfato de potasio 0,2 M (6 ml, pH = 8) a la solución. La solución resultante se agitó d.n. a 65 °C. La solución resultante se usó directamente en la Etapa 2.

Etapa 2: Se añadieron Na_2CO_3 (63,9 g, 603 mmol), Fmoc-OSu (111.6 g, 331 mmol) y THF (360 ml) a 0 °C en la solución de la Etapa 1. La solución resultante se agitó durante 2 h a TA. La

solución se ajustó a pH = 3 con HCl 6 N ac. Los sólidos se retiraron mediante filtración. El licor madre se extrajo con EtOAc (3 × 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua DI (3 × 6 l) y salmuera (3 l), se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 50% en DCM. Después, el producto se trituró con DCM (15V) y los sólidos se recogieron mediante filtración para obtener ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(7-bromo-1*H*-indol-3-il)propanoico. EM IEN calculada para $C_{26}H_{21}BrN_2O_4$ $[M + H]^+$ 505, encontrada 505. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,99 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,64-7,53 (m, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,32-7,21 (m, 3H), 7,17 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,87 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,19-4,12 (m, 2H), 3,99 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,21 (dd, *J* = 14,3, 4,6 Hz, 1H), 3,03 (dd, *J* = 14,5, 7,4 Hz, 1H), 2,54 (s, 1H).

Esquema de síntesis 57



Ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(7-ciano-1*H*-indol-3-il)propanoico (Fmoc-Trp7CN-OH)

Etapa 1: Se añadió sulfóxido de dimetilo (1,5 l, 10V) a un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 20 l, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de N_2. Se añadió tampón de fosfato ded potasio (0,2 M, pH = 8, 6 l, 40V) al matraz a TA, seguido de 1*H*-indol-7-carbonitrilo (150 g, 1060 mmol) y L-serina (116,4 g, 1108 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 65 °C en atmósfera de N_2. Después se añadió PfTrpB-0B2 (15 g, 10 % en peso) al matraz, seguido de PLP (1,56 g, 5,90 mmol), y la mezcla resultante se agitó d.n. a 65 °C. La solución resultante se usó directamente en la Etapa 2.

Etapa 2: Después de 16 h, la mezcla de la Etapa 1 se enfrió lentamente a 0 °C. Se añadió THF (2,55 l, 17V) al matraz a 0 °C, seguido de Na_2CO_3 (248,4 g, 2321 mmol) y Fmoc-OSu (391,6 g, 1162 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h más. Después, la mezcla se acidificó hasta pH = 4 con HCl 6 N ac. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 × 6 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 × 6 l) y salmuera (6 l),

se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante trituración con una mezcla de DCM (4,5 l, 3V) y hexano (4,5 l, 3V) a TA durante 12 h. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con hexano (1 l) y se secaron a TA para proporcionar ácido (*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(7-ciano-1*H*-indol-3-il)propanoicoico. EM IEN calculada para $C_{27}H_{21}N_3O_4$ $[M + H]^+$ 452, encontrada 452. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,81 (s, 1H), 11,84 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,97 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,69-7,56 (m, 3 H), 7,49-7,35 (m, 3 H), 7,29 (dtd, *J* = 15,0, 7,5, 1,2 Hz, 2 H), 7,17 (c, *J* = 8,3, 7,7 Hz, 1 H), 4,31-4,06 (m, 4 H), 3,25 (dd, *J* = 14,7, 4,6 Hz, 1 H), 3,08 (dd, *J* = 14,7, 9,9 Hz, 1 H).

Preparación de los compuestos finales

A. <u>Procedimiento generalizado para sintetizar precursores peptídicos lineales</u>

Los péptidos de la **Tabla 1** y la **Tabla 2** se sintetizaron usando la síntesis en fase sólida convencional usando la química de Fmoc/*t*Bu como se ejemplifica en Chan, W. C.; White, P.D. "*Fmoc Solid-Phase Synthesis: a Practical Approach*", Oxford University Press, Oxford, **2000**; Steward, J.; Young, J. "*Solid Phase Peptide Synthesis*", Pierce Chemical Company, Rockford, 1984.; Benoiton, N.L. "*Chemistry of Peptide Synthesis*", CRC Press, Nueva York, **2006**; y Lloyd-Williams, P.; Albericio, F.; Giralt, E. "*Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins*", CRC Press, Nueva York, **1997**.

Durante la elongación de la cadena peptídica, el grupo α-amino de cada aminoácido se protegió con un grupo 9*H*-fluoren-9-ilmetoxicarbonilo (Fmoc). Para evitar cualquier reacción secundaria durante las etapas de elongación de la cadena, cualesquier cadenas laterales de aminoácidos reactivas también llevan grupos protectores lábiles en ácido, enmascarando eficazmente los grupos reactivos hasta su retirada tras el tratamiento con ácido fuerte. Después de completar cada etapa de acoplamiento, el grupo Fmoc del aminoácido *N*-terminal se retiró con piperidina o 4-metilpiperidina y la resina se lavó minuciosamente para preparar el acoplamiento del posterior derivado de aminoácido protegido con Fmoc.

Los grupos protectores de cadenas laterales utilizados fueron:

terc-butilo (*t*Bu) para L-Asp, L-Glu, α-Me-L-Ser, L-Ser, *N*-Me-L-Ser, hS, L-Thr, *N*-Me- L-Thr, L-Tyr, Phe4COOH, Phe3COOH, *N*-Me-L-Glu, hE, Apm, TyrOcm, SbMeY, RbMeY, TrpCH2COOH, NxG21, CeG, NhEG, F4MCO2H, BCP3CO2H, alT, Pipc5CO2H, AlaPentOH, RbOHPhe4COOH, dProt4OAcOH, dProc4OH, dProt4OH, 3Pal4CO2H, AlaPyrim4COOH,

Phe2F4COOH, Phe3F4COOH, Phe35F24COOH, Phe3Cl4COOH, RbOHPhe, SbMePhe4COOH, dProc4CH2COOH;

tritilo (Trt) para L-Asn, L-Cys, L-Gln, *N*-Me-L-Asn, NEtCONH2G, NEtCONH2A, dProt4Tet, SbOHAsn (con alcohol protegido con TBDMS), RbOHAsn (con alcohol protegido con TBDMS);

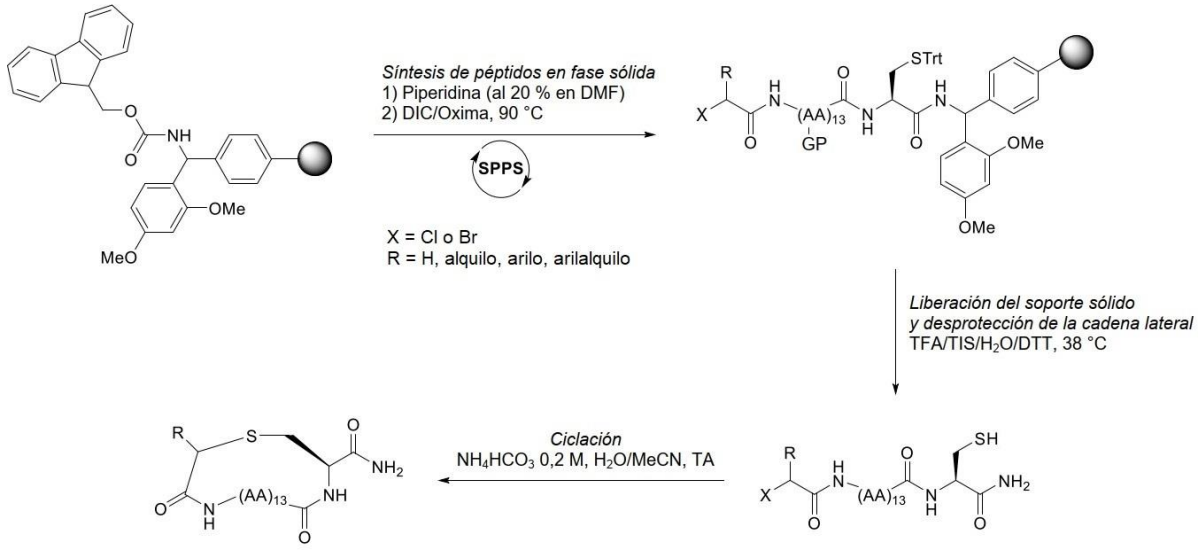
terc-butoxi-carbonilo (Boc) para L-Lys, L-Dab, L-Dap, L-Orn, hK, L-Trp, α-Me-L-Trp, L-His, Phe4CH2NH2, mAF, AlaPiperaz, AEF, Pip2c, NMeDab, DapMe, Prot4NH2, Pipc4NH2, dProc4NH2, dProt4NH2, dProt4CH2NH2, LysMe, Bav, SerOC2NH2, AlaPyrim4NH2 (bis-Boc);

y, 2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofurano-5-sulfonilo (Pbf) para L-Arg y hR.

Los aminoácidos protegidos con Fmoc se obtuvieron normalmente de proveedores tales como Sigma-Aldrich® (Millipore Sigma, St. Louis, MO, EE.UU.), Novabiochem® (Millipore Sigma, St. Louis, MO, EE.UU.), Chem-Impex (Wood Dale, IL, EE.UU.), Combi-Blocks (San Diego, CA, EE.UU.), Ambeed (Arlington Hts, IL, EE.UU.), AstaTech, Inc. (Bristol, PA, EE.UU.), Iris Biotech (Marktredwitz, Alemania), Acrotein BioChem, Inc. (Hoover, AL, EE.UU.), Amatek (Berwyn, PA, EE.UU.), ChemScene LLC (Monmouth Junction, NJ, EE.UU.), BLD Pharmatech Co., Limited (Cincinnati, OH, EE.UU.), AchemBlock (Hayward, CA, EE.UU.), AA Blocks LLC (San Diego, CA, EE.UU.), abcr GmbH (Karlsruhe, Alemania), Enamine Ltd. (Kiev, Ucrania), Chem Shuttle (Burlingame, CA, EE.UU.) o PharmaBlock, Inc. (Hatfield, PA, EE.UU.).

B. Procedimientos de síntesis utilizados para preparar péptidos cíclicos de tioéter

Esquema de síntesis 58



1. **Procedimiento A**

a) Síntesis de péptidos en fase sólida (SPFS)

Se sintetizaron péptidos en un sintetizador Liberty Blue™ de CEM Corporation (Matthews, NC), usando la síntesis en fase sólida convencional usando la química Fmoc/*t*Bu como se ha resumido anteriormente en el Esquema de síntesis 58.

Las reacciones se realizaron normalmente a escala de 50 µmol usando resina Rink Amide MBHA LL (malla 100-200), 0,4 mmol/g de carga, Poliestireno reticulado DVB al 1 %, Novabiochem®). Todos los aminoácidos se disolvieron a una concentración de 0,2 M en NMP o DMF anh. Los aminoácidos se activaron con cantidades equimolares de solución de Oxima Pura (0,5 M en DMF anh.) y un exceso molar de 2 veces de solución de DIC (0,5 M en DMF anh.).

Cada ciclo de síntesis incluyó: (1) Desprotección del aminoácido con Fmoc mediante piperidina al 20 % (v/v) o *N*-metilmorfolina (NMM) en DMF anh. (calentamiento asistido por microondas a 90 °C, 1 min); (2) Acoplamiento (potencialmente repetido dos veces para acoplamientos difíciles) con aminoácido protegido con Fmoc/DIC/Oxima (5, 5 y 10 equiv., respectivamente; calentamiento asistido por microondas a 90 °C, 2 o 4 min). Los ciclos de desprotección de Fmoc y de acoplamiento de aminoácidos protegidos con Fmoc se repitieron con los monómeros deseados hasta que se formó el péptido lineal completo; (3) El extremo *N* del péptido protegió con caperuza en última instancia con el grupo 2-cloroacetilo o 2-halo-2-acetilo sustituido necesario mediante acoplamiento con ácido cloroacético o el correspondiente ácido 2-bromo-2-acético sustituido, respectivamente, y DIC (5 y 10 equiv, respectivamente; calentamiento asistido por microondas a 90 °C, 2 min; repetido dos veces).

a) Escisión y desprotección

Después de completarse la síntesis, el péptido lineal unido a la resina se transfirió a una columna de plástico frita. La resina se lavó con DCM y después se secó a presión negativa en un sistema de escisión de péptidos Razor® de CEM Corporation (Matthews, NC). El péptido se desprotegió y se escindió del soporte sólido mediante tratamiento con TFA/H_2O/TIS/DODT (92,5:2,5:2,5:2,5; v/v/v/v; 10 ml) a 38 °C durante 30 min. La solución se recogió en un tubo de centrífuga de 50 ml. La resina se lavó con TFA (2 × 2 ml). La solución de escisión se concentró parcialmente a un volumen de ~5 ml al vacío. El péptido lineal en bruto precipitó en la solución de escisión de TFA usando *terc*-butil metil éter (MTBE) enfriado; 40 ml) y se recogió mediante centrifugación (4000 rpm). El sobrenadante se retiró. Se añadió MTBE frío (30 ml) adicional al sedimento de péptidos y se aclaró mediante centrifugación. El sedimento de péptidos en bruto resultante se secó por soplado mediante una corriente de nitrógeno gaseoso.

b) Ciclación de péptidos

Los sólidos en bruto se disolvieron en una mezcla 1:1 (v/v) de agua DI/MeCN (15 ml). El pH se ajustó a pH 8 añadiendo una solución acuosa de bicarbonato de amonio 0,2 M (3 ml). La solución se agitó a TA durante aproximadamente 2 h y se controló mediante UPCL-EM. Después de que se completase la reacción, la solución de reacción se interrumpió añadiendo TFA (200 µl), se congeló y se liofilizó.

c) Purificación por HPLC

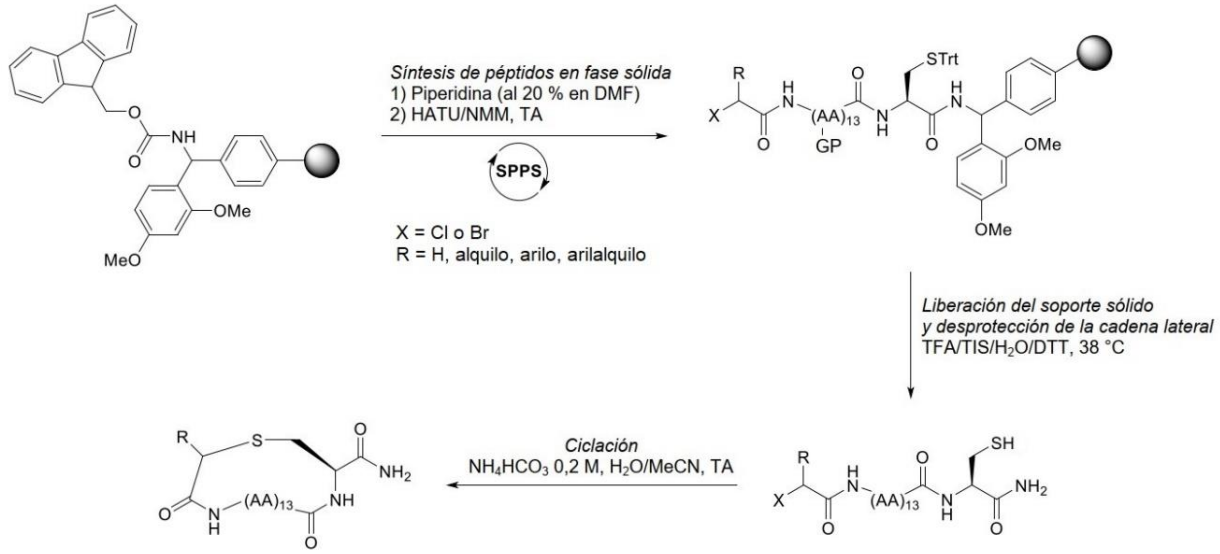
Después, el residuo en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa preparativa en una columna Waters™ SunFire Prep C18 OBD (100Å, 5 µm, tamaño de columna 19 × 150 mm, Milford, MA) usando un sistema de HPCL-EM preparativa dirigida por EM Agilent. Fase móvil: (A) TFA al 0,1 % en agua de calidad para HPLC y (B) TFA al 0,1 % en acetonitrilo de calidad para HPLC; caudal: 35 ml/min; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 0,5 % de B/min durante 40 min a partir de 5 % de B inferior al % de B calculado necesario para la elución del compuesto. En algunos casos, se obtuvo una mejor separación mediante NH_4OH al 0,1 % como modificador.

Se recogieron fracciones absorbentes de UV que contenían los iones m/z objetivo y las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron al vacío y se liofilizaron para obtener el péptido ciclado en forma de un sólido.

La confirmación de la identidad y la evaluación de la pureza de los compuestos finales se realizaron mediante UPCL-EM, que se midió mediante un sistema *Rp* Waters™ ACQUITY de

UPCL-EM de fase inversa. Columna: Waters™ Cortecs C18+ Columna (90 Å, 1,6 µm, tamaño de columna 2,1 × 100 mm). Fase móvil: (A) TFA al 0,1 % en agua de calidad para HPLC y (B) TFA al 0,1 % en acetonitrilo de calidad para HPLC; volumen de inyección: 0,5 µl; caudal: 0,7 ml/min; Temperatura de la columna: 60 °C; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 2-35 % en 9,1 min.

Esquema de síntesis 59



2. Procedimiento B

a) Síntesis de péptidos en fase sólida (SPFS)

Los péptidos se sintetizaron en un sintetizador Symphony® X de Gyros Protein Technologies (Uppsala, Suecia), usando la síntesis en fase sólida convencional usando la química Fmoc/*t*Bu como se ha resumido anteriormente en el Esquema de síntesis 59.

Las reacciones se realizaron normalmente a escala de 100 µmol usando resina Rink Amide MBHA LL (malla 100-200), 0,4 mmol/g de carga, Poliestireno reticulado DVB al 1 %, Novabiochem®). Todos los aminoácidos se disolvieron a una concentración de 0,2 M en NMP o DMF anh. Los aminoácidos se activaron con cantidades equimolares de solución de HATU (0,5 M en DMF anh.) y un exceso molar de 2 veces de solución de NMM (1,0 M en DMF anh.).

Cada ciclo de síntesis incluyó: (1) Desprotección del aminoácido con Fmoc mediante piperidina al 20 % (v/v) o 4-metilpiperidina en DMF anh. (TA; 3 × 3 min); (2) Acoplamiento (potencialmente repetido dos veces para acoplamientos difíciles) con aminoácido protegido con Fmoc/HATU/NMM (5, 5 y 10 equiv, respectivamente; TA; 40 min). Los ciclos de desprotección de Fmoc y de acoplamiento de aminoácidos protegidos con Fmoc se repitieron con los

monómeros deseados hasta que se formó el péptido lineal completo. Los ciclos de desprotección de Fmoc y de acoplamiento de aminoácidos protegidos con Fmoc se repitieron con los monómeros deseados hasta que se formó el péptido lineal completo; (3) El extremo *N* del péptido se protegió con caperuza en última instancia con el 2-cloroacetilo necesario mediante acoplamiento con anhídrido cloroacético (1,0 M en DMF anh.) a TA durante 10 min.

a) Escisión y desprotección

Después de completarse la síntesis, el péptido lineal unido a la resina se transfirió a una columna de plástico frita. La resina se lavó con DCM y después se secó a presión negativa en un sistema de escisión de péptidos Razor® de CEM Corporation (Matthews, NC). El péptido se desprotegió y se escindió del soporte sólido mediante tratamiento con TFA/H_2O/TIS/DTT (92,5:2,5:2,5:2,5; v/v/v/v; 10 ml) a 38 °C durante 30 min. La solución se recogió en un tubo de centrífuga de 50 ml. La resina se lavó con TFA (2 × 2 ml). La solución de escisión se concentró parcialmente a un volumen de ~5 ml al vacío. El péptido lineal en bruto precipitó en la solución de escisión de TFA usando MTBE enfriado (40 ml) y se recogió mediante centrifugación (4000 rpm). El sobrenadante se retiró. Se añadió MTBE frío (30 ml) adicional al sedimento de péptidos y se aclaró mediante centrifugación. El sedimento de péptidos en bruto resultante se secó por soplado mediante una corriente de nitrógeno gaseoso.

b) Ciclación de péptidos

Los sólidos en bruto se disolvieron en una mezcla 1:1 (v/v) de agua DI/MeCN (15 ml). El pH se ajustó a pH 8 añadiendo una solución acuosa de bicarbonato de amonio 0,2 M (3 ml). La solución se agitó a TA durante aproximadamente 2 h y se controló mediante UPCL-EM. Después de que se completase la reacción, la solución de reacción se interrumpió añadiendo TFA (200 µl), se congeló y se liofilizó.

c) Purificación por HPLC

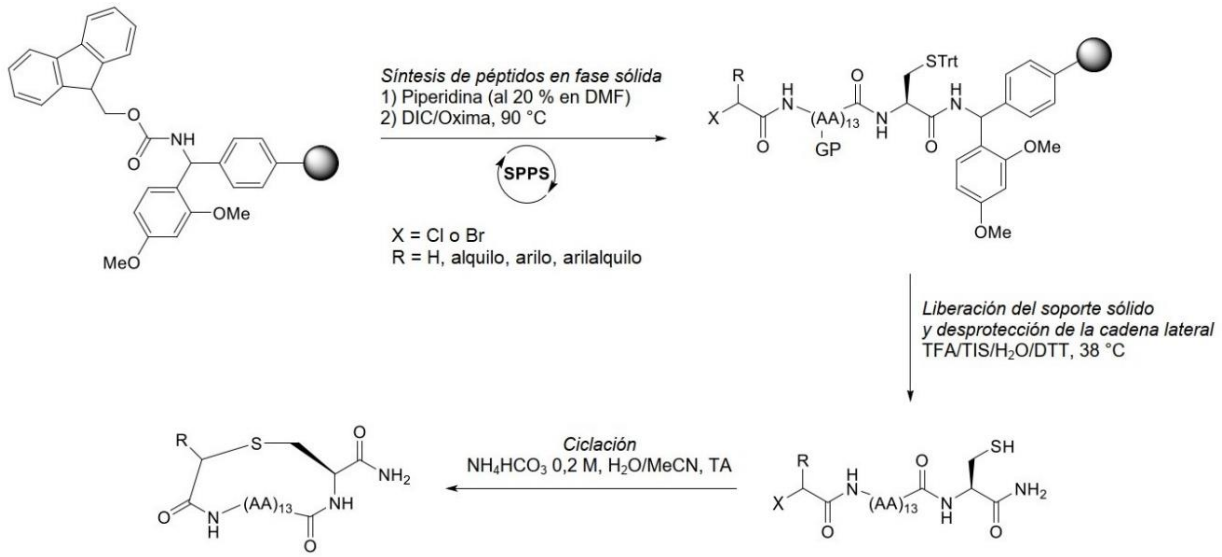
Después, el residuo en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa preparativa en una columna Waters™ SunFire Prep C18 OBD (100Å, 5 µm, tamaño de columna 19 × 150 mm) usando un sistema de HPCL-EM preparativa dirigida por EM Agilent. Fase móvil: (A) TFA al 0,1 % en agua de calidad para HPLC y (B) TFA al 0,1 % en acetonitrilo de calidad para HPLC; caudal: 35 ml/min; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 0,5 % de B/min durante 40 min a partir de 5 % de B inferior al % de B calculado necesario para la elución del compuesto. En algunos casos, se obtuvo una

mejor separación mediante NH_4OH al 0,1 % como modificador.

Se recogieron fracciones absorbentes de UV que contenían los iones m/z objetivo y las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron al vacío y se liofilizaron para obtener el péptido ciclado en forma de un sólido.

La confirmación de la identidad y la evaluación de la pureza de los compuestos finales se realizaron mediante UPCL-EM, que se midió mediante un sistema *Rp* Waters™ ACQUITY de UPCL-EM de fase inversa. Columna: Waters™ Cortecs C18+ Columna (90 Å, 1,6 µm, tamaño de columna 2,1 × 100 mm). Fase móvil: (A) TFA al 0,1 % en agua de calidad para HPLC y (B) TFA al 0,1 % en acetonitrilo de calidad para HPLC; volumen de inyección: 0,5 µl; caudal: 0,7 ml/min; Temperatura de la columna: 60 °C; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 2-35 % en 9,1 min.

Esquema de síntesis 60



3. Procedimiento C

a) Síntesis de péptidos en fase sólida (SPFS)

Se sintetizaron péptidos en un sintetizador Liberty Blue™ de CEM Corporation (Matthews, NC), usando la síntesis en fase sólida convencional usando la química Fmoc/*t*Bu como se ha resumido anteriormente en el Esquema 60.

Las reacciones se realizaron normalmente a escala de 25 µmol 50 µmol usando resina Rink Amide MBHA LL (malla 100-200), 0,4 mmol/g de carga, Novabiochem®, Poliestireno reticulado DVB al 1 %). Se prepararon soluciones de los reactivos y los monómeros de aminoácidos de la siguiente manera:

Escala de 25 µmol: protegidos con Fmoc (0,2 M en DMF anh., NMP o DMSO), Oxima Pura (0,25 M en DMF anh.), DIC (0,5 M en NMP anh.), $(ClAc)_2O$ (al 10 % p/v en DMF anh.), 4-metilpiperidina (20 % (v/v) en DMF anh. + Oxima Pura 0,1 M),

Escala de 50 µmol: –Aminoácidos protegidos con Fmoc (0,2 M en DMF anh., NMP o DMSO), Oxima Pura (0,5 M en DMF anh.), DIC (1,0 m en NMP anh.), $(ClAc)_2O$ (al 10 % p/v en DMF anh.), 4-metilpiperidina (20 % (v/v) en DMF anh. + Oxima Pura 0,1 M).

Cada ciclo de síntesis incluyó: (1) Acoplamiento simple o doble con aminoácido protegido con Fmoc/DIC/Oxima (5, 10 y 5 equiv, respectivamente) a 90 °C usando calentamiento asistido por microondas, durante 2 o 4 min, o a 50 °C usando calentamiento asistido por microondas durante 10 min. Después de que se completase la reacción de acoplamiento, la mezcla se filtró y la resina peptidílica se lavó con DMF; (2) Desprotección de Fmoc (repetida tres veces) usando 4-metilpiperidina al 20 % (v/v) en DMF anh. (calentamiento asistido por microondas a 90 °C; 3 min). La mezcla se filtró y la resina peptidílica se lavó con DMF. Los ciclos de desprotección de Fmoc y de acoplamiento de aminoácidos protegidos con Fmoc se repitieron con los monómeros deseados hasta que se formó el péptido lineal completo; (3) El extremo *N* del péptido se protegió con caperuza mediante la adición de $(ClAc)_2O$ (10 equiv, repetido dos veces), después, la resina peptidílica se lavó con DMF.

a) Escisión y desprotección

Después de completarse la síntesis, el péptido lineal unido a la resina se transfirió a una columna de plástico frita. La resina se lavó con DCM y después se secó a presión negativa en un sistema de escisión de péptidos Razor® de CEM Corporation (Matthews, NC). El péptido se desprotegió y se escindió del soporte sólido mediante tratamiento con $TFA/H_2O/TIS/DODT$ (92,5:2,5:2,5:2,5; v/v/v/v; 10 ml) a 40 °C durante 30 min. La solución se recogió en un tubo de centrífuga de 50 ml. La resina se lavó con TFA (2 × 2 ml). La solución de escisión se concentró parcialmente a un volumen de ~5 ml al vacío. El péptido lineal en bruto precipitó en la solución de escisión de TFA usando Et_2O (40 ml) y se recogió mediante centrifugación (4000 rpm). El sobrenadante se retiró. Se añadió Et_2O frío (30 ml) frío adicional al sedimento de péptidos y se aclaró mediante centrifugación. El sedimento de péptidos en bruto resultante se secó por soplado mediante una corriente de nitrógeno gaseoso.

b) Ciclación de péptidos

Los sólidos en bruto se disolvieron en una mezcla 1:1 (v/v) de agua DI/MeCN (15 ml). El pH se ajustó a pH 8 añadiendo una solución acuosa de bicarbonato de amonio 0,2 M (3 ml). La

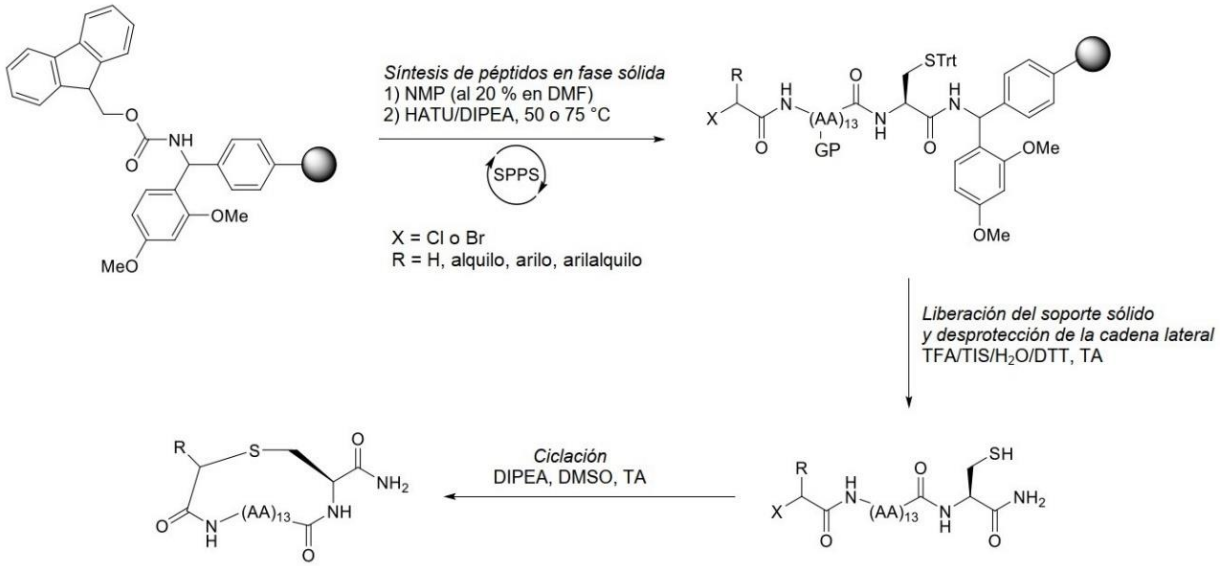
solución se agitó a TA durante aproximadamente 12 h y se controló mediante UPCL-EM. Después de que se completase la reacción, la solución de reacción se inactivó añadiendo AcOH (200 µl), se congeló y se liofilizó. El sedimento de péptidos en bruto resultante se redisolvió en DMSO y se sometió a purificación RP.

c) Purificación por HPLC

La purificación se realizó mediante cromatografía de líquidos preparativa de alto rendimiento en fase inversa (*Rp*-HPLC) en columna Waters™ X-Bridge Prep C18 OBD Prep (130 Å, 5 pm, tamaño de columna 19 × 100 mm) usando un sistema de HPCL-EM de Autopurificación dirigida por EM Waters™. Fase móvil: (A) TFA al 0,16% en agua de calidad para HPLC y (B) TFA al 0,16% en acetonitrilo de calidad para HPLC; caudal: 25 ml/min; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 25-50 % de B durante 5 min. Como alternativa, la purificación se realizó en una columna Waters™ CSH-C18 (19 × 250 mm, 5 µm) usando un Agilent, con el sistema de CL preparativa 1290 infinity II y el espectrómetro de masas LC-MSD XT. Fase móvil: (A) ácido fórmico al 0,1 % en agua de calidad para HPLC y (B) ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo de calidad para HPLC; caudal: 25 ml/min; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 20 % de B durante 2,5 min, aumentando después al 55 % de B durante los 17,5 min siguientes. Se recogieron fracciones absorbentes de UV que contenían los iones m/z objetivo y las fracciones que contenían producto se confirmaron mediante CL-EM.

La confirmación de la identidad y la evaluación de la pureza de los compuestos finales se realizaron mediante UPCL-EM, que se midió mediante un sistema *Rp* Waters™ ACQUITY de UPCL-EM de fase inversa. Columna: Columna Waters™ XSelect CSH C18 (130 Å, 2,5 µm, tamaño de columna 2,1 × 50 mm). Fase móvil: (A) TFA al 0,05% en agua de calidad para HPLC y (B) TFA al 0,05% en acetonitrilo de calidad para HPLC; volumen de inyección: 1 µl; caudal: 1 ml/min; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 5-100 % de B en 5 min. La liofilización de las fracciones combinadas que contenían péptido puro dio como resultado el producto ciclado final en forma de polvo.

Esquema de síntesis 61



4. Procedimiento D

a) Síntesis de péptidos en fase sólida (SPFS)

Los péptidos se sintetizaron en un sintetizador de péptidos Biotage® Syro II (Biotage Corporation, Boston, MA) usando la síntesis en fase sólida convencional usando la química Fmoc/*t*Bu como se ha resumido anteriormente en el Esquema de síntesis 61.

Las reacciones se realizaron normalmente a escala de 10 µmol 25 µmol usando resina Rink Amide MBHA LL (malla 100-200), 0,4 mmol/g de carga, Novabiochem®). Se prepararon soluciones de los reactivos y los monómeros de aminoácidos de la siguiente manera: Aminoácidos protegidos con Fmoc (0,2 M o 0,4 M en DMF anh., NMP o DMSO), HATU (0,5 M en DMF anh.), DIPEA (2,0 M en NMP anh.), $(ClAc)_2O$ (0,4 M en DMF anh.), 4-metilpiperidina (20 % (v/v) en DMF anh.).

Cada ciclo de síntesis incluyó: (1) Acoplamiento simple o doble con aminoácido protegido con Fmoc/HATU/DIPEA (4, 4 y 8 equiv, respectivamente; a 50 °C o 75 °C; 15 min para acoplamiento simple o 15 min + 30 min para acoplamiento doble). Después de que se completase la reacción de acoplamiento, la mezcla se filtró y la resina peptidílica se lavó con DMF; (2) Desprotección de Fmoc (repetida tres veces) usando 4-metilpiperidina al 20 % (v/v) en DMF (TA; 3 min). La mezcla se filtró y la resina peptidílica se lavó con DMF. Los ciclos de desprotección de Fmoc y de acoplamiento de aminoácidos protegidos con Fmoc se repitieron con los monómeros deseados hasta que se formó el péptido lineal completo; (3) El extremo *N* del péptido se protegió con caperuza mediante la adición de $(ClAc)_2O$ y DIPEA (10 y 20 equiv, respectivamente; repetido dos veces) en DMF anh., después, la resina peptidílica se lavó con DCM.

a) Escisión y desprotección

Después de completarse la síntesis, el péptido lineal unido a la resina se lavó con DCM y después se secó a presión positiva de nitrógeno en un sistema de escisión de péptidos de Biotage Corporation, Boston, MA.

El péptido se desprotegió y se escindió del soporte sólido mediante tratamiento con TFA/H_2O/TIS/DODT (92,5:2,5:2,5:2,5; v/v/v/v; 2 ml) a TA durante 1 h. La solución se recogió en un tubo de centrífuga de 50 ml. La resina se lavó con TFA (1 ml). El péptido lineal en bruto precipitó en la solución de escisión de TFA usando Et_2O enfriado (30 ml) y se recogió mediante centrifugación (4000 rpm). El sobrenadante se retiró. Se añadió Et_2O frío (30 ml) frío adicional al sedimento de péptidos y se aclaró mediante centrifugación. El sedimento de péptidos en bruto resultante se secó por soplado mediante una corriente de nitrógeno gaseoso.

b) Ciclación de péptidos

Los sólidos en bruto se redisolvieron en DMSO (1,5 ml). El pH se ajustó añadiendo DIPEA 2,0 M en solución de NMP (0,5 ml). La solución se agitó a TA durante aproximadamente 12 h y se controló mediante UPCL-EM. Después de que se completase la reacción, la mezcla de ciclación se acidificó mediante la adición de 40 µl de ácido acético glacial y las soluciones resultantes se filtraron y se sometieron a purificación por *Rp*.

c) Purificación por HPLC

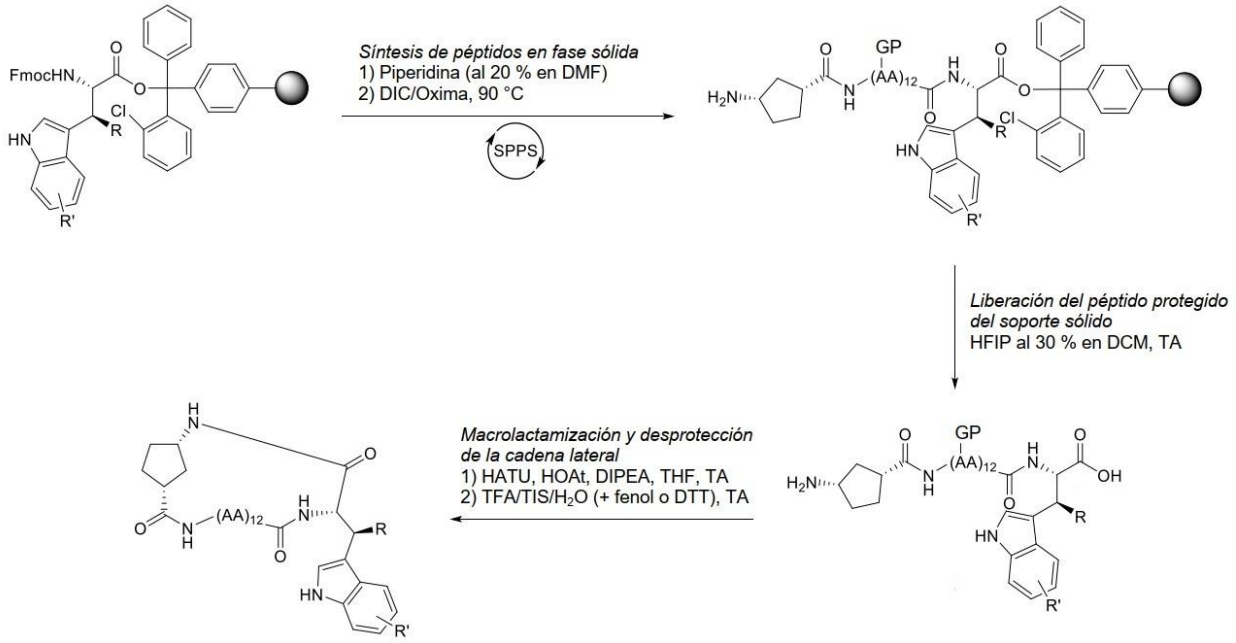
La purificación se realizó mediante cromatografía de líquidos preparativa de alto rendimiento en fase inversa (*Rp*-HPLC) en columna Waters™ X-Bridge Prep C18 OBD Prep (130 Å, 5 pm, tamaño de columna 19 × 100 mm) usando un sistema de HPCL-EM de Autopurificación dirigida por EM Waters™. Fase móvil: (A) TFA al 0,16% en agua de calidad para HPLC y (B) TFA al 0,16% en acetonitrilo de calidad para HPLC; caudal: 25 ml/min; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 25-50 % de B durante 5 min. Como alternativa, la purificación se realizó en una columna Waters™ CSH-C18 (19 × 250 mm, 5 µm) usando un Agilent, con el sistema de CL preparativa 1290 infinity II y el espectrómetro de masas LC-MSD XT. Fase móvil: (A) ácido fórmico al 0,1 % en agua de calidad para HPLC y (B) ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo de calidad para HPLC; caudal: 25 ml/min; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 20 % de B durante 2,5 min, aumentando después al 55 % de B durante los 17,5 min siguientes. Se recogieron fracciones absorbentes de UV que contenían los iones m/z objetivo y las fracciones que contenían producto se confirmaron mediante CL-EM.

La confirmación de la identidad y la evaluación de la pureza de los compuestos finales se

realizaron mediante UPCL-EM, que se midió mediante un sistema *Rp* Waters™ ACQUITY de UPCL-EM de fase inversa. Columna: Columna Waters™ XSelect CSH C18 (130 Å, 2,5 µm, tamaño de columna 2,1 × 50 mm). Fase móvil: (A) TFA al 0,05% en agua de calidad para HPLC y (B) TFA al 0,05% en acetonitrilo de calidad para HPLC; volumen de inyección: 1 µl; caudal: 1 ml/min; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 5-100 % de B en 5 min. La liofilización de las fracciones combinadas que contenían péptido puro dio como resultado el producto ciclado final en forma de polvo.

C. Procedimientos de síntesis utilizados para preparar péptidos cíclicos de macrolactama

Esquema de síntesis 62



1. Procedimiento E

a) Síntesis de péptidos en fase sólida (SPFS)

Se sintetizaron péptidos en un sintetizador Liberty Blue™ de CEM Corporation (Matthews, NC), usando la síntesis en fase sólida convencional usando la química Fmoc/*t*Bu como se ha resumido anteriormente en el Esquema de síntesis 62.

Las reacciones se realizaron normalmente a escala de 50 µmol usando resina Cl-TCP(Cl) ProTide® (malla 100-200, 0,37 mmol/g de carga, CEM Corporation, Matthews, GA). Todos los aminoácidos se disolvieron a una concentración de 0,2 M en NMP o DMF anh. Los aminoácidos

se activaron con cantidades equimolares de solución de Oxima Pura (0,5 M en DMF anh. que contenía 0,1 M de DIPEA) y un exceso molar de 2 veces de solución de DIC (0,5 M en DMF anh.).

La carga del aminoácido *C*-terminal inicial en la resina Cl-TCP(Cl) ProTide® se realizó directamente en el sintetizador Liberty Blue™ mediante tratamiento con un exceso molar 10 veces mayor de solución de aminoácido protegido con Fmoc (0,2 M en DMF anh.) y un exceso molar 20 veces mayor de solución de base (DIPEA 1,0 M + KI 0,125 M en DMF anh.) y calentamiento asistido por microondas a 90 °C durante 10 min (repetido dos veces).

Cada ciclo de síntesis incluyó: (1) Desprotección del aminoácido con Fmoc mediante piperidina al 20 % (v/v) en DMF anh. (calentamiento asistido por microondas a 90 °C, 1 min); (2) Acoplamiento (potencialmente repetido dos veces para acoplamientos difíciles) con aminoácido protegido con Fmoc/DIC/Oxima (5, 5 y 10 equiv., respectivamente; calentamiento asistido por microondas a 90 °C, 2 min). Los ciclos de desprotección de Fmoc y de acoplamiento de aminoácidos protegidos con Fmoc se repitieron con los monómeros deseados hasta que se formó el péptido protegido lineal completo; (3) El extremo *N* del péptido se desprotegió usando piperidina al 20 % (v/v) en DMF (calentamiento asistido por microondas a 50 °C, 10 min; repetido dos veces).

a) Escisión del péptido lineal protegido

Después de completarse la síntesis, el péptido lineal unido a la resina se transfirió a una columna de plástico frita. La resina se lavó con DCM y después se secó a presión negativa en un sistema de escisión de péptidos Razor® de CEM Corporation (Matthews, NC). El péptido protegido se escindió del soporte sólido mediante tratamiento con HFIP/DCM (3:7; v/v; 5 ml) a TA durante 5 min. La solución se recogió en un tubo de centrífuga de 50 ml. Este proceso se repitió dos veces más (tres veces en total) y la solución de escisión se combinó en el mismo tubo. Los disolventes se retiraron a presión reducida.

b) Macrolactamización en fase de solución

El péptido lineal protegido en bruto se resuspendió en THF anh. (10 ml). A dicha solución se le añadió DIPEA (45 µl, 5 equiv) seguido de la adición gota a gota de la solución de HOAt (6 mg, 0,9 equiv) y HATU (8,4 mg, 1,3 equiv) disueltos en DMF anh. (150 µl). La solución se agitó a TA durante aproximadamente 30 min y se controló mediante UPCL-EM. Después de que se completase la reacción, la solución de reacción se concentró con reducción a sequedad.

c) Desprotección del péptido cíclico protegido

El péptido cíclico se desprotegió mediante tratamiento con TFA/H_2O/TIS/Fenol (93:2:3:2; v/v/v/w; 7 ml) a TA durante 1 h. El péptido cíclico en bruto precipitó en la solución de escisión de TFA usando MTBE enfriado (40 ml) y se recogió mediante centrifugación (4000 rpm). El sobrenadante se retiró. Se añadió MTBE frío (35 ml) adicional al sedimento de péptidos y se aclaró mediante centrifugación. El sedimento de péptidos en bruto resultante se disolvió en una mezcla 1:1 (v/v) de agua DI/MeCN (10 ml). La solución se congeló y se liofilizó.

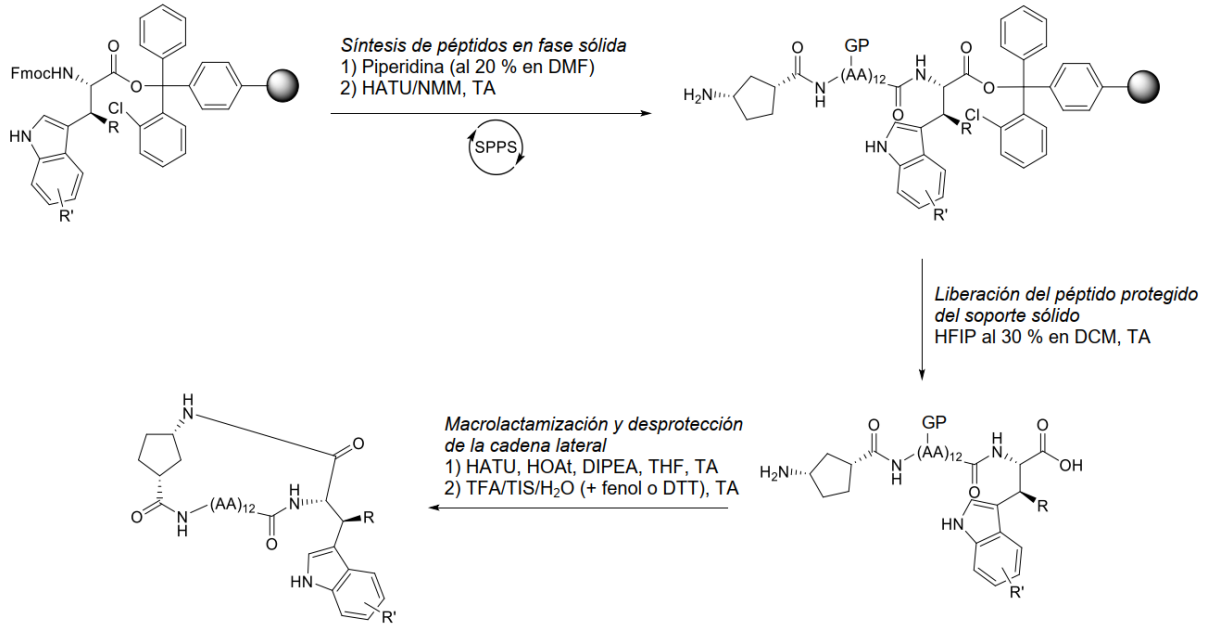
d) Purificación por HPLC

Después, el residuo en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa preparativa en una columna Waters™ SunFire Prep C18 OBD (100Å, 5 µm, tamaño de columna 19 × 150 mm, Milford, MA) usando un sistema de HPCL-EM preparativa dirigida por EM Agilent. Fase móvil: (A) TFA al 0,1 % en agua de calidad para HPLC y (B) TFA al 0,1 % en acetonitrilo de calidad para HPLC; caudal: 35 ml/min; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 0,5 % de B/min durante 40 min a partir de 5 % de B inferior al % de B calculado necesario para la elución del compuesto. En algunos casos, se obtuvo una mejor separación mediante NH_4OH al 0,1 % como modificador.

Se recogieron fracciones absorbentes de UV que contenían los iones m/z objetivo y las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron al vacío y se liofilizaron para obtener el péptido ciclado en forma de un sólido.

La confirmación de la identidad y la evaluación de la pureza de los compuestos finales se realizaron mediante UPCL-EM, que se midió mediante un sistema *Rp* Waters™ ACQUITY de UPCL-EM de fase inversa. Columna: Waters™ Cortecs C18+ Columna (90 Å, 1,6 µm, tamaño de columna 2,1 × 100 mm, Milford, MA). Fase móvil: (A) TFA al 0,1 % en agua de calidad para HPLC y (B) TFA al 0,1 % en acetonitrilo de calidad para HPLC; volumen de inyección: 0,5 µl; caudal: 0,7 ml/min; Temperatura de la columna: 60 °C; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 2-35 % en 9,1 min.

Esquema de síntesis 63



2. Procedimiento F

a) Síntesis de péptidos en fase sólida (SPFS)

Los péptidos se sintetizaron en un sintetizador Symphony® X de Gyros Protein Technologies (Uppsala, Suecia), usando la síntesis en fase sólida convencional usando la química Fmoc/*t*Bu como se ha resumido anteriormente en el Esquema de síntesis 63.

Las reacciones se realizaron normalmente a escala de 50 µmol usando resina Cl-TCP(Cl) ProTide® (malla 100-200, 0,37 mmol/g de carga, CEM). Todos los aminoácidos se disolvieron a una concentración de 0,2 M en NMP o DMF anh. Los aminoácidos se activaron con cantidades equimolares de solución de HATU (0,5 M en DMF anh.) y un exceso molar de 2 veces de solución de NMM (1,0 M en DMF anh.).

La carga del aminoácido *C*-terminal inicial en la resina Cl-TCP(Cl) ProTide® se realizó directamente en el sintetizador Symphony® X tratando con un exceso molar de 2 veces de solución de aminoácido protegido con Fmoc (0,2 M en DMF anh.) y un exceso molar de 4 veces de solución de DIPEA (1,0 M en DMF anh.) a TA durante 2 h (repetido dos veces). La resina sin reaccionar se protegió con caperuza en última instancia mediante tratamiento con MeOH.

Cada ciclo de síntesis incluyó: (1) Desprotección del aminoácido con Fmoc mediante piperidina al 20 % (v/v) en DMF anh. (TA; 3 × 5 min) y acoplamiento (potencialmente repetido dos veces para acoplamientos difíciles) con aminoácido protegido con Fmoc/HATU/NMM (4, 4 y 8 equiv, respectivamente; TA; 30 min); (2) Los ciclos de desprotección de Fmoc y de acoplamiento de aminoácidos protegidos con Fmoc se repitieron con los monómeros deseados hasta que se formó el péptido lineal completo. Los ciclos de desprotección de Fmoc y de

acoplamiento de aminoácidos protegidos con Fmoc se repitieron con los monómeros deseados hasta que se formó el péptido lineal completo; (3) El extremo *N* del péptido se desprotegió usando piperidina al 20 % (v/v) en DMF (TA; 3 × 5 min).

a) Escisión del péptido lineal protegido

Después de completarse la síntesis, el péptido lineal unido a la resina se transfirió a una columna de plástico frita. La resina se lavó con DCM y después se secó a presión negativa en un sistema de escisión de péptidos Razor® de CEM Corporation. El péptido protegido se escindió del soporte sólido mediante tratamiento con HFIP/DCM (3:7; v/v; 4 ml) a TA durante 5 min. La solución se recogió en un tubo de centrífuga de 50 ml. Este proceso se repitió dos veces más (tres veces en total) y la solución de escisión se combinó en el mismo tubo. Los disolventes se retiraron a presión reducida.

b) Macrolactamización en fase de solución

El péptido lineal protegido en bruto se resuspendió en THF anh. (8 ml). A dicha solución se le añadió DIPEA (22 µl, 2,5 equiv) seguido de la adición gota a gota de la solución de HOAt (6 mg, 0,9 equiv) y HATU (8,4 mg, 1,3 equiv) disueltos en DMF anh. (300 µl). La solución se agitó a TA durante aproximadamente 15 min y se controló mediante UPCL-EM. Después de que se completase la reacción, la solución de reacción se concentró con reducción a sequedad.

c) Desprotección del péptido cíclico protegido

El péptido cíclico se desprotegió mediante tratamiento con TFA/H_2O/TIS/DTT (94:2,5:2,5:1; v/v/v/v; 5 ml) a TA durante 1 h. El péptido cíclico en bruto precipitó en la solución de escisión de TFA usando MTBE enfriado (40 ml) y se recogió mediante centrifugación (4000 rpm). El sobrenadante se retiró. Se añadió MTBE frío (35 ml) adicional al sedimento de péptidos y se aclaró mediante centrifugación. El sedimento de péptidos en bruto resultante se disolvió en una mezcla 1:1 (v/v) de agua DI/MeCN (10 ml). La solución se congeló y se liofilizó.

d) Purificación por HPLC

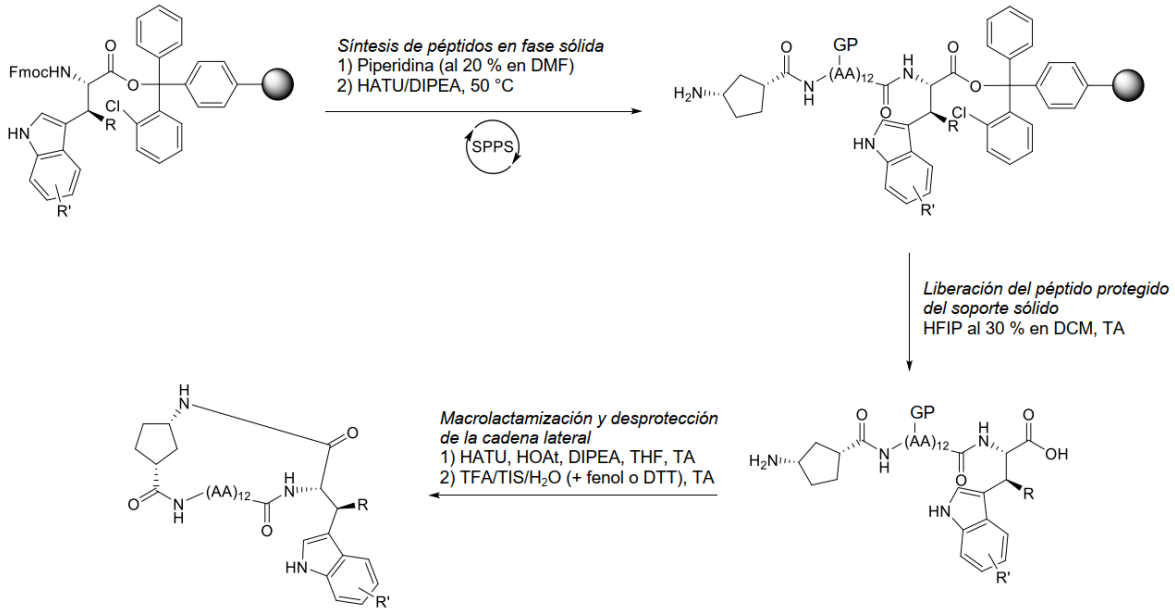
Después, el residuo en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa preparativa en una columna Waters™ SunFire Prep C18 OBD (100Å, 5 µm, tamaño de columna 19 × 150 mm, Milford, MA) usando un sistema de HPCL-EM preparativa dirigida por EM Agilent. Fase móvil: (A) TFA al 0,1 % en agua de calidad para HPLC y (B) TFA al 0,1 % en acetonitrilo de calidad para HPLC; caudal: 35 ml/min; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 0,5 % de B/min durante 40 min a partir de 5 % de B inferior al % de B calculado necesario para la elución del compuesto. En algunos casos, se

obtuvo una mejor separación mediante NH_4OH al 0,1 % como modificador.

Se recogieron fracciones absorbentes de UV que contenían los iones m/z objetivo y las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron al vacío y se liofilizaron para obtener el péptido ciclado en forma de un sólido.

La confirmación de la identidad y la evaluación de la pureza de los compuestos finales se realizaron mediante UPCL-EM, que se midió mediante un sistema *Rp* Waters™ ACQUITY de UPCL-EM de fase inversa. Columna: Waters™ Cortecs C18+ Columna (90 Å, 1,6 µm, tamaño de columna 2,1 × 100 mm, Milford, MA). Fase móvil: (A) TFA al 0,1 % en agua de calidad para HPLC y (B) TFA al 0,1 % en acetonitrilo de calidad para HPLC; volumen de inyección: 0,5 µl; caudal: 0,7 ml/min; Temperatura de la columna: 60 °C; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 2-35 % en 9,1 min.

Esquema de síntesis 64



3. Procedimiento G

a) Síntesis de péptidos en fase sólida (SPFS)

Los péptidos se sintetizaron en un sintetizador Liberty Blue™ de CEM Corporation, usando la síntesis en fase sólida convencional usando la química Fmoc/*t*Bu como se ha resumido anteriormente en el Esquema de síntesis 64.

Las reacciones se realizaron normalmente a escala de 100 µmol usando resina de cloruro de 2-clorotritilo (malla 100-200), DVB al 1 %, 1,71 mmol/g de carga, Novabiochem®) o resina de cloruro de 2-clorotritilo precargada con el aminoácido de partida (0,66 mmol/g de carga,

Novabiochem®), basándose en la estrategia de síntesis.

La carga del aminoácido *C*-terminal inicial con respecto a la resina 2CTC se realizó en una jeringa de plástico frita tratándola con 1,0 milimolar de exceso de solución de aminoácido protegido con Fmoc (0,2 M en una mezcla 4:1 (v/v) DCM/NMP) y 5 veces el exceso molar de DIPEA a TA durante 45 min. Se añadió MeOH (0,4 ml) y la suspensión se agitó durante 15 min a TA. La resina se escurrió y se lavó con DMF. El grupo protector Fmoc se retiró tratando con piperidina (20 % (v/v) en DMF) a TA durante 10 min. Este proceso se repitió una vez más (dos veces en total). La resina se lavó con DMF, MeOH y DCM y se secó al vacío.

Cada ciclo de síntesis incluyó: (1) Desprotección del aminoácido con Fmoc mediante piperidina al 20 % (v/v) en DMF anh. (calentamiento asistido por microondas a 50 °C, 10 min; repetido dos veces); (2) Acoplamiento (potencialmente repetido dos veces para acoplamientos difíciles) con aminoácido protegido con Fmoc/HATU/DIPEA (5, 5 y 10 equiv, respectivamente; calentamiento asistido por microondas a 50 °C, 10 min). Los ciclos de desprotección de Fmoc y de acoplamiento de aminoácidos protegidos con Fmoc se repitieron con los monómeros deseados hasta que se formó el péptido protegido lineal completo; (3) El extremo *N* del péptido se desprotegió usando piperidina al 20 % (v/v) en DMF (calentamiento asistido por microondas a 50 °C, 10 min; repetido dos veces).

a) Escisión del péptido lineal protegido

Después de completarse la síntesis, el péptido lineal unido a la resina se transfirió a una columna de plástico frita. La resina se lavó con DCM y después el péptido lineal se escindió del soporte sólido mediante tratamiento con HFIP/DCM (3:7; v/v; 5 ml) a TA durante 5 min. La solución se recogió en un matraz de fondo redondo. Este proceso se repitió dos veces más (tres veces en total) y la solución de escisión se combinó. Los disolventes se retiraron a presión reducida.

b) Macrolactamización en fase de solución

El péptido lineal protegido en bruto se resuspendió en THF anh. (1,5 mg/mL). Se añadió DMF anhidro (500 µl). DIPEA (5 equiv.), Se añadieron HOAt (0,8 equiv) y HATU (1,2 equiv) a la solución peptídica y se agitó la solución a TA. La reacción se controló mediante UPCL-EM y se detuvo después de la conversión completa del material de partida. Después, la solución de reacción se concentró a presión reducida a sequedad.

c) Desprotección del péptido cíclico protegido

El péptido cíclico se desprotegió mediante tratamiento con TFA/H_2O/TIS/Fenol

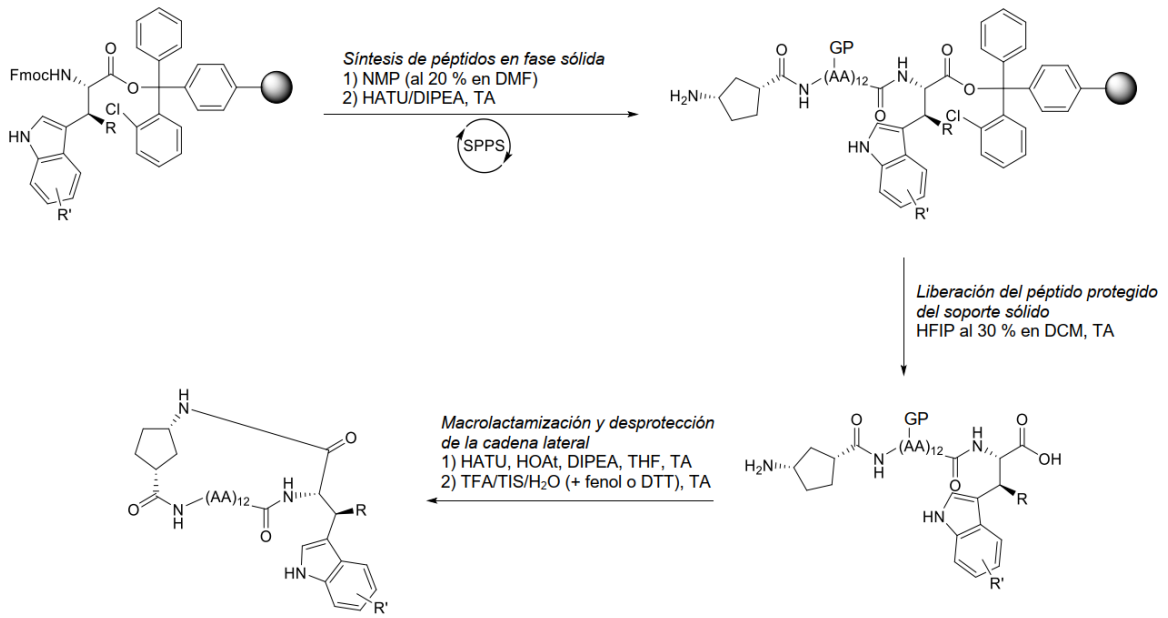
(90:2:4:4; v/v/v/w; 15 ml) a TA durante 1 h. El péptido cíclico en bruto precipitó en la solución de escisión de TFA usando MTBE enfriado (50 ml) y se recogió mediante centrifugación. El sobrenadante se retiró. Se añadió MTBE frío (40 ml) adicional al sedimento de péptidos y se aclaró mediante centrifugación. Este proceso se repitió una vez más (dos veces en total). El sedimento de péptidos en bruto resultante se disolvió en una mezcla 1:1 (v/v) de agua DI/MeCN (10 ml) y se añadió un 5 % (v/v) de TFA a la solución para retirar el aducto de triptófano. La solución se congeló y se liofilizó.

d) Purificación por HPLC

Después, el residuo en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa preparativa en una columna preparativa Waters™ Xbridge Proteína BEH C4 OBD (300Å, 5 µm, tamaño de columna 30 × 250 mm) usando un sistema de HPLC de Waters™ 2545 equipado con un detector UV/Visible de Waters™ 2489. Fase móvil: (A) TFA al 0,1 % en agua de calidad para HPLC y (B) TFA al 0,1 % en acetonitrilo de calidad para HPLC; caudal: 50 ml/min; longitud de onda UV λ = 214 nm; gradiente: 0,5 % de B/min comenzando a un 5 % de B inferior al % de B calculado necesario para la elución del compuesto durante 20 min. Se recogieron las fracciones absorbentes de UV que contenían el objetivo y las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se combinaron, se concentraron al vacío y se liofilizaron para obtener el péptido ciclado en forma de un sólido.

La confirmación de la identidad y la evaluación de la pureza de los compuestos finales se realizaron mediante UPCL-EM, que se midió mediante un sistema *Rp* Waters™ ACQUITY de UPCL-EM de fase inversa. Columna: Waters™ ACQUITY UPLC Proteína BEH C4 (300 Å, 1,7 µm, tamaño de columna 2,1 × 100 mm, Milford, MA). Fase móvil: (A) TFA al 0,1 % en agua de calidad para HPLC y (B) TFA al 0,1 % en acetonitrilo de calidad para HPLC; volumen de inyección: 0,5 µl; caudal: 0,4 ml/min; Temperatura de la columna: 45 °C; longitud de onda UV λ = 214 nm; gradiente: 20-20 % de B en 1 min y 20-40 % en 3 min.

Esquema de síntesis 65



4. Procedimiento H

a) Síntesis de péptidos en fase sólida (SPFS)

Los péptidos se sintetizaron en un sintetizador de péptidos Biotage® Syro II usando la química Fmoc/*t*Bu como se ha resumido anteriormente en el Esquema de síntesis 65.

Las reacciones se realizaron normalmente a la escala de 25 µmol usando resina de cloruro de 2-clorotritilo (malla 100-200), 1,6 mmol/g de carga, Novabiochem®). Se prepararon soluciones de los reactivos y los monómeros de aminoácidos de la siguiente manera: Aminoácidos protegidos con Fmoc (0,2 M en DMF, NMP o DMSO), HATU (0,5 M en DMF), DIPEA (2,0 M en NMP), 4-metilpiperidina (20 % (v/v) en DMF).

La carga del aminoácido *C*-terminal inicial en la resina 2CTC se realizó de la siguiente manera: 1,0 g de resina 2CTC (1,6 mmol/g de carga, Novabiochem®) se hinchó en DCM (10 ml) durante 5 min. Mientras tanto, se disolvió aminoácido con Fmoc (1 mmol, 0,65 equiv) en DCM anh. 8,7 ml). A esa solución se le añadieron DIPEA (4 mmol, 4 equiv en exceso con respecto a AA equiv) y DMF (0,25 ml). La suspensión resultante se agitó con formación de vórtice hasta su disolución completa, después se transfirió al recipiente que contenía la resina hinchada y se agitó a TA durante 3 h. La resina se filtró y se trató con DCM/MeOH/DIPEA (17:2:1; v/v/v; 6 ml) a TA durante 5 min (repetido tres veces), se lavó con DMF (3 × 10 ml), DCM (3 × 10 ml) después secar al vacío durante la noche.

Cada ciclo de síntesis incluyó: (1) Doble acoplamiento con aminoácido protegido con Fmoc/HATU/DIPEA (4, 4 y 8 equiv, respectivamente; TA; 15 min). Después de que se

completase la reacción de acoplamiento, la mezcla se filtró y la resina peptidílica se lavó con DMF; (2) Desprotección de Fmoc (repetida tres veces) usando 4-metilpiperidina al 20 % (v/v) en DMF anh. (TA; 3 min). La mezcla se filtró y la resina peptidílica se lavó con DMF anh. Los ciclos de desprotección de Fmoc y de acoplamiento de aminoácidos protegidos con Fmoc se repitieron con los monómeros deseados hasta que se formó el péptido lineal completo. (3) El extremo *N* del péptido se desprotegió usando 4-metilpiperidina al 20 % (v/v) en DMF anh. (TA; 3 min) y la resina peptidílica se lavó con DCM.

a) Escisión del péptido lineal protegido

Para escindir el precursor de péptido lineal en bruto del soporte sólido, se añadió 1 ml de una mezcla de HFIP/DCM (3:7; v/v) a la resina peptidílica y se agitó durante 5 min. La solución de escisión se transfirió a un falcon de 50 ml y este proceso se repitió dos veces más (tres veces en total) y la solución de escisión se añadió al mismo tubo. El disolvente se retiró a presión reducida.

b) Macrolactamización en fase de solución

El péptido en bruto se resuspendió en 14 ml de THF. A esa solución se le añadió HOAt (2,0 mg disueltos en 70 µl de DMF anh.), HATU (8,4 mg disueltos en 70 µl de DMF anh.) y 8,4 µl de DIPEA. La reacción se agitó a TA durante 20 min y después se comprobó mediante CL-EM. Después, la solución de reacción se concentró a sequedad a presión reducida.

c) Desprotección del péptido cíclico protegido

Una solución de TFA/H_2O/TIS (95/2,5/2,5; v/v/v, 1 ml) se añadió al péptido cíclico protegido en bruto. La mezcla se agitó durante 10 min a TA. Se añadió Et_2O frío (15 ml) a la solución. El péptido precipitó mediante centrifugación. El precipitado se lavó con Et_2O (2 × 10 ml) y se secó al vacío d.n. para proporcionar el péptido cíclico desprotegido en bruto en forma de un sólido.

d) Purificación por HPLC

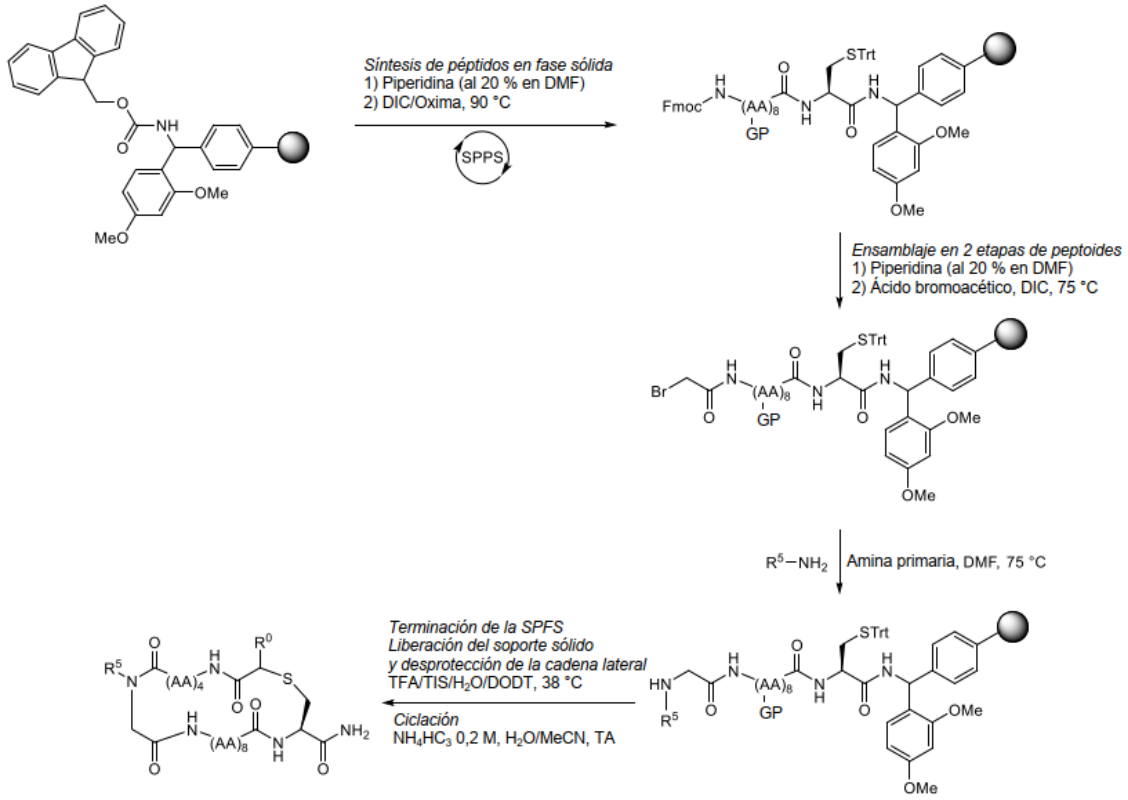
La purificación se realizó mediante cromatografía de líquidos preparativa de alto rendimiento en fase inversa (*Rp*-HPLC) en columna Waters™ X-Bridge Prep C18 OBD Prep (130 Å, 5 pm, tamaño de columna 19 × 100 mm, Milford, MA) usando un sistema de HPCL-EM de Autopurificación dirigida por EM Waters™. Fase móvil: (A) TFA al 0,16% en agua de calidad para HPLC y (B) TFA al 0,16% en acetonitrilo de calidad para HPLC; caudal: 25 ml/min; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 25-50 % de B durante 5 min. Como alternativa, la purificación se realizó en una columna Waters™ CSH-C18 (19 × 250 mm, 5 µm)

usando un Agilent, con el sistema de CL preparativa 1290 infinity II y el espectrómetro de masas LC-MSD XT. Fase móvil: (A) ácido fórmico al 0,1 % en agua de calidad para HPLC y (B) ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo de calidad para HPLC; caudal: 25 ml/min; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 20 % de B durante 2,5 min, aumentando después al 55 % de B durante los 17,5 min siguientes. Se recogieron fracciones absorbentes de UV que contenían los iones m/z objetivo y las fracciones que contenían producto se confirmaron mediante CL-EM.

La confirmación de la identidad y la evaluación de la pureza de los compuestos finales se realizaron mediante UPCL-EM, que se midió mediante un sistema *Rp* Waters™ ACQUITY de UPCL-EM de fase inversa. Columna: Columna Waters™ XSelect CSH C18 (130 Å, 2,5 µm, tamaño de columna 2,1 × 50 mm). Fase móvil: (A) TFA al 0,05% en agua de calidad para HPLC y (B) TFA al 0,05% en acetonitrilo de calidad para HPLC; volumen de inyección: 1 µl; caudal: 1 ml/min; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 5-100 % de B en 5 min. La liofilización de las fracciones combinadas que contenían péptido puro dio como resultado el producto ciclado final en forma de polvo.

D. Procedimientos de síntesis utilizados para preparar péptidos cíclicos modificados

Esquema de síntesis 66



1. Procedimiento I

a) Síntesis de péptidos en fase sólida (SPFS)

Se sintetizaron híbridos peptoides-peptídicos que contenían peptoides componentes básicos (glicinas *N*-alquiladas), incluyendo, pero sin limitación, NxG27, NxG29, NxG38, NxG41, NxG42 y NetCNG, en un sintetizador Liberty Blue™ de CEM Corporation, usando la síntesis en fase sólida convencional usando la química Fmoc/*t*Bu como se ha resumido anteriormente en el Esquema de síntesis 66.

Las reacciones se realizaron normalmente a escala de 50 µmol usando resina Rink Amide MBHA LL (malla 100-200), 0,4 mmol/g de carga, Poliestireno reticulado DVB al 1 %, Novabiochem®). Todos los aminoácidos se disolvieron a una concentración de 0,2 M en NMP o DMF anh. Los aminoácidos se activaron con cantidades equimolares de solución de Oxima Pura (0,5 M en DMF anh.) y un exceso molar de 2 veces de solución de DIC (0,5 M en DMF anh.).

Cada ciclo de síntesis incluyó: (1) Desprotección del aminoácido con Fmoc mediante piperidina al 20 % (v/v) en DMF anh. (calentamiento asistido por microondas a 90 °C, 1 min); (2) Acoplamiento (potencialmente repetido dos veces para acoplamientos difíciles) con aminoácido protegido con Fmoc/DIC/Oxima (5, 5 y 10 equiv., respectivamente; calentamiento asistido por microondas a 90 °C, 2 min o 4 min). Los ciclos de desprotección de Fmoc y de acoplamiento de aminoácidos protegidos con Fmoc se repitieron con los monómeros deseados hasta que se formó el péptido lineal completo; (3) El ensamblaje del monómero de glicina *N*-sustituido en la resina como se describe en el párrafo siguiente; (4) El extremo N del péptido protegió con caperuza en última instancia con el 2-cloroacetilo necesario mediante acoplamiento con ácido cloroacético y DIC (5 y 10 equiv, respectivamente; calentamiento asistido por microondas a 90 °C, 2 min; repetido dos veces).

El monómero de peptoide se ensambló directamente sobre la resina a través de un proceso de "submonómero" que consiste en dos etapas: una etapa de acilación usando ácido bromoacético y DIC seguida de reacción con una amina primaria a través de desplazamiento nucleófilo del bromuro N-terminal. Este ciclo incluyó: (1) Desprotección del aminoácido con Fmoc mediante piperidina al 20 % (v/v) en DMF anh. (calentamiento asistido por microondas a 90 °C, 1 min); (2) Acilación con ácido bromoacético recién recristalizado (0,2 M en DMF anh.) y DIC (0,5 M en DMF anh.) (5 y 10 equiv., respectivamente; calentamiento asistido por microondas a 75 °C, 5 min; repetido dos veces); (3) Sustitución nucleófila del bromuro terminal con la amina primaria deseada (1,0 M en DMF anh.) (50 equiv; calentamiento asistido por microondas a 75 °C, 10 min; repetido dos veces).

a) Escisión y desprotección

Después de completarse la síntesis, el péptido lineal unido a la resina se transfirió a una columna de plástico frita. La resina se lavó con DCM y después se secó a presión negativa en un sistema de escisión de péptidos Razor® de CEM Corporation. El péptido se desprotegió y se escindió del soporte sólido mediante tratamiento con TFA/H_2O/TIS/DODT (92,5:2,5:2,5:2,5; v/v/v/v; 10 ml) a 38 °C durante 30 min. La solución se recogió en un tubo de centrífuga de 50 ml. La resina se lavó con TFA (2 × 2 ml). La solución de escisión se concentró parcialmente a un volumen de ~5 ml al vacío. El péptido lineal en bruto precipitó en la solución de escisión de TFA usando MTBE enfriado (40 ml) y se recogió mediante centrifugación (4000 rpm). El sobrenadante se retiró. Se añadió MTBE frío (30 ml) adicional al sedimento de péptidos y se aclaró mediante centrifugación. El sedimento de péptidos en bruto resultante se secó por soplado mediante una corriente de nitrógeno gaseoso.

b) Ciclación de péptidos

Los sólidos en bruto se disolvieron en una mezcla 1:1 (v/v) de agua DI/MeCN (15 ml). El pH se ajustó a pH 8 añadiendo una solución acuosa de bicarbonato de amonio 0,2 M (3 ml). La solución se agitó a TA durante aproximadamente 2 h y se controló mediante UPCL-EM. Después de que se completase la reacción, la solución de reacción se interrumpió añadiendo TFA (200 µl), se congeló y se liofilizó.

c) Purificación por HPLC

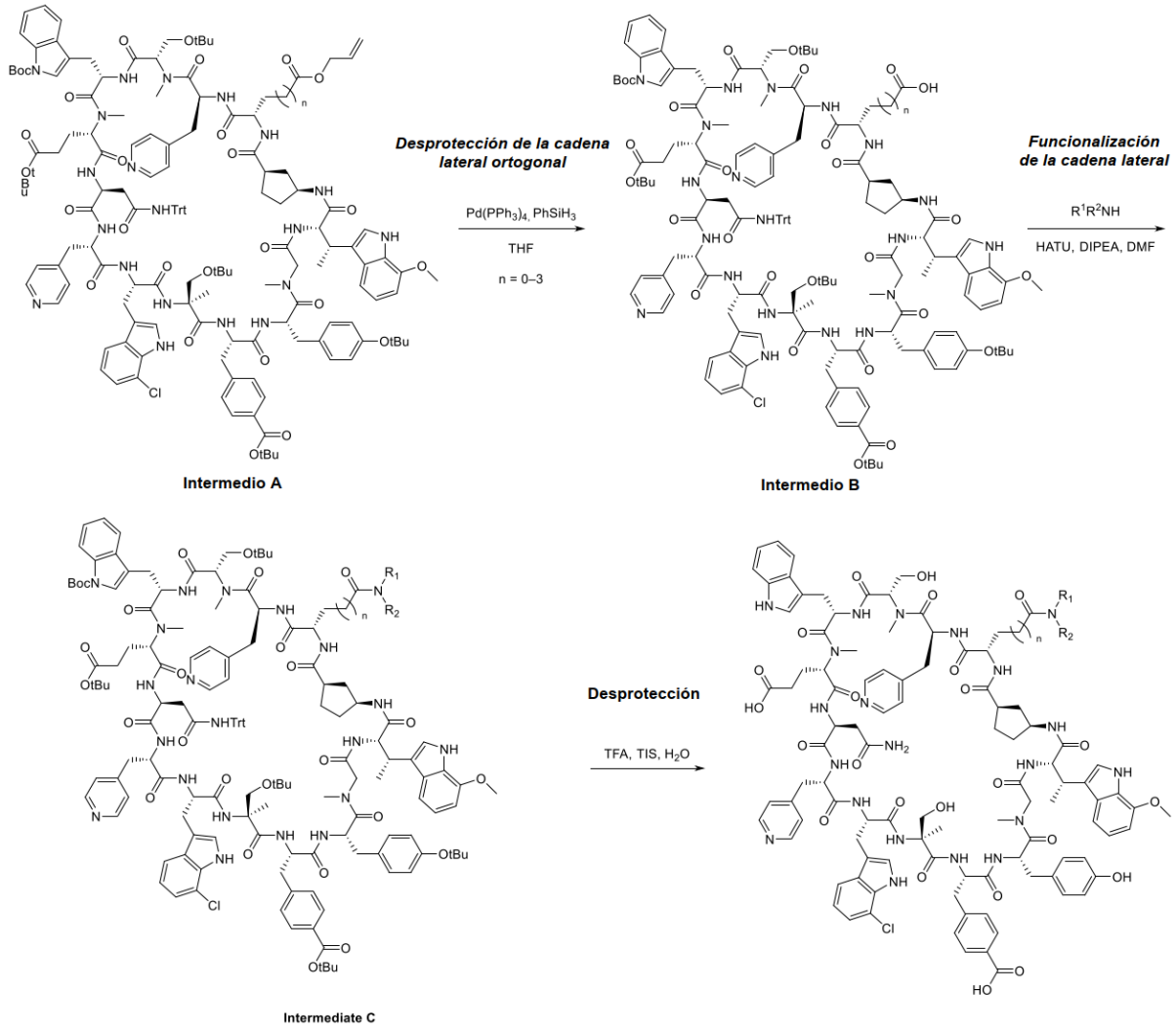
Después, el residuo en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa preparativa en una columna Waters™ SunFire Prep C18 OBD (100Å, 5 µm, tamaño de columna 19 × 150 mm, Milford, MA) usando un sistema de HPCL-EM preparativa dirigida por EM Agilent. Fase móvil: (A) TFA al 0,1 % en agua de calidad para HPLC y (B) TFA al 0,1 % en acetonitrilo de calidad para HPLC; caudal: 35 ml/min; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 0,5 % de B/min durante 40 min a partir de 5 % de B inferior al % de B calculado necesario para la elución del compuesto. En algunos casos, se obtuvo una mejor separación mediante NH_4OH al 0,1 % como modificador.

Se recogieron fracciones absorbentes de UV que contenían los iones m/z objetivo y las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron al vacío y se liofilizaron para obtener el péptido ciclado en forma de un sólido.

La confirmación de la identidad y la evaluación de la pureza de los compuestos finales se realizaron mediante UPCL-EM, que se midió mediante un sistema *Rp* Waters™ ACQUITY de

UPCL-EM de fase inversa. Columna: Waters™ Cortecs C18+ Columna (90 Å, 1,6 µm, tamaño de columna 2,1 × 100 mm, Milford, MA). Fase móvil: (A) TFA al 0,1 % en agua de calidad para HPLC y (B) TFA al 0,1 % en acetonitrilo de calidad para HPLC; volumen de inyección: 0,5 µl; caudal: 0,7 ml/min; Temperatura de la columna: 60 °C; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 2-35 % en 9,1 min.

Esquema de síntesis 67



2. Procedimiento J

a) Síntesis de péptidos en fase sólida (SPFS)

Los péptidos se sintetizaron en un sintetizador Symphony® X de Gyros Protein Technologies (Uppsala, Suecia), usando síntesis en fase sólida convencional con química Fmoc/*t*Bu y éster γ-alílico del ácido Fmoc-L-glutámico (o análogos relacionados incluyendo éster β-alílico del ácido Fmoc-L-aspártico y éster δ-alílico del ácido Fmoc-L-homoGlutámico), donde la cadena lateral alílica puede desprotegerse ortogonalmente en presencia de grupos protectores

lábiles al ácido para la funcionalización selectiva de la cadena lateral en una fase tardía, como se ha resumido anteriormente en el Esquema de síntesis 67.

Las reacciones se realizaron normalmente usando resina de cloruro de 2-clorotritilo (malla 100-200, 1,71 mmol/g de carga, Novabiochem®). Todos los aminoácidos se disolvieron a una concentración de 0,2 M en NMP o DMF anh. Los aminoácidos se activaron con cantidades equimolares de solución de HATU (0,5 M en DMF anh.) y un exceso molar de 2 veces de solución de NMM (1,0 M en DMF anh.).

La carga del aminoácido *C*-terminal inicial en la resina 2CTC se realizó de la siguiente manera: se trataron 2 mmol de resina 2CTC (1,17 g) con DIPEA (1,68 ml, 9,6 mmol) y Fmoc-SbMeW7OMe-OH (1,13 g, 2,4 mmol) en DCM (30 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 h, después se filtró. La resina se lavó con una mezcla de DCM/MeOH/DIPEA (17:2:1; v/v/v; 3 × 30 ml), seguida de DMF (3 × 30 ml) y DCM (3 × 30 ml), y se secó al vacío.

Cada ciclo de síntesis incluyó: (1) Desprotección del aminoácido con Fmoc mediante piperidina al 20 % (v/v) en DMF anh. (TA; 3 × 5 min); (2) Doble acoplamiento con aminoácido protegido con Fmoc/HATU/NMM (4, 4, y 8 equiv, respectivamente; TA; 2 × 70 min). Los ciclos de desprotección de Fmoc y de acoplamiento de aminoácidos protegidos con Fmoc se repitieron con los monómeros deseados hasta que se formó el péptido lineal completo. Los ciclos de desprotección de Fmoc y de acoplamiento de aminoácidos protegidos con Fmoc se repitieron con los monómeros deseados hasta que se formó el péptido lineal completo; (3) El extremo *N* del péptido se desprotegió usando piperidina al 20 % (v/v) en DMF anh. (TA; 3 × 5 min).

a) Escisión del péptido lineal protegido

Para escindir el precursor de péptido lineal en bruto del soporte sólido, se añadió una mezcla 1:3 (v/v) de HFIP/DCM (40 ml) a la resina peptidílica y se agitó durante 30 min. La solución de escisión se filtró y se transfirió a un tubo de centrífuga. Este proceso se repitió dos veces más (tres veces en total). La solución de escisión combinada se concentró a presión reducida para proporcionar el péptido lineal protegido en bruto (2,60 g) y se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. EM IEN calculada para $C_{149}H_{185}ClN_{20}O_{28}$ $[M + 2H]^{2+}$ 1370,17, encontrada 1371,1.

b) Macrolactamización en fase de solución

A una solución agitada de péptido lineal en bruto (2,60 g, 0,95 mmol) en DMF anh. (100 ml) y DCM (1700 ml) se le añadió HATU (0,30 g, 0,79 mmol), HOAT (0,13 g, 0,95 mmol) y DIPEA (1,32 ml, 7,59 mmol). La solución resultante se agitó a TA. Después de 30 min, se

añadió HATU adicional (0,10 g, 0,26 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 45 min. El compuesto volátil se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó en EtOAc (500 ml) y se lavó con solución de $NaHCO_3$/salmuera (1:1; v/v; 3 × 300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-15 % en DCM para obtener el **Intermedio A** de macrolactama en forma de un sólido. EM IEN calculada para $C_{149}H_{183}ClN_{20}O_{27}$ $[M + 2H]^{2+}$ 1361,17, encontrada 1361,9.

c) Desprotección de la cadena lateral ortogonal

Una solución agitada del **intermedio A** (555 mg, 0,204 mmol) en THF anh. (30 ml) se desgasificó en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Se añadieron fenilsilano (50 µl, 0,408 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (12 mg, 10,2 µmol), y la mezcla resultante se agitó a TA en atmósfera de nitrógeno durante 3,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en una cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-20 % en DCM para obtener el **Intermedio B** de macrolactama en forma de un sólido. EM IEN calculada para $C_{146}H_{179}ClN_{20}O_{27}$ $[M + 2H]^{2+}$ 1341,15, encontrada 1341,8.

d) Funcionalización de la cadena lateral

A una solución agitada del **Intermedio B** (15,0 mg, 5,6 µmol) en DMF anh. (1 ml) y la amina primaria o secundaria deseada R^1R^2NH (tal como, pero sin limitación, 3-aminopiridina) (8,4 µmol) se le añadió HATU (3,2 mg, 8,4 µmol) y DIPEA (6 µl, 34 µmol). La solución resultante se agitó a TA durante 2 h. Después se concentró al vacío. El producto en bruto **Intermedio C** se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

e) Desprotección del péptido cíclico protegido

Una solución de TFA/H_2O/TIS (92,5/5/2,5; v/v/v; 2 ml) se añadió al péptido cíclico protegido en bruto **Intermedio C**. La mezcla se agitó a TA durante 90 min. Se añadió Et_2O frío (35 ml) a la solución y el péptido precipitado se recogió mediante centrifugación. El precipitado se lavó con Et_2O (2 × 30 ml) y se secó al vacío d.n. para proporcionar el péptido cíclico desprotegido en bruto en forma de un sólido.

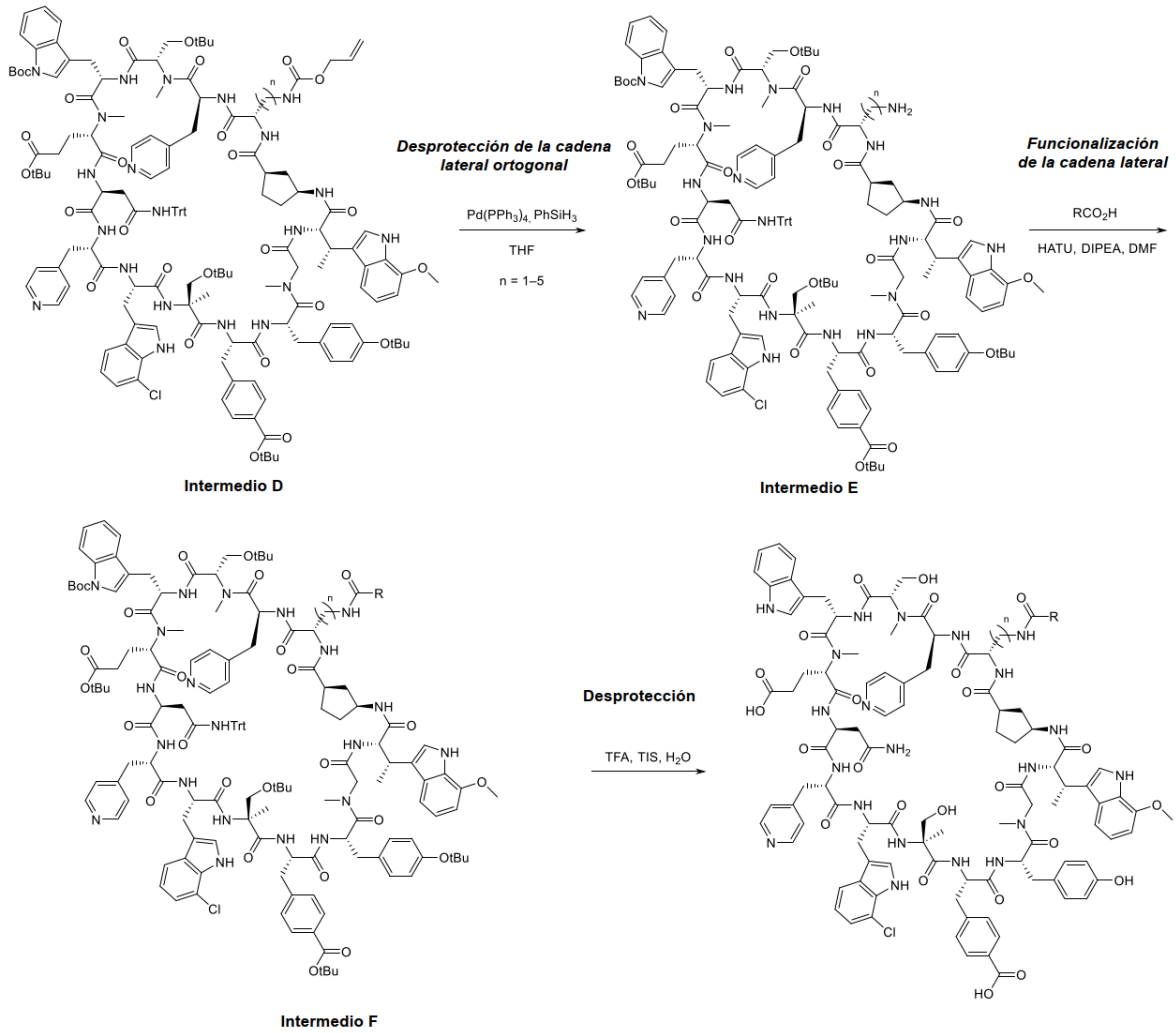
f) Purificación por HPLC

La purificación se realizó mediante cromatografía de líquidos preparativa de alto rendimiento en fase inversa (*Rp*-HPLC) en columna Waters™ X-Bridge Prep C18 OBD Prep (130 Å, 5 pm, tamaño de columna 19 × 100 mm, Milford, MA) usando un sistema de HPCL-EM de Autopurificación dirigida por EM Waters™. Fase móvil: (A) TFA al 0,16% en agua de

calidad para HPLC y (B) TFA al 0,16% en acetonitrilo de calidad para HPLC; caudal: 25 ml/min; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 25-50 % de B durante 5 min. Como alternativa, la purificación se realizó en una columna Waters™ CSH-C18 (19 × 250 mm, 5 µm) usando un Agilent, con el sistema de CL preparativa 1290 infinity II y el espectrómetro de masas LC-MSD XT. Fase móvil: (A) ácido fórmico al 0,1 % en agua de calidad para HPLC y (B) ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo de calidad para HPLC; caudal: 25 ml/min; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 20 % de B durante 2,5 min, aumentando después al 55 % de B durante los 17,5 min siguientes. Se recogieron fracciones absorbentes de UV que contenían los iones m/z objetivo y las fracciones que contenían producto se confirmaron mediante CL-EM.

La confirmación de la identidad y la evaluación de la pureza de los compuestos finales se realizaron mediante UPCL-EM, que se midió mediante un sistema *Rp* Waters™ ACQUITY de UPCL-EM de fase inversa. Columna: Columna Waters™ XSelect CSH C18 (130 Å, 2,5 µm, tamaño de columna 2,1 × 50 mm). Fase móvil: (A) TFA al 0,05% en agua de calidad para HPLC y (B) TFA al 0,05% en acetonitrilo de calidad para HPLC; volumen de inyección: 1 µl; caudal: 1 ml/min; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 5-100 % de B en 5 min. La liofilización de las fracciones combinadas que contenían el péptido puro dio como resultado el producto ciclado final **SEQ ID NO: 166** en forma de polvo. EM IEN calculada para $C_{107}H_{121}ClN_{22}O_{24}$ $[M + 2H]^{2+}$ 1067,94, encontrada 1068,19.

Esquema de síntesis 68



3. Procedimiento K

a) Síntesis de péptidos en fase sólida (SPFS)

Los péptidos se sintetizaron en un sintetizador Symphony® X de Gyros Protein Technologies, usando síntesis en fase sólida convencional usando química Fmoc/*t*Bu y ácido N_α-Fmoc-N_γ-Alloc-L-2,4-diaminobutírico o Fmoc-Dab(Alloc)-OH (o análogos relacionados incluyendo Fmoc-Dap(Alloc)-OH, Fmoc-Orn(Alloc)-OH, Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-homoLys(Alloc)-OH), donde la cadena lateral alílica puede desprotegerse ortogonalmente en presencia de grupos protectores lábiles al ácido para la funcionalización selectiva de la cadena lateral en una fase tardía, como se ha resumido anteriormente en el Esquema de síntesis 68.

Las reacciones se realizaron normalmente usando resina de cloruro de 2-clorotritilo (malla 100-200, 1,71 mmol/g de carga, Novabiochem®). Todos los aminoácidos se disolvieron a una concentración de 0,2 M en NMP o DMF anh. Los aminoácidos se activaron con cantidades equimolares de solución de HATU (0,5 M en DMF anh.) y un exceso molar de 2 veces de

solución de NMM (1,0 M en DMF anh.).

La carga del aminoácido *C*-terminal inicial en la resina 2CTC se realizó de la siguiente manera: se trataron 2 mmol de resina 2CTC (1,17 g) con DIPEA (1,68 ml, 9,6 mmol) y Fmoc-SbMeW7OMe-OH (1,13 g, 2,4 mmol) en DCM (30 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 h, después se filtró. La resina se lavó con una mezcla de DCM/MeOH/DIPEA (17:2:1; v/v/v; 3 × 30 ml), seguida de DMF (3 × 30 ml) y DCM (3 × 30 ml), y se secó al vacío.

Cada ciclo de síntesis incluyó: (1) Desprotección del aminoácido con Fmoc mediante piperidina al 20 % (v/v) en DMF anh. (TA; 3 × 5 min); (2) Doble acoplamiento con aminoácido protegido con Fmoc/HATU/NMM (4, 4, y 8 equiv, respectivamente; TA; 2 × 70 min). Los ciclos de desprotección de Fmoc y de acoplamiento de aminoácidos protegidos con Fmoc se repitieron con los monómeros deseados hasta que se formó el péptido lineal completo. Los ciclos de desprotección de Fmoc y de acoplamiento de aminoácidos protegidos con Fmoc se repitieron con los monómeros deseados hasta que se formó el péptido lineal completo; (3) El extremo *N* del péptido se desprotegió usando piperidina al 20 % (v/v) en DMF anh. (TA; 3 × 5 min).

a) Escisión del péptido lineal protegido

Para escindir el precursor de péptido lineal en bruto del soporte sólido, se añadió una mezcla 1:3 (v/v) de HFIP/DCM (40 ml) a la resina peptidílica y se agitó durante 30 min. La solución de escisión se filtró y se transfirió a un tubo de centrífuga. Este proceso se repitió dos veces más (tres en total). La solución de escisión combinada se concentró a presión reducida y se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

b) Macrolactamización en fase de solución

A una solución agitada de péptido lineal en bruto (2,60 g, 0,95 mmol) en DMF anh. (100 ml) y DCM (1700 ml) se le añadió HATU (0,30 g, 0,79 mmol), HOAT (0,13 g, 0,95 mmol) y DIPEA (1,32 ml, 7,59 mmol). La solución resultante se agitó a TA. Después de 30 min, se añadió HATU adicional (0,10 g, 0,26 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 45 min. El compuesto volátil se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó en EtOAc (500 ml) y se lavó con solución de $NaHCO_3$/salmuera (1:1; v/v; 3 × 300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-15 % en DCM para obtener el **Intermedio D** de macrolactama en forma de un sólido. EM IEN calculada para $C_{149}H_{184}ClN_{21}O_{27}$ $[M + 2H]^{2+}$ 1368,67, encontrada 1369,0.

c) Desprotección de la cadena lateral ortogonal

Una solución agitada del **Intermedio D** (436 mg, 0,159 mmol) en THF anh. (10 ml) se desgasificó en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Se añadieron fenilsilano (40 µl, 0,32 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (9,2 mg, 7,8 µmol), y la mezcla resultante se agitó a TA en atmósfera de N_2 durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en una cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-40% en DCM para obtener el **Intermedio E** de macrolactama en forma de un sólido. EM IEN calculada para $C_{145}H_{180}ClN_{21}O_{25}$ $[M + 2H]^{2+}$ 1326,66, encontrada 1327,3.

d) Funcionalización de la cadena lateral

A una solución agitada del **Intermedio E** (15,0 mg, 5,6 µmol) en DMF anh. (1 ml) y la amina primaria o secundaria deseada RCO_2H (tal como, pero sin limitación, ácido isoxazol-3-carboxílico) (11 µmol) se le añadió HATU (4,3 mg, 11 µmol) y DIPEA (10 µl, 57 µmol). La solución resultante se agitó a TA durante 1 h. Después se concentró al vacío. El producto en bruto **Intermedio F** se usó en la siguiente etapa directamente sin ninguna purificación adicional.

e) Desprotección del péptido cíclico protegido

Una solución de TFA/H_2O/TIS (92,5/5/2,5; v/v/v; 2 ml) se añadió al péptido cíclico protegido en bruto **F**. La mezcla se agitó a TA durante 90 min. Se añadió Et_2O frío (35 ml) a la solución y el péptido precipitado se recogió mediante centrifugación. El precipitado se lavó con Et_2O (2 × 30 ml) y se secó al vacío d.n. para proporcionar el péptido cíclico desprotegido en bruto en forma de un sólido.

f) Purificación por HPLC

La purificación se realizó mediante cromatografía de líquidos preparativa de alto rendimiento en fase inversa (*Rp*-HPLC) en columna Waters™ X-Bridge Prep C18 OBD Prep (130 Å, 5 pm, tamaño de columna 19 × 100 mm, Milford, MA) usando un sistema de HPCL-EM de Autopurificación dirigida por EM Waters™. Fase móvil: (A) TFA al 0,16% en agua de calidad para HPLC y (B) TFA al 0,16% en acetonitrilo de calidad para HPLC; caudal: 25 ml/min; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 25-50 % de B durante 5 min. Como alternativa, la purificación se realizó en una columna Waters™ CSH-C18 (19 × 250 mm, 5 µm) usando un Agilent, con el sistema de CL preparativa 1290 infinity II y el espectrómetro de masas LC-MSD XT. Fase móvil: (A) ácido fórmico al 0,1 % en agua de calidad para HPLC y (B) ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo de calidad para HPLC; caudal: 25 ml/min; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 20 % de B durante 2,5 min, aumentando después al 55 % de B durante los

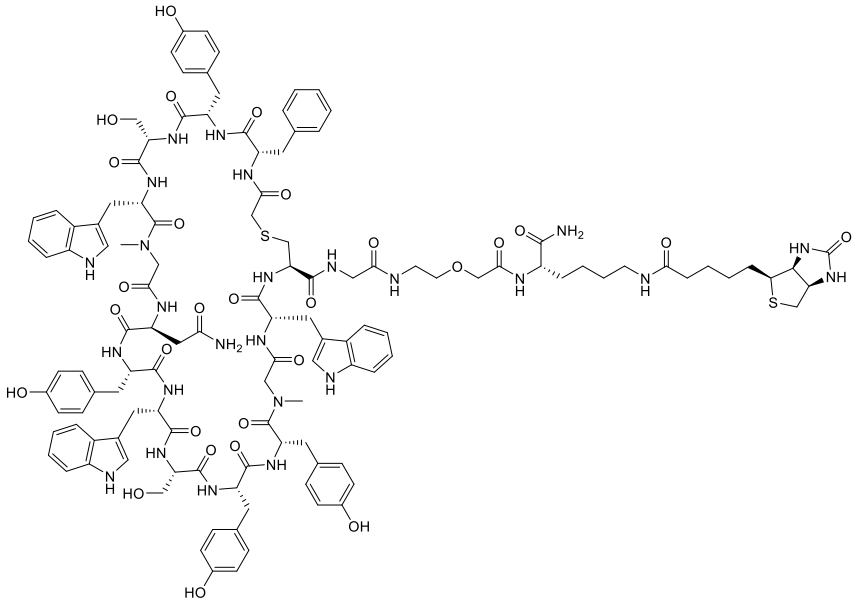
17,5 min siguientes. Se recogieron fracciones absorbentes de UV que contenían los iones m/z objetivo y las fracciones que contenían producto se confirmaron mediante CL-EM.

La confirmación de la identidad y la evaluación de la pureza de los compuestos finales se realizaron mediante UPCL-EM, que se midió mediante un sistema *Rp* Waters™ ACQUITY de UPCL-EM de fase inversa. Columna: Columna Waters™ XSelect CSH C18 (130 Å, 2,5 µm, tamaño de columna 2,1 × 50 mm). Fase móvil: (A) TFA al 0,05% en agua de calidad para HPLC y (B) TFA al 0,05% en acetonitrilo de calidad para HPLC; volumen de inyección: 1 µl; caudal: 1 ml/min; longitud de onda UV λ = 215 nm; gradiente: 5-100 % de B en 5 min.

La liofilización de las fracciones combinadas que contenían el péptido puro dio como resultado el producto ciclado final SEQ ID NO: 169 en forma de polvo. EM IEN calculada para $C_{107}H_{121}ClN_{23}O_{24}$ $[M + 2H]^{2+}$ 1073,94, encontrada 1074,7.

E. <u>Síntesis de compuestos específicos</u>

SEQ ID NO. 1



La sonda TR-FRET (**SEQ ID NO. 1**) se preparó usando el Procedimiento de síntesis A, comenzando con Fmoc-Lys(biotina)-OH (Novabiochem®, N.º de cat. 852097) y añadiendo un espaciador Gly-Aea unido al grupo carboxi de la cisteína *C*-terminal. EM IEN calculada para $C_{121}H_{145}ClN_{25}O_{28}S_2$ $[M + 2H]^{2+}$ 1231,51, encontrada 1231,5.

ENSAYOS BIOLÓGICOS:

A. Procedimiento para el ensayo de desplazamiento del péptido sTNFR1 humano

La afinidad se determinó usando el ensayo de unión basado en la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) LanthaScreen Eu.

Un ensayo de TR-FRET que mide el desplazamiento del péptido biotinilado **SEQ ID NO. 1** del TNFR1 soluble humano (sTNFR1) en un complejo preformado por un péptido macrocíclico produce la afinidad (K_d^{ap}) del péptido cíclico por el sTNFR1. Los reactivos para el ensayo incluyen: la proteína sTNFR1 marcada con 6His en el extremo *C'* (restos 1-211) purificada de un sistema de expresión de baculovirus S*f*21, el péptido B0372 marcado con biotina descrito en la sección "Preparación de los compuestos finales", parte E, el donante de Europio anti-marcador His LanthaScreen™ (Life Technologies Corporation (San Diego, CA)), N.º de cat. PV5597) y un aceptor Alexa Fluor™ 647 conjugado con estreptavidina (Invitrogen (Waltham, MA), N.º de cat. N.º S32357). La TR-FRET resuelta en el tiempo se consigue cuando el sTNFR1 se une al péptido biotinilado **SEQ ID NO. 1** a través del acoplamiento del par de FRET donador y aceptor.

Se añaden péptido biotinilado 100 nM **SEQ ID NO. 1** y sTNFR1-6His 0,25 nM a un tampón de unión (1× DPBS, Gibco™, N.º de cat. 20012-027 con BSA al 0,1 % y Tween® 20 al 0,05 %) para formar el complejo proteína-péptido. Se eligió el péptido biotinilado 100 nM **SEQ ID NO. 1** ya que refleja la ~K_d para este complejo. Después de 30 min a temperatura ambiente, cada péptido de ensayo (solución madre 2 mM en DMSO) se titula en una dosis-respuesta de 20 puntos, discreta de ~3 veces usando un manipulador de líquidos de dispensación acústica. Específicamente, se transfieren 80 nl de péptido/DMSO a una placa de ensayo ProxiPlate-384 Plus de 384 pocillos (PerkinElmer, N.º de cat. 6008289). A esta placa, se le añaden 8 µl del complejo sTNFR1-péptido biotinilado **SEQ ID NO. 1** formado anteriormente y se deja que alcance el equilibrio de unión con el péptido de ensayo a temperatura ambiente durante 90 min. Para la detección por TR-FRET, se añaden 8 µl de 0,25 nM de Europio anti-marcador His LanthaScreen™ y 25 nM de conjugado de estreptavidina Alexa Fluor™ 647 en el mismo tampón de unión, a la placa de ensayo y se leen en un lector de placas EnVision® (PerkinElmer (Boston, MA)) después de una incubación final de 90 min.

La señal de TR-FRET se mide con los siguientes ajustes de EnVision®: láser de excitación a 337 nm; emisión1 = 615 nm, emisión2 = 665 nm, espejo dicroico LANCE/DELFIA, tiempo de retardo = 100 ms. La señal de cada pocillo se determina como la relación de la emisión a 665 nm y la emisión a 615 nm. El porcentaje de desplazamiento se determina por normalización con respecto a los pocillos de control que contienen DMSO (0 %) o una concentración de saturación de un péptido desplazable (100 %). El % de efecto como función de

la concentración de péptido se ajusta a un ajuste logístico de cinco parámetros basándose en la ecuación de Morrison para tener en cuenta la estrecha cinética de unión. El punto de inflexión del ajuste de 5 parámetros es la K_d^{ap} medida publicada en la Tabla 2. Cabe señalar que los péptidos con una afinidad de unión más débil donde no se observó una unión estrecha en estas condiciones de ensayo se titularon con un intervalo de titulación de 10 puntos y las curvas dosis-respuesta se analizaron usando un modelo logístico de 4 parámetros para calcular los valores de CI_{50} (Tabla 2).

Secuencia de sTNFR1 (SEQ. ID NO. P1):
LVPHLGDREKRDSVCPQGKYIHPQNNSICCTKCHKGTYLYNDCPGPGQDTDCRECESGS
FTASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEISSCTVDRDTVCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNC
SLCLNGTVHLSCQEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSLECTKLCLPQIENVKGTE
DSGTTGGGLNDIFEAQKIEWHELEVLFQGPHHHHHHGSWSHPQFEK

B. Procedimiento para la afinidad de unión y la selectividad medidas mediante RPS

La afinidad y la selectividad para el hTNFR1 y el TNFR2 se determinaron usando RPS. Los genes de TNFR1 o TNFR2 humanos (sólo dominio extracelular) se sintetizaron con un marcador Avi *C*-terminal, un sitio de escisión de la proteasa HRV 3C seguido de un marcador 6His para purificación por afinidad. El producto génico final se clonó en el vector pBAC™-1 (Millipore Sigma) para ensayos de expresión en células de insecto. Las construcciones se transfectaron en células Sf21 para la generación de baculovirus seguida de análisis de expresión de proteínas en las estirpes celulares Sf21 y Tni. La expresión a gran escala en células Sf21 se realizó usando células de insecto infectadas por baculovirus (BIIC) infectadas a un MOI = 2,0 cultivadas durante 72 h. Las proteínas diana secretadas en el medio se recogieron a través de centrifugación y se concentraron usando diafiltración. El TNFR se purificó mediante cromatografía de afinidad de iones metálicos inmovilizados (IMAC) usando una columna Ni-Sepharose HisTrap™ (Cytiva™). Al TNFR aislado se le eliminó el marcador His usando la proteasa 3C de HRV, seguido de purificación adicional usando cromatografía Ni-NTA. La biotinilación se realizó en fracciones de flujo de Ni-NTA concentradas a 45 µM y tratadas con ligasa BirA (1:100, relación µg/µg) en Tris 50 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, biotina 50 µM, acetato de magnesio 10 mM, ATP 10 mM a 4 °C durante 20 h. La purificación final de biotina-TNFR y el intercambio de tampón a HEPES 20 mM pH 7,5, NaCl 150 mM se realizó usando una columna HiLoad® Superdex® 200 26/60 (Cytiva™). La proteína altamente purificada se dividió en alícuotas y se almacenó a -80 °C.

Secuencia de construcción del TNFR1 humano (SEQ. ID NO. P2):

MGLSTVPDLLLPLVLLELLVGIYPSGVIGLVPHLGDREKRDSVCPQGKYIHPQNNSICCTK
CHKGTYLYNDCPGPGQDTDCRECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEISSCTVD
RDTVCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNCSLCLNGTVHLSCQEKQNTVCTCHAGFFLRENE
CVSCSNCKKSLECTKLCLPQIENVKGTEDSGTTGGGLNDIFEAQKIEWHELEVLFQGPHH
HHHHGSWSHPQFEK

Secuencia de construcción del TNFR2 humano (SEQ. ID NO. P3):

MAPVAVWAALAVGLELWAAAHALPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKC
SPGQHAKVFCTKTSDTVCDSCEDSTYTQLWNWVPECLSCGSRCSSDQVETQACTREQN
RICTCRPGWYCALSKQEGCRLCAPLRKCRPGFGVARPGTETSDVVCKPCAPGTFSNTTSS
TDICRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQHTQPTPEPST
APSTSFLLPMGPSPPAEGSTGDGGGLNDIFEAQKIEWHELEVLFQGPHHHHHHGSWSHP
QFEK

El ensayo de RPS usa un instrumento biosensor Cytiva™ 8K o 8K+ para medir la

cinética de unión de analitos peptídicos a la proteína del dominio extracelular (DEC) del TNFR1 humano capturado; también se evalúan paralelamente analitos peptídicos para detectar cualquier unión inespecífica a la proteína del DEC del TNFR2 humano. Se inmovilizan proteínas humanas recombinantes del DEC del TNFR1 y del DEC del TNFR2, biotiniladas a través de marcadores avi *C*-terminales modificados por ingeniería genética, en la superficie de un chip biosensor de estreptavidina regenerable (kit de CAPtura de Biotina Cytiva™, Serie S; N.º de cat. 28920234). La unión de los analitos peptídicos a la proteína del DEC del TNFR1 humano inmovilizada y su posterior disociación se realizan en un tampón de HEPES 10 mM pH 7,4, NaCl 150 mM, EDTA 3 mM, P20 al 0,05 %, DMSO al 2 % en condiciones de flujo laminar y se mide en unidades de respuesta (UR), que son directamente proporcionales a la masa acumulada en la superficie del chip biosensor; la superficie del chip biosensor se regenera a través de métodos patentados de Cytiva™ entre la evaluación de cada analito peptídico. La unión y disociación de analitos peptídicos se muestran como sensorgramas en tiempo real y se registran para la determinación posterior de la cinética de unión. El ensayo de RPS determina las constantes de velocidad de asociación y disociación, k_{on} y k_{off}, para cada analito peptídico y, a partir de estos valores, calcula la afinidad de unión, $K_{d,}$ publicada en la Tabla 2.

C. Procedimiento para células THP-1 Lucia NF-κB

Se evaluó la inhibición de las vías de transducción de señales NF-κB inducidas por el TNFα en células THP-1. Se emplearon células THP-1 que albergaban el gen indicador Lucia™ inducible por NF-κB (InvivoGen, N.º de cat. thp1-nfkb) diseñado para controlar la vía de transducción de señales de NF-κB para evaluar el efecto inhibidor de los péptidos macrocíclicos sobre la señalización del TNFR1. Las células se cultivaron en medio que contenía RPMI 1640, L-glutamina 2 mM, HEPES 25 mM, suero fetal bovino inactivado por calor al 10 % con antibióticos de selección adecuados. Los ensayos se realizaron en medio que estaba desprovisto de antibióticos de selección. Para hacer perfiles, se dispensaron 125 nl de péptidos en DMSO (10 mM) en una microplaca de microensayo tratada con TC Falcon® de 384 pocillos Optilux de fondo plano de color blanco/transparente (Corning, N.º de cat. 353963) usando Echo® 555. Los péptidos se sometieron a ensayo en una dosis-respuesta para determinar las CE50 [concentración máxima de 10 o 1 µM y diluciones 1:3]. Se dispensó una suspensión de 1 millón de células/ml a 20 µl/pocillo en una placa de 384 pocillos hasta alcanzar una densidad de 20.000 células/pocillo y se preincubó con péptidos a 37 °C durante 1 h. Posteriormente, se añadieron 5 µl de medio que contenía TNF (TNFα humano recombinante; R&D Systems USA, N.º de cat. 210-TA-005/CF) o medio sin TNF (para los controles). La concentración final de TNFα en el ensayo es de 10 ng/ml.

Después de la incubación d.n. a 37 °C (16-18 h), se aspiraron 5 µl de sobrenadante y se transfirieron a una microplaca de 384 pocillos (PerkinElmer, N.º de cat. 6007680) para la medición de la actividad de la luciferasa secretada con 25 µl de reactivo de ensayo de luminiscencia QUANTI-Luc™ (InvivoGen, N.º de cat. rep-qlc1) en cada pocillo. La luminiscencia se midió en un lector EnVision® Multimode Plate Reader (PerkinElmer). Las curvas dosis-respuesta se analizaron usando un modelo logístico de 4 parámetros para calcular los valores de CI_{50}, publicados en la Tabla 2, usando el software TIBCO® Spotfire® empleando los controles Mínimo y Máximo adecuados.

Las secuencias de aminoácidos, el procedimiento de síntesis utilizado para sintetizar y purificar los péptidos macrocíclicos, las masas monoisotópicas calculadas, las fórmulas moleculares, los pesos moleculares calculados y datos espectrales de masas de los ejemplos N.º 1-289 (**SEQ ID NO. 1-289**) se proporcionan a continuación en la Tabla 1.

Las actividades biológicas (CI_{50} de unión y K_d^{ap} en el ensayo de desplazamiento, la afinidad K_D y la actividad celular en células THP-1) de los Ejemplos N.º 1-289 (**SEQ ID NO. 1-289**) se proporcionan a continuación en la Tabla 2.

Tabla 1: Compuestos selectivos de la invención desvelados como Ejemplos 1-298 (SEQ ID NO. 1-289)

SEQ ID NO.	Secuencia	Procedimiento	Peso molecular (g/mol)	Fórmula molecular	Masa exacta (Da)	Pureza (%)	Masa medida (Da)	Ion observado
1	ciclo(ClAc-F-Y-S-W-Sar-N-Y-W-S-Y-Y-Sar-W-C)-G-Aea-K(N-Biotina)-NH2	A	2461,72	C121H145N25O28S2	2460,01	95,0	1231,5	[M+2H]2+
2	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-TrpCH2COOH-dProt4NMe2-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-F4SO2NH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2219,43	C111H131N23O25S	2217,94	92,0	1110,2	[M+2H]2+
3	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-TyrOcm-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-TyrOcm-Sar-SbMeW7OMe)	E	2168,75	C109H127ClN20O26	2166,89	100,0	1084,7	[M+2H]2+
4	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-dProt4OAcOH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-F4SO2NH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	E	2194,34	C108H124N22O27S	2192,87	100,0	1097,9	[M+2H]2+
5	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	G	2053,66	C104H122ClN21O22	2051,88	99,4	1027,6	[M+2H]2+
6	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-TrpCH2COOH-dProt4OH-N-TyrOcm-Trp7CN-aMeS-AlaPyrim4NH2-TyrOcm-Sar-SbMeW7OMe)	E	2191,31	C109H127N23O27	2189,93	100,0	1096,4	[M+2H]2+
7	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe2F4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	H	2071,65	C104H121ClFN21O22	2069,87	97,8	1035,6	[M+2H]2+
8	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-dProt4OH-N-Phe3F4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	F	2118,24	C107H121FN22O24	2116,89	100,0	1059,7	[M+2H]2+
9	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-TrpCH2COOH-dProt4NMe3-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-F4SO2NH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	F	2234,47	C112H134N23O25S	2232,96	98,4	1117,3	[M+H]2+
10	ciclo(bhcLeu-Ahp-4Pal-Pip2c-W-NEtCONH2G-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe3CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	H	2112,30	C108H126N24O22	2110,95	98,0	2112,0	[M+H]+
11	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4Tet-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	E	2160,73	C108H123ClN24O23	2158,89	100,0	1080,6	[M+2H]2+
12	ciclo(bhcLeut45diOH-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	E	2132,25	C107H122N22O26	2130,89	100,0	1066,9	[M+2H]2+
13	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip-W-NxG42-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	I	2085,73	C104H122ClN21O22S	2083,85	93,5	1043,7	[M+2H]2+
14	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OMe-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2112,30	C109H126N22O23	2110,94	100,0	2112,1	[M+H]+
15	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4CH2NH2-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	E	2121,74	C108H126ClN21O23	2119,90	100,0	1061,6	[M+2H]2+

16	ciclo(bhcLeu-Ahp-RbOH4Pal-S-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2088,24	C106H122N22O24	2086,90	100,0	1044,9	[M+2H]2+
17	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe3COOH-Sar-SbMeW7OMe)	H	2108,69	C107H123ClN20O24	2106,87	97,1	1054,5	[M+2H]2+
18	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-TrpCH2COOH-dProt4NH2-N-TyrOcm-Trp7CN-aMeS-F4SO2NH2-TyrOcm-Sar-SbMeW7OMe)	E	2252,42	C111H130N22O28S	2250,91	99,3	1126,9	[M+2H]2+
19	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-NMeE-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	H	2128,30	C109H126N22O24	2126,93	100,0	1065,1	[M+2H]2+
20	ciclo(bhcLeut45diOH-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	E	2085,66	C104H122ClN21O24	2083,87	90,0	695,8	[M+3H]3+
21	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4F-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe3CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2100,26	C108H123FN22O22	2098,92	92,0	2100,0	[M+H]+
22	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-TrpCH2COOH-dProt4OAcOH-N-Ala4IsoindOne-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2225,37	C113H129N23O26	2223,95	98,0	1113,5	[M+2H]2+
23	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-N2SPrOHG-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	M	2101,28	C107H125N23O23	2099,93	90,0	1051,0	[M+2H]2+
24	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Tyr3OMe-Sar-SbMeW7OMe)	H	2083,69	C105H124ClN21O23	2081,89	100,0	695,1	[M+3H]3+
25	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-SbOHAsn-4Pal-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	H	2072,24	C106H122N22O23	2070,91	98,0	2071,9	[M+H]+
26	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-dProt4OH-N-BCP3CO2H-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2089,27	C106H125N23O23	2087,93	90,7	1045,4	[M+2H]2+
27	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbPrW)	H	2106,72	C108H125ClN20O23	2104,89	95,0	1053,4	[M+2H]2+
28	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe3COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	E	2053,66	C104H122ClN21O22	2051,88	100,0	1027,6	[M+2H]2+
29	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-NMeT-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2106,70	C102H121ClN22O24S	2104,83	92,2	1054,1	[M+2H]2+
30	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-dProt4OH-N-TyrOcm-Trp7CN-aMeS-F4SO2NH2-TyrOcm-Sar-SbMeW7OMe)	F	2196,35	C108H126N22O27S	2194,89	99,4	1098,7	[M+2H]2+
31	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-dProt4OAcOH-N-4Pal-Trp7CN-aMeS-F4SO2NH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	E	2151,31	C106H123N23O25S	2149,88	98,8	1076,4	[M+2H]2+
32	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7azCH2COOH-dProt4NMe2-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	F	2184,37	C111H130N24O24	2182,97	95,0	2183,6	[M+H]+

33	ciclo(ClAc-Nle-AlaPent-Pip2c-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2092,72	C102H123ClN22O23S	2090,85	99,2	1047,1	[M+2H]2+
34	ciclo(bhcLeut4OH-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	E	2069,66	C104H122ClN21O23	2067,87	93,0	1035,7	[M+2H]2+
35	ciclo(bhcLeu-hR-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	E	2110,72	C105H125ClN24O22	2108,91	95,0	1056,3	[M+2H]2+
36	ciclo(ClAc-K-Y-S-SbMeW-NMeA-N-4Pal-W-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-W-C)-NH2	D	1985,18	C99H117N21O22S	1983,84	100,0	993,0	[M+2H]2+
37	ciclo(bhcLeu-Nle-PyrimAla-Pipt5OH-W-dProt4NH2-N-TyrOcm-Trp7CN-aMeS-F4SO2NH2-TyrOcm-Sar-SbMeW7OMe)	F	2195,37	C108H127N23O26S	2193,90	97,2	1098,4	[M+2H]2+
38	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-NEtAla-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2090,70	C102H121ClN22O23S	2088,84	96,6	1045,8	[M+2H]2+
39	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Br-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2161,19	C104H123BrN22O23S	2158,80	100,0	1081,1	[M+2H]2+
40	ciclo(bhcLeu-Nle-3Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	H	2053,66	C104H122ClN21O22	2051,88	90,0	1028,0	[M+2H]2+
41	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-Phe2F4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe2F4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	E	2144,68	C107H121ClF2N20O24	2142,85	100,0	1072,8	[M+2H]2+
42	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip-Trp7az-NXG27-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	I	2088,73	C103H123ClN22O22S	2086,86	95,0	1045,1	[M+2H]2+
43	ciclo(bhcLeu-Nle-PyrimAla-Pipt5OH-1Inda-dProt4NMe3-N-TyrOcm-Trp7CN-aMeS-F4SO2NH2-TyrOcm-Sar-SbMeW7OMe)	F	2239,44	C110H133N24O26S	2237,95	94,0	1120,0	[M+H]2+
44	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-NMeE-N-TyrOcm-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe)	F	2140,74	C108H127ClN20O25	2138,90	100,0	1071,2	[M+2H]2+
45	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2098,27	C108H124N22O23	2096,92	98,0	1049,7	[M+2H]2+
46	ciclo(ClAc-Nle-SbMeY-S-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2107,69	C102H120ClN21O25S	2105,82	100,0	1054,6	[M+2H]2+
47	ciclo(bhcLeu-LysMe3-4Pal-Pip-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	E	2110,78	C108H131ClN21O22	2108,95	99,0	1055,7	[M+2H]2+
48	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CH2NH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2093,73	C107H126ClN21O22	2091,91	100,0	1047,7	[M+2H]2+
49	ciclo(bhcLeu-Ahp-SbMe4Pal-MO2-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2162,38	C109H128N22O24S	2160,92	98,0	1081,9	[M+2H]2+
50	ciclo(bhcLeu-Ahp-SbMe4Pal-hS-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2100,29	C108H126N22O23	2098,94	97,0	1050,9	[M+2H]2+

51	ciclo(bhcLeu-Nle-PyrimAla-Pipt5OH-Trp7az-dProt4OH-N-Phe2F4COOH-Trp7CN-aMeS-F4SO2NH2-Phe2F4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	E	2173,27	C105H119F2N23O25S	2171,84	100,0	1087,2	[M+2H]2+
52	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip2c-TrpCH2COOH-NMeE-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2202,79	C107H125ClN22O26S	2200,85	100,0	1102,4	[M+2H]2+
53	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	F	2065,67	C105H122ClN21O22	2063,88	95,0	1033,8	[M+2H]2+
54	ciclo(bhcLeu-Cit-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Phe3CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2109,69	C105H122ClN23O23	2107,88	99,0	1055,8	[M+2H]2+
55	ciclo(bhcLeu-Ahp-SbMe4Pal-D-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2114,27	C108H124N22O24	2112,92	96,7	1057,8	[M+2H]2+
56	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Cbg-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-aMeW-C)-NH2	A	2072,69	C102H119ClN22O22S	2070,83	86,0	1037,0	[M+2H]2+
57	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-dProt4OH-N-3Pal4CO2H-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	F	2110,67	C105H121ClN22O24	2108,86	98,2	1055,9	[M+2H]2+
58	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip-Trp7az-NMeE-N-Phe4CH2NH2-Trp7Cl-aMeS-Phe4CH2NH2-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2115,80	C105H128ClN23O21S	2113,91	98,3	1058,4	[M+2H]2+
59	ciclo(ClAc-Nle-Phe4CH2NH2-NMeS-Trp7az-NEtAla-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	B	2118,76	C104H125ClN22O23S	2116,87	86,8	1060,2	[M+2H]2+
60	ciclo(2SBrBu-Nle-4Pal-Morpip6diMe-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2159,81	C107H128ClN21O24S	2157,89	95,1	1080,8	[M+2H]2+
61	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip-Trp7az-NxG41-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	I	2102,76	C104H125ClN22O22S	2100,87	98,0	1052,1	[M+2H]2+
62	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip-Trp7az-NxG29-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	I	2074,70	C102H121ClN22O22S	2072,84	98,5	1038,2	[M+2H]2+
63	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Phe4AcPip-Sar-SbMeW7OMe)	G	2163,82	C110H132ClN23O22	2161,96	85,0	1082,4	[M+2H]2+
64	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-MO2-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	H	2102,75	C105H125ClN20O23S	2100,86	95,0	2101,7	[M+H]+
65	ciclo(ClAc-Nle-PyrimAla-Pip2c-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2104,69	C101H119ClN24O23S	2102,83	100,0	1053,2	[M+2H]2+
66	ciclo(ClAc-Nle-AlapentOH-hS-Trp1Me-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2110,73	C103H125ClN20O25S	2108,85	100,0	1055,8	[M+2H]2+
67	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipc5OH-W-dProt4OH-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe3CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2064,69	C105H123ClN22O21	2062,89	97,0	1033,1	[M+2H]2+
68	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip2c-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2103,70	C102H120ClN23O23S	2101,83	100,0	1052,6	[M+2H]2+

69	ciclo(cAcBu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	E	2039,64	C103H120ClN21O22	2037,86	99,1	1020,7	[M+2H]2+
70	ciclo(bhcLeu-Ahp-SbMe4Pal-Q-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2127,31	C109H127N23O23	2125,95	100,0	1064,6	[M+2H]2+
71	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pipc4OH-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2117,73	C104H122ClN21O24S	2115,84	100,0	706,5	[M+3H]3+
72	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NxG21-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	E	2011,63	C102H120ClN21O21	2009,87	86,4	1006,7	[M+2H]2+
73	ciclo(1S4RAcpc-hF-4Pal-S-W-NMeA-N-4Pal-W-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-W)	G	1938,10	C102H112N20O20	1936,84	96,8	647,4	[M+3H]3+
74	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-1Inda-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe)	F	2068,68	C104H123ClN22O22	2066,89	99,4	1035,2	[M+2H]2+
75	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-Qdm-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2144,79	C106H127ClN22O23S	2142,89	90,0	715,6	[M+3H]3+
76	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip2c-W-daMeP-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2070,72	C103H121ClN22O21S	2068,85	99,1	1035,8	[M+2H]2+
77	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-dProt4OAcOH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	F	2157,30	C109H125N23O25	2155,92	90,0	2157,1	[M+H]+
78	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-RbOHAsn-4Pal-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	H	2072,24	C106H122N22O23	2070,91	99,6	2071,9	[M+H]+
79	ciclo(bhcLeu-Ahp-SbMe4Pal-AbuCN-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2109,30	C109H125N23O22	2107,94	97,6	1055,5	[M+2H]2+
80	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-TyrOcm-Y-Sar-SbMeW7OMe)	F	2083,69	C105H124ClN21O23	2081,89	95,0	1042,6	[M+2H]2+
81	ciclo(bhcLeu-Anon-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	F	2095,74	C107H128ClN21O22	2093,92	90,0	1048,9	[M+2H]2+
82	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NxG29-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	I	2025,65	C103H122ClN21O21	2023,88	100,0	1013,7	[M+2H]2+
83	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-dProt4OH-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	H	2050,66	C104H121ClN22O21	2048,88	98,5	684,0	[M+3H]3+
84	ciclo(bhcLeu-Ahp-4Pal-Pipt5OH-W-dProc4NMe2-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe3CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2139,37	C111H131N23O22	2137,98	92,8	1070,5	[M+2H]2+
85	ciclo(bhcLeu-Ahp-4Pal-Pip2c-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7Br-aMeS-Phe4COOH-Phe3CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	F	2152,16	C107H124BrN21O23	2149,84	94,4	1076,5	[M+2H]2+
86	ciclo(bhcLeu-LysMe-4Pal-Pipt5OH-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe)	E	2096,73	C106H127ClN22O22	2094,92	97,0	1049,2	[M+2H]2+
87	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-TrpCH2COOH-dProt4NH2-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-RbOHPhe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	F	2171,32	C110H127N23O25	2169,94	100,0	1086,1	[M+2H]2+

88	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-AlaPyrim4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	H	2110,67	C105H121ClN22O24	2108,86	97,4	2109,7	[M+H]+
89	ciclo(bhcLeu-Nle-PyrimAla-Pipt5OH-1Inda7az-dProt4OAcOH-N-TyrOcm-Trp7CN-aMeS-F4SO2NH2-TyrOcm-Sar-SbMeW7OMe)	E	2256,36	C108H126N24O29S	2254,88	95,2	1129,0	[M+2H]2+
90	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-SbOHPhe4CONH2-RbOHPhe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	H	2131,26	C107H123N23O25	2129,91	94,7	2130,9	[M+H]+
91	ciclo(bhcLeu-Ahp-SbMe4Pal-alT-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2100,29	C108H126N22O23	2098,94	98,0	1051,0	[M+2H]2+
92	ciclo(bhcLeu-Ahp-SbMe4Pal-N-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2113,29	C108H125N23O23	2111,93	95,0	1057,5	[M+2H]2+
93	ciclo(ClAc-hhL-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2172,80	C107H127ClN22O24S	2170,88	100,0	1087,4	[M+2H]2+
94	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NEtG-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	F	1995,63	C102H120ClN21O20	1993,87	98,3	998,6	[M+2H]2+
95	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-dProt4OAcOH-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe)	E	2123,71	C107H124ClN21O24	2121,88	99,2	1062,7	[M+2H]2+
96	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-NMeE-N-Phe4CH2NH2-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	B	2145,78	C106H126ClN21O24S	2143,87	100,0	1073,7	[M+2H]2+
97	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW2Me-C)-NH2	A	2100,74	C104H123ClN22O22S	2098,86	98,6	1051,0	[M+2H]2+
98	ciclo(bhcLeu-Ahp-SbMe4Pal-H-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2136,33	C110H126N24O22	2134,95	100,0	1069,2	[M+2H]2+
99	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-NMehSMe-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2120,73	C103H123ClN22O24S	2118,85	100,0	1060,9	[M+2H]2+
100	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4OMe3Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	H	2083,69	C105H124ClN21O23	2081,89	92,0	2083,2	[M+H]+
101	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4F-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	E	2067,66	C105H121ClFN21O21	2065,87	100,0	2067,0	[M+H]+
102	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-NMeE-N-PyrimAla-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe)	F	2068,68	C104H123ClN22O22	2066,89	98,0	1035,1	[M+2H]2+
103	ciclo(bhcLeu-Hag-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	F	2105,69	C107H122ClN21O23	2103,87	95,0	1054,0	[M+2H]2+
104	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-TrpCH2COOH-dProt4NH2-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	F	2156,31	C110H126N22O25	2154,93	100,0	1078,6	[M+2H]2+

105	ciclo(bhcLeu-Nle-4PyridaAla-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	E	2109,68	C106H122ClN21O24	2107,87	100,0	1055,3	[M+2H]2+
106	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW2Me7OMe)	H	2122,72	C108H125ClN20O24	2120,89	95,0	1061,4	[M+2H]2+
107	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Phe2F4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	H	2099,66	C105H121ClFN21O23	2097,86	97,5	2098,4	[M+H]+
108	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-Phe2F4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	H	2114,67	C106H122ClFN20O24	2112,86	97,0	2114,1	[M+H]+
109	ciclo(bhcLeu-Ahp-4Pal-Pip2c-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7Br-aMeS-Phe4CONH2-Phe3CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	F	2151,18	C107H125BrN22O22	2148,85	95,3	1076,1	[M+2H]2+
110	ciclo(bhcLeu-Ahp-SbMe4Pal-Cit-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2156,36	C110H130N24O23	2154,97	98,2	1079,0	[M+2H]2+
111	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-F4MCO2H-Y-Sar-SbMeW7OMe)	E	2067,69	C105H124ClN21O22	2065,89	100,0	1034,7	[M+2H]2+
112	ciclo(bhcLeu-Ahp-4Pal-Pip2c-W-dProt4OH-N-4Pal-Trp6F7Cl-aMeS-Phe4COOH-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	H	2082,68	C105H122ClFN22O21	2080,88	90,2	1042,2	[M+2H]2+
113	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-dProt4NHC2acidNMe3-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe3F4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	F	2217,39	C112H132FN24O24	2215,98	100,0	1108,6	[M+H]2+
114	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4F-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2100,26	C108H123FN22O22	2098,92	100,0	2100,0	[M+H]+
115	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7azCH2COOH-dProt4OAcOH-N-4Pal-Trp7CN-aMeS-F4SO2NH2-TyrOcm-Sar-SbMeW7OMe)	F	2239,38	C109H127N23O28S	2237,89	100,0	1120,2	[M+2H]2+
116	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-dProt4NHC2acidNMe3-N-Phe3F4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	F	2217,39	C112H132FN24O24	2215,98	100,0	1108,7	[M+H]2+
117	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-Phe4COOMe-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	E	2110,71	C107H125ClN20O24	2108,89	99,8	1056,2	[M+2H]2+
118	ciclo(bhcLeu-Nle-SbMePhe4COOH-Cit-Trp7az-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2186,34	C110H128N24O25	2184,95	97,6	1093,9	[M+2H]2+
119	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-TrpCH2COOH-dProt4OH-N-F4SO2NH2-Trp7CN-aMeS-RbOHPhe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	H	2208,36	C109H126N22O27S	2206,89	96,0	2207,9	[M+H]+
120	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipc5CO2H-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	E	2096,68	C106H123ClN20O24	2094,87	94,9	1049,1	[M+2H]2+
121	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-NEt3OxadG-N-4Pal-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	H	2097,25	C106H121N25O22	2095,91	97,0	2096,9	[M+H]+

122	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-dProt4OH-alT-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	H	2086,26	C107H124N22O23	2084,92	97,0	2085,9	[M+H]+
123	ciclo(ClAc-Nle-Phe4CONH2-NMeS-W-NMeE-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	D	2176,75	C106H123ClN20O27S	2174,83	93,0	1088,2	[M+2H]2+
124	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	D	2129,74	C104H122ClN23O23S	2127,85	91,3	1059,3	[M+2H]2+
125	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Prot4NH2-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	B	2103,70	C102H120ClN23O23S	2101,83	89,1	1052,5	[M+2H]2+
126	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-TyrOcm-Sar-SbMeW7OMe)	F	2125,72	C107H126ClN21O24	2123,90	100,0	1063,2	[M+2H]2+
127	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-F4urea-Y-Sar-SbMeW7OMe)	F	2067,69	C104H124ClN23O21	2065,90	95,0	1034,9	[M+2H]2+
128	ciclo(bhcLeu-Ahp-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4NMe2-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe3CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2139,37	C111H131N23O22	2137,98	82,2	1070,5	[M+2H]2+
129	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-TrpCH2COOH-dProt4OAcOH-N-RbOH4Pal-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2187,32	C110H127N23O26	2185,93	100,0	1094,4	[M+2H]2+
130	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-NEtCONH2G-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	H	2114,27	C108H124N22O24	2112,92	90,7	1057,7	[M+2H]2+
131	ciclo(bhcLeu-hK-4Pal-Pipt5OH-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	H	2097,71	C106H126ClN21O23	2095,90	98,7	1049,3	[M+2H]2+
132	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProc4CH2COOH-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	E	2150,73	C109H125ClN20O25	2148,88	100,0	1075,7	[M+2H]2+
133	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-dNMeE-N-F4SO2NH2-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	H	2165,34	C107H125N23O25S	2163,89	90,0	2164,9	[M+H]+
134	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-dProt4OAcOH-N-Phe2F4COOH-Trp7CN-aMeS-F4SO2NH2-Phe2F4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	E	2230,32	C108H122F2N22O27S	2228,85	100,0	1115,9	[M+2H]2+
135	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-TyrOcm-Trp7CN-aMeS-F4SO2NH2-TyrOcm-Sar-SbMeW7OMe)	E	2195,36	C109H127N21O27S	2193,89	96,9	1098,6	[M+2H]2+
136	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-TrpCH2COOH-dProt4OEtNMe3-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-F4SO2NH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	F	2278,52	C114H138N23O26S	2276,99	98,9	1139,2	[M+H]2+
137	ciclo(bhcLeu-hL-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	F	2067,69	C105H124ClN21O22	2065,89	95,0	1034,7	[M+2H]2+
138	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-TZAla-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	F	2059,69	C102H120ClN21O22S	2057,83	95,0	1030,6	[M+2H]2+

139	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-TrpCH2COOH-dProt4NHC2acidNMe3-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	F	2241,44	C114H135N24O25	2240,00	92,0	1121,0	[M+H]2+
140	ciclo(bhcLeu-Ahp-4Pal-Pip2c-W-dProt4OAcOH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2155,33	C110H127N23O24	2153,94	100,0	1078,5	[M+2H]2+
141	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-Sar-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	F	1981,60	C101H118ClN21O20	1979,86	100,0	991,8	[M+2H]2+
142	ciclo(bhcLeu-SerOEt-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	H	2067,65	C104H120ClN21O23	2065,86	98,0	689,3	[M+3H]3+
143	ciclo(ClAc-Nle-RbMe4Pal-S-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2092,68	C101H119ClN22O24S	2090,82	100,0	1047,2	[M+2H]2+
144	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4NH2-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe)	F	2036,68	C104H123ClN22O20	2034,90	98,0	1019,2	[M+2H]2+
145	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-NMeE-N-AEF-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe)	F	2125,77	C108H130ClN21O23	2123,93	99,2	1063,9	[M+2H]2+
146	ciclo(ClAc-OrnN3-Y-Dap-SbMeW-dP-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-H-Sar-aMeW-C)-NH2	D	2030,62	C97H113ClN26O20S	2028,80	80,2	1015,4	[M+2H]2+
147	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-NEtCONH2A-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	H	2128,30	C108H126N24O23	2126,94	95,0	1064,5	[M+2H]2+
148	ciclo(bhcLeu-SerOC2NH2-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	F	2126,67	C105H121ClN22O25	2124,86	98,9	1064,1	[M+2H]2+
149	ciclo(bhcLeu-SerOCH2cPr-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	F	2128,26	C108H122N22O25	2126,90	100,0	1064,9	[M+2H]2+
150	ciclo(bhcLeu-Ahp-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4NH2-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-TrpCH2COOH-Sar-SbMeW7OMe)	E	2165,36	C112H129N23O23	2163,96	99,0	1083,5	[M+2H]2+
151	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp1Me-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2130,77	C105H125ClN22O23S	2128,87	100,0	1066,2	[M+2H]2+
152	ciclo(ClAc-Nle-AlapentOH-T-1Inda-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2097,69	C101H122ClN21O25S	2095,83	95,6	1049,7	[M+2H]2+
153	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-F3MCONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2094,71	C106H125ClN22O22	2092,90	98,4	1047,9	[M+2H]2+
154	ciclo(bhcLeu-Ahp-SbMe4Pal-hSOMe-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2114,32	C109H128N22O23	2112,95	100,0	1058,0	[M+2H]2+
155	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-4Pal-Trp7CN-aMeS-SbOHPhe4CONH2-RbOHPhe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	H	2088,24	C106H122N22O24	2086,90	97,0	2087,9	[M+H]+

156	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7azCH2COOH-dProt4OAcOH-N-Ala4IsoindOne-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2226,36	C112H128N24O26	2224,94	98,0	1113,9	[M+2H]2+
157	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip-Trp7az-NhEG-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2102,71	C103H121ClN22O23S	2100,84	98,2	1052,1	[M+2H]2+
158	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip2c-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-TyrOCF3-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	B	2171,70	C103H119ClF3N23O23S	2169,82	98,2	1086,4	[M+2H]2+
159	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-dProt4OH-N-4PyrimAla-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	F	2067,65	C103H120ClN23O22	2065,87	100,0	1034,6	[M+2H]2+
160	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-AEF-Sar-SbMeW7OMe)	G	2096,73	C106H127ClN22O22	2094,92	97,0	1048,8	[M+2H]2+
161	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-dProt4NH2-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	E	2022,65	C103H121ClN22O20	2020,88	99,1	1011,8	[M+2H]2+
162	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-Phe4CONH2-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-TyrOMe-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	C	2158,78	C106H125ClN22O24S	2156,86	86,0	1080,2	[M+2H]2+
163	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe)	F	2067,69	C105H124ClN21O22	2065,89	94,0	1034,3	[M+2H]2+
164	ciclo(ClAc-Nle-Phe4CONH2-Bhv-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2148,74	C104H123ClN22O25S	2146,84	98,8	1075,4	[M+2H]2+
165	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-NMeE-N-F4urea-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe)	F	2124,74	C107H127ClN22O23	2122,91	100,0	1063,0	[M+2H]2+
166	ciclo(bhcLeu-FX1-4Pal-NMeS-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	J	2134,69	C107H121ClN22O24	2132,86	96,0	1068,2	[M+2H]2+
167	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip2c-W-dPro4cPr-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2082,73	C104H121ClN22O21S	2080,85	100,0	1041,7	[M+2H]2+
168	ciclo(2SBrBu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-NMeE-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2188,80	C107H127ClN22O25S	2186,88	93,3	1095,0	[M+2H]2+
169	ciclo(bhcLeu-FX2-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe3CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	K	2146,71	C107H121ClN24O23	2144,87	95,0	1074,7	[M+2H]2+
170	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip-Trp7az-NxG38-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	I	2074,70	C102H121ClN22O22S	2072,84	94,0	1038,2	[M+2H]2+
171	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-F4mSO3H-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	H	2146,76	C106H125ClN20O25S	2144,85	97,0	2146,1	[M+H]+
172	ciclo(ClAc-Nle-hF-Pip2c-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2116,74	C104H123ClN22O23S	2114,85	94,0	1059,1	[M+2H]2+
173	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-F4SO3H-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	H	2132,74	C105H123ClN20O25S	2130,84	98,0	2132,2	[M+H]+
174	ciclo(bhcLeu-Ahp-4Pal-Pip2c-W-dProt4OH-N-4Pal-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe3CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2054,27	C106H124N24O20	2052,94	99,6	1028,1	[M+2H]2+

175	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Tyr2F-Sar-SbMeW7OMe)	H	2071,65	C104H121ClFN21O22	2069,87	93,0	2071,2	[M+H]+
176	ciclo(bhcLeu-Ahp-SbMe4Pal-Apm-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2156,35	C111H130N22O24	2154,96	99,0	1079,0	[M+2H]2+
177	ciclo(ClAc-Nle-PyrimAla-Bhv-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2107,69	C101H120ClN23O24S	2105,83	100,0	1054,7	[M+2H]2+
178	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-H-Sar-SbMeW7OMe)	H	2027,63	C101H120ClN23O21	2025,87	95,0	1014,8	[M+2H]2+
179	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Morpip6diMe-W-NMeE-N-TyrOcm-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	B	2204,80	C108H127ClN20O27S	2202,86	93,0	1103,2	[M+2H]2+
180	ciclo(ClAc-Nle-SbMe4Pal-S-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2092,68	C101H119ClN22O24S	2090,82	100,0	1047,1	[M+2H]2+
181	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-hSOMe-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	F	2054,69	C105H125ClN20O22	2052,90	96,5	1027,5	[M+2H]2+
182	ciclo(1S4RAcpc-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	E	2051,65	C104H120ClN21O22	2049,86	94,4	1026,7	[M+2H]2+
183	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Morpip6diMe-W-NEtAla-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	B	2087,74	C104H124ClN21O22S	2085,86	96,2	1044,7	[M+2H]2+
184	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-Phe4CONH2-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe3COOH-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	D	2171,78	C106H124ClN23O24S	2169,86	95,2	1086,11	[M+2H]2+
185	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	B	2129,74	C105H122ClN21O24S	2127,84	98,0	1065,3	[M+2H]2+
186	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-NEtdA-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2072,73	C103H123ClN22O21S	2070,86	100,0	1037,2	[M+2H]2+
187	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-alT-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	H	2052,67	C105H123ClN20O22	2050,88	99,6	2051,8	[M+H]+
188	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-RbOHPhe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	H	2081,67	C105H122ClN21O23	2079,87	95,6	2080,8	[M+H]+
189	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	H	2095,70	C105H124ClN23O22	2093,90	98,0	1048,4	[M+2H]2+
190	ciclo(bhcLeu-AlaPent-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	H	2077,68	C106H122ClN21O22	2075,88	98,0	1039,8	[M+2H]2+
191	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-AlaPyrim4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	H	2110,67	C105H121ClN22O24	2108,86	93,9	704,3	[M+3H]3+
192	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-dProc3OH-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	H	2023,64	C103H120ClN21O21	2021,87	98,5	2022,7	[M+H]+

193	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-dProt4NHC2acidNMe3-N-Phe35F24COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe35F24COOH-Sar-SbMeW7OMe)	F	2271,36	C112H129F4N24O24	2269,95	98,8	1135,6	[M+H]2+
194	ciclo(bhcLeu-hSOMe-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	H	2100,25	C107H122N22O24	2098,90	92,2	2100,1	[M+H]+
195	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Me2AEF-Sar-SbMeW7OMe)	G	2124,78	C108H131ClN22O22	2122,95	80,0	1062,9	[M+2H]2+
196	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	F	2107,71	C107H124ClN21O23	2105,89	98,0	1054,1	[M+2H]2+
197	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-TrpCH2COOH-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	E	2111,70	C106H124ClN21O24	2109,88	93,8	1056,4	[M+2H]2+
198	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal2F-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	H	2071,65	C104H121ClFN21O22	2069,87	98,4	2070,9	[M+H]+
199	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-F4SO3H-Y-Sar-SbMeW7OMe)	H	2089,72	C103H122ClN21O23S	2087,84	97,4	696,8	[M+3H]3+
200	ciclo(bhcLeu-Ahp-4Pal-Pip2c-W-dProt4OH-N-4Pal-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-TyrOMe-Sar-SbMeW7OMe)	E	2041,27	C106H125N23O20	2039,95	99,6	1021,6	[M+2H]2+
201	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal2F-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	H	2071,65	C104H121ClFN21O22	2069,87	92,0	1036,3	[M+2H]2+
202	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip-W-CeG-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Phe3CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	F	2065,67	C105H122ClN21O22	2063,88	98,0	1033,6	[M+2H]2+
203	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dP-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	B	2071,70	C103H120ClN21O22S	2069,83	100,0	1036,7	[M+2H]2+
204	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-3Inda-dProt4OAcOH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-F4SO2NH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	F	2194,34	C108H124N22O27S	2192,87	90,8	1097,9	[M+2H]2+
205	ciclo(ClAc-Nle-Phe4CH2NH2-S-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe3CONH2-Y-Sar-aMeW-C)-NH2	A	2075,69	C101H120ClN23O22S	2073,84	100,0	1038,7	[M+2H]2+
206	ciclo(ClAc-Cit-Phe4CH2NH2-S-SbMeW-dP-N-Phe4CH2NH2-2Nal-aMeS-Phe4COOH-Phe4CH2NH2-Sar-SbMeW-C)-NH2	D	2105,37	C107H129N23O21S	2103,95	76,7	2105,0	[M+H]+
207	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-Phe3Cl4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe3Cl4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	E	2168,15	C108H121Cl2N21O24	2165,83	99,0	1084,5	[M+2H]2+
208	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7Me-C)-NH2	A	2085,73	C104H122ClN21O22S	2083,85	100,0	1043,7	[M+2H]2+
209	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-NMeS-Trp7az-NMeE-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW4OMe-C)-NH2	B	2134,71	C103H121ClN22O25S	2132,83	74,0	1068,2	[M+2H]2+
210	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-TrpCH2COOH-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-F4SO2NH2-RbOHPhe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	H	2208,36	C109H126N22O27S	2206,89	89,0	2207,9	[M+H]+

211	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-RbOHPhe-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2154,75	C106H121ClN22O24S	2152,83	100,0	1078,2	[M+2H]2+
212	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip-W-NMeE-N-F4MCO2H-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2158,77	C107H125ClN20O25S	2156,85	98,0	1080,2	[M+2H]2+
213	ciclo(bhcLeu-AhpF3-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	H	2121,66	C105H121ClF3N21O22	2119,86	99,1	1061,4	[M+2H]2+
214	ciclo(dbhcLeu-Nle-4Pal-Morpip6diMe-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe)	G	2081,71	C106H126ClN21O22	2079,91	94,1	1041,9	[M+2H]2+
215	ciclo(ClAc-Cit-Phe4CH2NH2-S-SbMeW-dP-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-H-Sar-SbMeW-C)-NH2	A	2104,69	C101H119ClN24O23S	2102,83	98,1	1053,0	[M+2H]2+
216	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip2c-W-NEtCONH2G-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	D	2087,70	C102H120ClN23O22S	2085,84	97,6	1043,65	[M+2H]2+
217	ciclo(ClAc-Nle-H-Bhv-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2095,68	C100H120ClN23O24S	2093,83	92,7	1048,8	[M+2H]2+
218	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-TyrOMe-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	C	2131,75	C105H124ClN21O24S	2129,85	86,5	1066,3	[M+2H]2+
219	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip2c-Trp7az-dProc4NH2-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2071,71	C101H120ClN25O20S	2069,86	87,0	1036,7	[M+2H]2+
220	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip-Trp7az-CeG-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2088,69	C102H119ClN22O23S	2086,82	93,0	1045,2	[M+2H]2+
221	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Phe3CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	G	2079,70	C106H124ClN21O22	2077,89	97,7	1040,4	[M+2H]2+
222	ciclo(ClAc-AlaPent-mAF-S-Trp7Cl-dP-NMeN-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-mAF-Sar-Trp4Cl-C)-NH2	A	2178,64	C106H120Cl3N21O22S	2175,77	98,3	1089,5	[M+2H]2+
223	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-S-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-Trp1Me-C)-NH2	A	2048,62	C99H115ClN22O23S	2046,79	97,2	1025,1	[M+2H]2+
224	ciclo(ClAc-Nle-Phe4CH2NH2-S-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-F4MCO2H-Y-Sar-aMeW-C)-NH2	A	2090,70	C102H121ClN22O23S	2088,84	95,0	1046,0	[M+2H]2+
225	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-DapUrea-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	H	2068,68	C104H123ClN22O22	2066,89	94,0	1034,9	[M+2H]2+
226	ciclo(ClAc-Ahp-Y-AlaPiperaz-SbMeW-dP-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-3Pal-Sar-aMeW-C)-NH2	D	2097,78	C105H126ClN23O20S	2095,90	94,0	1039,3	[M+2H]2+
227	ciclo(ClAc-K-4Pal-S-1Nal-NMeA-N-4Pal-2Nal-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-W-C)-NH2	D	1978,19	C101H116N20O21S	1976,83	92,0	660,3	[M+3H]3+
228	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip-Trp7az-NEtCNG-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	I	2069,69	C102H118ClN23O21S	2067,83	93,5	1035,6	[M+2H]2+
229	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	F	2094,71	C106H125ClN22O22	2092,90	99,8	1047,8	[M+2H]2+
230	ciclo(cHxc1acid4NH2-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	G	2067,69	C105H124ClN21O22	2065,89	99,0	1034,7	[M+2H]2+

231	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-NMeDab-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-aMeW-C)-NH2	A	2075,69	C101H120ClN23O22S	2073,84	95,0	1038,7	[M+2H]2+
232	ciclo(ClAc-AlaPent-4Pal-S-Trp7Cl-NEtAla-N-Phe4COOH-Trp7az-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-Trp7az-C)-NH2	A	2058,62	C100H113ClN22O23S	2056,78	95,4	1030,1	[M+2H]2+
233	ciclo(ClAc-hF-4Pal-Dap-W-dP-N-4Pal-2Nal-aMeS-Phe4COOH-3Pal-Sar-W-C)-NH2	A	1996,21	C103H114N22O19S	1994,84	98,0	998,8	[M+2H]2+
234	ciclo(bhcLeu-Ahp-SbMe4Pal-T-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2100,29	C108H126N22O23	2098,94	96,0	1051,0	[M+2H]2+
235	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-DapMe-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-aMeW-C)-NH2	A	2061,67	C100H118ClN23O22S	2059,82	94,0	1031,6	[M+2H]2+
236	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip2c-W-dP-N-Furan-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2045,66	C101H118ClN21O22S	2043,82	100,0	1023,6	[M+2H]2+
237	ciclo(ClAc-Ahp-4Pal-S-SbMeW-dP-N-Phe4COOH-2Nal-aMeS-Phe4COOH-H-Sar-aMeW-C)-NH2	D	2023,22	C102H119N21O22S	2021,86	91,0	1012,0	[M+2H]2+
238	ciclo(bhcLeu-LysMe2-4Pal-Pipt5OH-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe)	F	2110,76	C107H129ClN22O22	2108,93	100,0	1055,6	[M+2H]2+
239	ciclo(ClAc-Q-4Pal-S-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-Trp4Cl-C)-NH2	A	2084,01	C97H109Cl2N23O24S	2081,71	100,0	1042,7	[M+2H]2+
240	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-Q-Phe4CONH2-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-TyrOMe-Sar-SbMeW7OMe)	H	2123,75	C108H128ClN21O23	2121,92	98,2	1061,8	[M+2H]2+
241	ciclo(bhcLeu-Nle-4OMe3Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	H	2083,69	C105H124ClN21O23	2081,89	99,7	1042,5	[M+2H]2+
242	ciclo(ClAc-K-Y-S-W-dP-Q-4Pal-W-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-W-C)-NH2	D	1997,19	C100H117N21O22S	1995,84	90,0	999,8	[M+2H]2+
243	ciclo(ClAc-Nle-RbMeY-S-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2107,69	C102H120ClN21O25S	2105,82	98,4	1054,7	[M+2H]2+
244	ciclo(cHxc1acid4NH2-Nle-Phe4CH2NH2-S-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	G	2070,69	C105H125ClN20O23	2068,89	97,4	1036,5	[M+2H]2+
245	ciclo(ClAc-LysN3-4Pal-Dap-SbMeW-dP-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Phe4CH2NH2-Sar-aMeW-C)-NH2	D	2068,71	C101H119ClN26O19S	2066,86	76,0	689,9	[M+3H]3+
246	ciclo(2SBrBu-Nle-4Pal-Spip-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2146,83	C105H125ClN22O22S2	2144,85	98,9	1072,7	[M+2H]2+
247	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	F	2108,69	C107H123ClN20O24	2106,87	98,0	1055,5	[M+2H]2+
248	ciclo(1R4SAcpc-hF-4Pal-S-W-NMeA-N-4Pal-W-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-W)	G	1938,10	C102H112N20O20	1936,84	82,0	970,2	[M+2H]2+
249	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe3COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	D	2102,71	C103H121ClN22O23S	2100,84	96,9	2101,86	[M+1H]1+
250	ciclo(2SBrPr-Nle-Phe4CH2NH2-S-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2119,74	C103H124ClN23O23S	2117,86	90,0	1060,6	[M+2H]2+

251	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	D	2130,72	C104H121ClN22O24S	2128,83	97,8	1065,6	[M+2H]2+
252	ciclo(ClAc-Nle-Phe4CH2NH2-S-W-NMeE-N-SbMe4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	D	2119,74	C104H124ClN21O24S	2117,85	98,0	1060,3	[M+2H]2+
253	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Tza-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2145,76	C103H118ClN23O23S2	2143,79	100,0	1073,7	[M+2H]2+
254	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2099,26	C107H123N23O23	2097,92	98,3	1050,5	[M+2H]2+
255	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip2c-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C-G-E-E-NH2	A	2418,98	C114H137ClN26O30S	2416,94	99,0	1209,8	[M+2H]2+
256	ciclo(ClAc-K-Y-S-W-dP-Cit-4Pal-W-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-W-C)-NH2	D	2026,23	C101H120N22O22S	2024,87	90,0	676,4	[M+3H]3+
257	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-dProt4NMe3-N-TyrOcm-Trp7CN-aMeS-F4SO2NH2-TyrOcm-Sar-SbMeW7OMe)	F	2238,46	C111H134N23O26S	2236,96	95,3	1119,2	[M+H]2+
258	ciclo(ClAc-Nle-Phe4CH2NH2-S-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-Cysteamine)	A	2063,68	C101H120ClN21O23S	2061,83	90,0	1032,4	[M+2H]2+
259	ciclo(ClAc-Nle-RbOHPhe-S-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2093,66	C101H118ClN21O25S	2091,80	100,0	1047,6	[M+2H]2+
260	ciclo(ClAc-hF-Y-S-W-NMeA-N-4Pal-W-aMeS-Phe4COOH-R-Sar-W-C)-NH2	A	1997,19	C99H117N23O21S	1995,85	94,2	999,3	[M+2H]2+
261	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip2c-Trp7az-dProc4OH-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2073,68	C101H118ClN23O22S	2071,82	100,0	691,8	[M+3H]3+
262	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-Trp7Cl-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	H	2088,11	C104H121Cl2N21O22	2085,84	97,2	1043,8	[M+2H]2+
263	ciclo(ClAc-hF-Y-S-Trp7F-NMeA-N-4Pal-W-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-W-C)-NH2	A	2022,17	C102H113FN20O22S	2020,80	100,0	1011,8	[M+2H]2+
264	ciclo(ClAc-Nle-H-Pip2c-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2092,68	C100H119ClN24O23S	2090,83	98,1	1047,2	[M+2H]2+
265	ciclo(ClAc-hF-Y-S-1Inda-NMeA-N-4Pal-W-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-W-C)-NH2	A	2005,20	C101H113N21O22S	2003,81	94,2	1003,5	[M+2H]2+
266	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-dPro44F2-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	H	2043,62	C103H118ClF2N21O20	2041,85	94,5	2043,3	[M+H]+
267	ciclo(dbhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-NMeE-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe)	G	2110,71	C107H125ClN20O24	2108,89	96,1	704,4	[M+3H]3+
268	ciclo(c3amCb1c-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	G	2053,66	C104H122ClN21O22	2051,88	93,2	1027,7	[M+2H]2+
269	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Phe4CH2NH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2066,70	C105H125ClN22O21	2064,91	90,0	689,5	[M+3H]3+
270	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-NMeS-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Phe3CONH2-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	D	2118,71	C103H121ClN22O24S	2116,83	94,0	1059,31	[M+2H]2+

271	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pipc4NH2-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2116,74	C104H123ClN22O23S	2114,85	100,0	1059,2	[M+2H]2+
272	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pipt5Me-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2115,75	C105H124ClN21O23S	2113,86	100,0	1058,6	[M+2H]2+
273	ciclo(2SBrPr-Nle-4Pal-Bav-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4CONH2-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2118,76	C103H125ClN24O22S	2116,88	98,0	1060,3	[M+2H]2+
274	ciclo(SBrPh-Nle-4Pal-S-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-aMeW-C)-NH2	A	2124,72	C105H119ClN22O23S	2122,82	98,6	1062,9	[M+2H]2+
275	ciclo(bhcLeu-Nle3F2-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	F	2089,64	C104H120ClF2N21O22	2087,86	90,0	1045,7	[M+2H]2+
276	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip2c-W-dP-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-dNMeA-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2070,72	C103H121ClN22O21S	2068,85	97,4	1036,3	[M+2H]2+
277	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Dab-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-aMeW-C)-NH2	A	2061,67	C100H118ClN23O22S	2059,82	99,4	1031,8	[M+2H]2+
278	ciclo(ClAc-Q-4Pal-S-4Quin-dP-N-4Pal-Trp7az-aMeS-Phe4COOH-Y-P-Trp4Cl-C)-NH2	A	2041,59	C99H110ClN23O22S	2039,76	96,0	1021,6	[M+2H]2+
279	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-Pip2c-W-dProt4F-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe-C)-NH2	A	2074,68	C102H118ClFN22O21S	2072,82	100,0	1037,9	[M+2H]2+
280	ciclo(bhcLeu-Ahp-SbMe4Pal-E-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2128,30	C109H126N22O24	2126,93	100,0	1065,0	[M+2H]2+
281	ciclo(ClAc-Nle-4Pal-cPrS-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-aMeW-C)-NH2	A	2074,66	C101H117ClN22O23S	2072,81	97,0	1037,8	[M+2H]2+
282	ciclo(bhcLeu-Ahp-SbMe4Pal-hE-W-dProt4OH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	2142,33	C110H128N22O24	2140,95	98,5	1071,9	[M+2H]2+
283	ciclo(ClAc-Nle-Phe4CH2NH2-S-Trp7az-NMeE-N-4Pal-Trp7Cl-aMeS-TyrOcm-Y-Sar-aMeW-C)-NH2	A	2106,70	C102H121ClN22O24S	2104,83	94,3	1054,1	[M+2H]2+
284	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-Trp7az-dProt4OAcOH-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-Phe4COOH-Sar-SbMeW7OMe)	F	2158,28	C109H124N22O26	2156,91	100,0	1079,7	[M+2H]2+
285	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-W-dProt4OH-N-TyrOcm-Trp7CN-aMeS-Phe4CONH2-TyrOcm-Sar-SbMeW7OMe)	E	2159,31	C110H127N21O26	2157,93	100,0	1080,4	[M+2H]2+
286	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pipt5OH-1Inda-dProt4OH-N-TyrOcm-Trp7CN-aMeS-F4SO2NH2-TyrOcm-Sar-SbMeW7OMe)	E	2196,35	C108H126N22O27S	2194,89	98,0	1098,9	[M+2H]2+
287	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-Trp7az-dProt4NMe2-N-Phe4COOH-Trp7CN-aMeS-Phe4COOH-RbOHPhe4CONH2-Sar-SbMeW7OMe)	E	11,00	C108H126N24O23	2126,94	90,0	1064,8	[M+2H]2+
288	ciclo(bhcLeu-Nle-4Pal-Pip2c-W-NMeE-N-Phe4COOH-Trp7Cl-aMeS-Phe4COOH-Y-Sar-SbMeW7OMe)	G	2096,68	C106H123ClN20O24	2094,87	100,0	2097,0	[M+H]+
289	ciclo(ClAc-F-Y-S-W-Sar-N-Y-W-S-Y-Y-Sar-W-C)-G-E-E-NH2	A	2264,38	C111H126N22O29S	2262,88	95,0	1132,9	[M+2H]2+

Tabla 2: Actividades biológicas de los ejemplos N.º 1-289 (SEQ ID NO. 1-289)

SEQ ID NO.	TR-FRET, CI_{50} (nM)	K_d^{ap} de TR-FRET (nM)	K_D de hTNFR1 de SPR (nM)	K_D de hTNFR2 de SPR (nM)	CI_{50} de THP-1 (nM)
1	NA	NA	NA	NA	226,7
2		0,07	0,07	>1000	0,5
3		0,11	0,04	>1000	0,5
4		0,09	0,10	>1000	0,5
5	0,20	0,16	0,10	>1000	1,2
6		0,08			0,8
7		0,35			1,6
8		0,10	0,08	>1000	0,7
9		0,05	0,10	>1000	0,6
10		0,10	0,08	>1000	0,8
11		0,07			0,7
12		0,07	0,07	>1000	0,6
13	1,35	1,00			NP
14		0,03	0,02	>1000	0,8
15		0,10			0,5
16		0,11	0,09	>1000	0,6
17		0,16	0,04	>1000	0,8
18		0,08	0,05	>1000	0,6
19		0,08	0,07	>1000	0,6
20		0,16	0,13	>1000	0,8
21		0,04	0,03	>1000	0,9
22		0,08	0,09	>1000	0,6
23		0,14			0,8
24		0,23			0,7
25		0,04			0,8
26		0,24			1,5
27		0,10			0,5
28		0,25			1,6
29	0,94	0,65	0,28	>1000	3,3
30		0,07	0,05	>1000	0,5
31		0,04			0,4
32		0,12			0,6
33	0,85	1,66	0,30	>1000	6,8
34		0,11	0,11	>1000	0,7

35		0,17	0,11	>1000	1,0
36	2,30				2,2
37		0,09			0,6
38	0,88	0,70	0,34	>1000	3,1
39	0,33	0,17	0,05	>1000	0,9
40		0,37			1,5
41		0,07	0,12	>1000	0,6
42	1,10				NP
43		0,09			0,6
44		0,14	0,16	>1000	0,5
45		0,05	0,01	>1000	0,6
46	0,55	0,56	0,07	>1000	3,0
47		0,37			1,9
48		0,15	0,03	>1000	0,7
49		0,20	0,08	>1000	0,7
50		0,20	0,04	>1000	0,9
51		0,05	0,08	>1000	0,4
52	1,03				3,9
53		0,09	0,02	>1000	0,6
54		0,24	0,07	>1000	1,8
55		0,23			1,3
56	3,23	2,00	27,20	>1000	11,0
57		0,18	0,09	>1000	0,8
58	3,34	3,14			16,2
59	0,85	1,07			6,9
60	0,35	0,33	0,20	>1000	2,3
61	0,73	0,65		>1000	3,6
62	0,75	0,64		>1000	4,4
63		0,24			1,2
64		0,42			1,1
65	1,50				4,0
66	1,33				NP
67		0,20			0,4
68	1,03		0,55	>1000	3,0
69		0,33			1,6
70		0,12	0,07	>1000	0,9
71	0,45	0,27			2,8

72		0,09	0,05	>1000	0,8
73	0,75	0,91	0,90	>1000	5,8
74		0,08	0,12	>1000	0,5
75	0,99	1,09			6,1
76	0,65				4,7
77		0,06			0,6
78		0,05			0,7
79		0,15	0,05	>1000	1,3
80		0,30	0,33	>1000	1,2
81		0,26			1,1
82		0,25	0,07	>1000	1,1
83		0,16	0,09	>1000	0,6
84		0,06	0,02	>1000	0,6
85		0,11			1,1
86		0,13	0,08	>1000	0,5
87		0,15	0,02	>1000	0,7
88		0,20			1,9
89		0,18			1,2
90		0,12			1,2
91		0,24			0,9
92		0,24	0,05	>1000	1,1
93	0,65	0,55	0,78	>1000	2,7
94		0,18	0,07	>1000	0,8
95		0,14	0,20	>1000	0,7
96	0,24	0,11	0,00	>1000	1,6
97	0,23	0,13	0,08	>1000	0,9
98		0,21			1,5
99	0,55	0,56	0,15	>1000	3,7
100		0,28			1,3
101		0,05	0,05	>1000	0,9
102		0,16	0,20	>1000	0,5
103		0,05			0,8
104		0,09	0,02	>1000	1,0
105		0,12			0,7
106		0,05	0,04	>1000	0,6
107		0,30			1,0
108		0,27			1,2

109		0,11	0,05	>1000	0,8
110		0,14	0,14		1,2
111		0,39			1,6
112		0,24	0,03	>1000	1,1
113		0,09			0,5
114		0,02	0,02	>1000	0,9
115		0,19			1,4
116		0,08			0,4
117		0,19			2,1
118		0,38			2,8
119		0,12			0,7
120		0,38			1,4
121		0,07	0,02	>1000	0,9
122		0,08	0,04	>1000	0,9
123	0,65	1,36	0,32	>1000	4,1
124	0,30	0,59	0,12	>1000	1,5
125	1,14				4,1
126		0,08			0,8
127		0,22	0,18	>1000	0,8
128		0,09	0,02	>1000	0,8
129		0,48			3,1
130		0,01	0,06	>1000	0,7
131		0,15	0,06	>1000	0,7
132		0,13	0,08	>1000	0,7
133		0,13			1,4
134		0,06	0,05	>1000	0,4
135		0,07			0,4
136		0,07			0,4
137		0,21			1,3
138		0,38			2,0
139		0,13			1,0
140		0,06	0,05	>1000	0,5
141		0,17	0,06	>1000	1,2
142		0,33			1,1
143	0,40	0,21	0,05	>1000	2,2
144		0,07	0,10	>1000	0,6
145		0,18			0,8

146	0,59				5,4
147		0,21			1,4
148		0,90	1,10	>1000	2,8
149		0,21	0,18	>1000	1,3
150		0,23			1,1
151	0,29	0,11	0,04	>1000	1,1
152	0,99	1,19			5,3
153		0,23	0,16	>1000	2,6
154		0,17			1,2
155		0,10	0,02	>1000	0,9
156		0,12			0,8
157	0,72	0,64	0,50	>1000	4,0
158	1,79				5,3
159		0,12	0,05	>1000	0,8
160		0,23			1,5
161		0,09	0,02	>1000	1,3
162	0,69	0,56			0,1
163		0,05	0,05	>1000	0,7
164	0,60	0,50			3,6
165		0,18			1,1
166	0,50	0,44			2,7
167		0,48			2,6
168	0,30		0,37	>1000	1,2
169		0,16	0,08	>1000	0,6
170	0,60	0,56			NP
171		0,19			0,9
172	0,63	0,57	0,20	>1000	3,9
173		0,26			1,1
174		0,06	0,01	>1000	0,7
175		0,22			0,9
176		0,22			1,0
177	0,75	0,54			3,3
178		0,29			3,3
179	0,50	0,29	0,14	>1000	2,4
180	0,30	0,18	0,05	>1000	2,0
181		0,34			1,2
182		0,20			0,9

183	0,50	0,17	0,10	>1000	2,8
184	0,50				1,7
185	0,20	0,16			0,9
186	0,50	0,42			1,9
187		0,09	0,04	>1000	0,5
188		0,10	0,03	>1000	0,8
189		0,01	0,10	>1000	0,6
190		0,33			1,6
191		0,18			1,6
192		0,24			1,1
193		0,15			1,0
194		0,05	0,04	>1000	1,1
195		0,28			1,6
196		0,09	0,05	>1000	0,6
197		0,36			0,7
198		0,31			0,8
199		0,32			1,0
200		0,09	0,02	>1000	1,0
201		0,21			0,9
202		0,23			1,4
203	0,45	0,31	0,10	>1000	1,6
204		0,11			0,8
205	0,99	1,01	0,60	>1000	7,2
206	26,0		3,00	>1000	270,6
207		0,12			1,0
208	1,31				4,0
209	0,60	0,67	0,40	>1000	2,7
210		0,12			0,5
211	0,79	0,63			3,3
212	0,90	0,73	0,50	>1000	2,8
213		0,31			1,0
214	0,95	0,61			3,7
215	2,85		1,80	>1000	9,7
216	0,65				NP
217	1,00	0,73			4,4
218	1,15		0,50	>1000	3,4
219	0,30	0,15	0,10	>1000	1,6

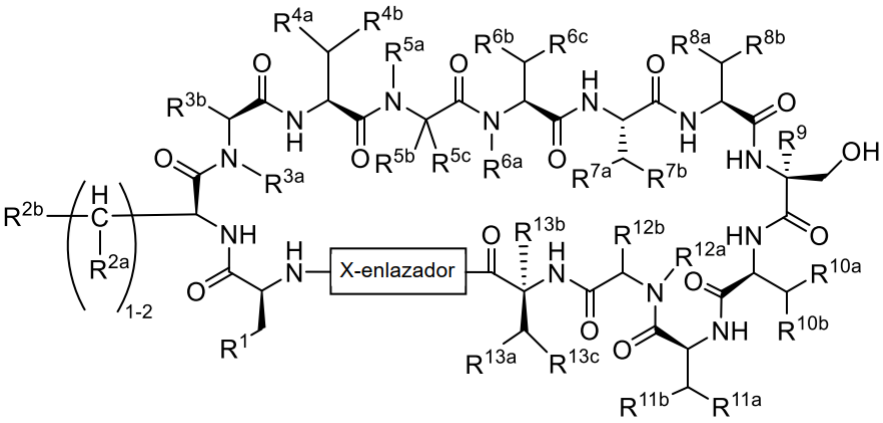
220	0,75	0,55	0,25	>1000	2,9
221		0,31	0,14	>1000	1,0
222	1,73		0,18	>1000	5,7
223	0,39	0,48	0,30	>1000	2,9
224	1,70		0,40	>1000	4,8
225		0,27			0,9
226	1,16				10,0
227	4,02		2,30	>1000	13,5
228	0,70	0,64			4,0
229		0,10	0,14	>1000	0,5
230	0,59	0,43	0,21	>1000	2,7
231	2,63		1,90	>1000	6,1
232	3,19	2,15	0,70	>1000	6,3
233	2,65		0,78	>1000	14,2
234		0,24			1,1
235	1,92		1,20	>1000	5,0
236	0,90				4,2
237	13,04				20,8
238		0,12			0,7
239	0,52	0,61	0,30	>1000	1,4
240		0,23	0,09	>1000	1,0
241		0,24			1,4
242	1,21		0,30	>1000	3,0
243	0,55	0,49	0,06	>1000	3,2
244	0,49	0,96	0,09	>1000	4,5
245	0,95				9,4
246	1,15				4,3
247		0,09	0,07	>1000	0,5
248	1,45	1,56	2,00	>1000	10,6
249	1,00				4,4
250	0,27	0,17			2,4
251	0,50	1,17			2,7
252	2,39				23,3
253	0,77	1,02	1,09	>1000	4,4
254		0,06	0,02	>1000	0,4
255	0,70	1,01			6,5
256	1,84		1,40	>1000	6,1

257		0,08			0,4
258	1,00	1,03	0,20	>1000	11,5
259	0,35	0,22	0,15	>1000	1,9
260	10,15		6,00	>1000	50,1
261	0,40	0,30	0,20	>1000	2,7
262		0,39	0,24	>1000	1,2
263	2,88		1,60	>1000	4,7
264	1,49				8,1
265	1,1		1,00	>1000	4,9
266		0,45	0,06	>1000	0,9
267	0,24	0,29	0,14	>1000	1,7
268	0,77	0,45	0,27	>1000	2,0
269		0,08	0,10	>1000	1,0
270	0,55				2,2
271	0,94	0,95	0,28	>1000	2,7
272	0,30	0,21	0,10	>1000	2,6
273	0,60	0,33			4,1
274	0,86				3,2
275		0,36	0,30	>1000	1,4
276	2,41				NP
277	1,12				3,0
278	8,69		12,75	>1000	54,5
279		0,38			1,4
280		0,25			1,1
281	1,40		0,50	>1000	8,4
282		0,13			0,9
283	1,45		0,50	>1000	6,4
284		0,09			0,8
285		0,04			0,6
286		0,05			0,4
287		0,22			1,7
288	0,20	0,11	0,10	>1000	4,2
289	9,87		7,43	>1000	36,4

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde



(I)

R^1 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-10}, (alquil $C_{1-6})_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-10}), (alquil $C_{1-6})_{0-2}$ amino(alquil C_{0-10}oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil $C_{1-6})_3N^+$(alquilo C_{0-6}), aril(alquilo C_{0-10}), heteroaril(alquilo C_{0-10}), cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-10}), heterocicloalquil(alquilo C_{0-10}), fluoroalquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, (alquil C_{0-6})carbonilamino(alquilo C_{0-6}), (alquil $C_{0-6})_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), (alquil $C_{1-6})_{0-2}$ aminocarbonilamino(alquilo C_{0-6}), arilcarbonilamino(alquilo C_{0-6}), arilaminocarbonil(alquilo C_{0-6}), heteroarilcarbonilamino(alquilo C_{0-6}), heteroarilaminocarbonil(alquilo C_{0-6}), alquiloxi C_{1-6}, (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (cicloalquil (C_{3-12}))oxi(alquilo C_{0-6}), (cicloalquil (C_{3-12})alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{0-6})carboxi(alquilo C_{0-6}), $N^-=N^+=N$–(alquilo C_{0-6}) y H_2N–C(=NH)NH–(alquilo C_{0-6}),

en donde **R^1** está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes **R^{1a}** cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6}, amino, ciano, halo, hidroxi, cicloalquiloxi (C_{3-12}) y alquiloxi C_{1-6};

cada **R^{2a}** se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, flúor y alquiloxi C_{1-4};

R^{2b} se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, en donde dicho heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno,

en donde **R^{2b}** está sustituido con 0, 1 o 2 **R^{2c}** seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6}, amino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{0-6}), aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), hidroxi, alquiloxi C_{1-6}, halo, (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquiloxi C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquiloxi C_{0-6}), (alquiloxi C_{1-6})carbonil(alquilo C_{0-6}), carboxi(alquilo C_{0-6}), carboxi(alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6}), haloalquilo C_{1-6}, haloalquiloxi C_{1-6} y alquiloxi C_{1-6};

R^{3a} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, hidroxi(alquilo C_{1-6}), amino, amino(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-10}, cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-10}), (alquil C_{0-6})tio(alquilo C_{1-6}) y carboxi(alquilo C_{1-6}), en donde **R^{3a}** puede estar sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes **R^{3c}**;

R^{3b} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-10}, hidroxi(alquilo C_{1-6}), amino(alquilo C_{1-10}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{1-10}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{1-6}), haloalquilo C_{1-6}, aril(alquilo C_{0-10}), heteroaril(alquilo C_{0-10}), cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-10}), heterocicloalquil(alquilo C_{0-10}), (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{1-6}), cicloalquiloxi (C_{3-12})(alquilo C_{1-6}), carboxi(alquilo C_{1-6}), aminocarbonil(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{1-6}), aminocarbonilamino(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonilamino(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{0-6})tio(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})SO_2(alquilo C_{1-6}) y (alquil C_{1-6})sulfinil(alquilo C_{1-6}), en donde **R^{3b}** puede estar sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes **R^{3c}**;

cada **R^{3c}** se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, amino, (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$–, (alquil C_{1-6})SO_2(alquilo C_{0-6}), ciano, ciano(alquilo C_{1-6}), hidroxi, hidroxi(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6}), aminocarbonil(alquilo C_{0-6}) y carboxi (C_{0-6})(alquilo C_{0-6});

y en donde **R^{3a}** y **R^{3b}**, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un sistema de anillos saturado, en donde dicho sistema de anillos saturado puede estar sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes **R^{3c}**;

R^{4a} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxi, alquiloxi C_{1-4} y flúor;

R^{4b} se selecciona de heteroaril(alquilo C_{0-3}) bicíclico y aril(alquilo C_{0-3}) bicíclico,

en donde **R^{4b}** está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes **R^{4c}** cada uno seleccionado

independientemente de halo, hidroxi, ciano, nitro, carboxi, carboxi(alquilo C_{1-6}), (alquiloxi C_{1-6})carbonil(alquilo C_{0-6}), alquiloxi C_{1-6}, (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^{5a} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-10}, fluoroalquilo C_{1-10}, carboxi(alquilo C_{1-10}), hidroxi, hidroxi(alquilo C_{1-10}), ciano(alquilo C_{1-10}), heterocicloalquil(alquilo C_{0-10}), aminocarbonil(alquilo C_{1-6}), (C_{1-6} alquil)$_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{1-6}), (carboxi(alquil C_{1-10}))oxi(alquilo C_{1-6}), aril(alquilo C_{0-6}), cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C0-6), heteroaril(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{1-6}), (alquiloxi C_{1-6})carbonil(alquilo C_{0-6}), amino, amino(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-6}), amino(alquil C_{1-6})carbonilamino(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquil C_{1-6}carbonilamino(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{2-10}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquil C_{1-6})carbonilamino(alquilo C_{1-6}) y fluoroalquilo C_{1-10}, y en donde **R^{5a}** está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes **R^{5d}**;

R^{5b} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-10}, hidroxi(alquilo C_{1-10}), carboxi(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{1-6}), aminocarbonil(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{1-6}), carboxi(alquil C_{1-10})oxi(alquilo C_{1-6}), ciano(alquilo C_{1-10}), amino(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{1-6}), amino(alquil C_{1-6})carbonilamino(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquil C_{1-6}carbonilamino(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquil C_{2-6})oxi(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquil C_{1-6})carbonilamino(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{1-6}), heterocicloalquil(alquilo C_{0-10}), cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-10}) y haloalquilo C_{1-10}, en donde **R^{5b}** está sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes **R^{5e}**,

en donde **R^{5a}** y **R^{5b}**, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo monocíclico o bicíclico saturado, en donde dicho anillo monocíclico o bicíclico está sustituido con 0, 1, 2 o 3 **R^{5d}** y 0, 1, 2 o 3 **R^{5e}**;

cada **R^{5d}** se selecciona independientemente de halo, hidroxi, hidroxi(alquilo C_{1-10}), alquilo C_{1-10}, carboxi, carboxi(alquilo C_{1-6}), alquiloxi C_{1-6}, (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{1-6}), amino, amino(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-6}), amino(alquil C_{1-6})carbonilamino (alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquil C_{1-6}carbonilamino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquil C_{2-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquil C_{1-6})carbonilamino (alquilo C_{0-6}), (carboxi(alquil C_{1-6}))oxi(alquilo C_{1-6}),

ciano(alquilo C_{0-6}), tetrazolil(alquilo C_{0-6}) y haloalquilo C_{1-6}, y dos sustituyentes $\mathbf{R^{5d}}$ junto con el átomo al que están unidos pueden unirse para formar un anillo saturado;

cada $\mathbf{R^{5e}}$ se selecciona independientemente de halo, hidroxi, hidroxi(alquilo C_{1-10}), alquilo C_{1-10}, carboxi, carboxi(alquilo C_{1-6}), alquiloxi C_{1-6}, (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{1-6}), amino, amino(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-6}), amino(alquil C_{1-6})carbonilamino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquil C_{1-6}carbonilamino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquil C_{2-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquil C_{1-6})carbonilamino (alquilo C_{0-6}), (carboxi(alquil C_{1-6}))oxi(alquilo C_{1-6}), ciano(alquilo C_{0-6}), tetrazolil(alquilo C_{0-6}) y haloalquilo C_{1-6}, y dos sustituyentes $\mathbf{R^{5e}}$ junto con el átomo al que están unidos pueden unirse para formar un anillo saturado;

$\mathbf{R^{5c}}$ es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, hidroxi(alquilo C_{1-4}), alquiloxi C_{1-4} o (alquil C_{1-4})oxi (alquilo C_{1-4});

$\mathbf{R^{6a}}$ se selecciona de hidrógeno, hidroxi, amino, alquiloxi C_{1-4} y alquilo C_{1-6};

$\mathbf{R^{6b}}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxi, alquiloxi C_{1-4} y flúor;

$\mathbf{R^{6c}}$ se selecciona de alquilo C_{1-10}, alquiloxi C_{1-6}, (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{1-6}), haloalquilo C_{1-10}, aril(alquilo C_{0-6}), heteroaril(alquilo C_{0-10}), (alquil C_{1-6})SO_2(alquilo C_{0-6}), hidroxi, hidroxi(alquilo C_{1-6}), amino(alquilo C_{0-6}), (alquil C1-6)$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-6}), aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6}) carbonilamino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonilamino(alquilo C_{0-6}) y carboxi(alquilo C_{0-6});

$\mathbf{R^{7a}}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxi, alquiloxi C_{1-4} y flúor;

$\mathbf{R^{7b}}$ se selecciona de aril(alquilo C_{0-6}), heteroaril(alquilo C_{0-6}) y cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-6}),

en donde $\mathbf{R^{7b}}$ está sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes $\mathbf{R^{7c}}$ cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6}, fluoroalquilo C_{1-10}, fluoroalquiloxi C_{1-10}, (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-5}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{0-5}), carboxi(alquilo C_{0-6}), (alquiloxi C_{1-6})carbonil(alquilo C_{0-6}), carboxi(alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6}), aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonil (alquilo C_{0-6}), hidroxi, hidroxi(alquilo C_{1-6}), halo, –(alquil C_{0-5})–($S(=O)_2OH$), –(alquil C_{0-5})–($S(=O)_2NH_2$), amino(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}),

aminocarbonilamino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonilamino(alquilo C_{0-6}), haloalquilo C_{1-10}, haloalquiloxi C_{1-10} y (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6});

R^{8a} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxi, alquiloxi C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-6}, fluoroalquiloxi C_{1-4} y halo;

R^{8b} se selecciona de aril(alquilo C_{0-3}) bicíclico y heteroaril(alquilo C_{0-3}) bicíclico,

en donde **R^{8b}** está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes **R^{8c}** cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-4}, halo, ciano, nitro, carboxi, amino, hidroxi, fluoroalquilo C_{1-6}, fluoroalquiloxi C_{1-6}, alquiloxi C_{1-6}, amino(alquilo C_{1-3}) e hidroxi(alquilo C_{1-6});

R^{9} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-4};

R^{10a} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alquiloxi C_{1-4} y flúor;

R^{10b} se selecciona de cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-3}), aril(alquilo C_{0-3}) y heteroaril(alquilo C_{0-3}), en donde dicho heteroarilo contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno,

en donde **R^{10b}** está sustituido con 0, 1 o 2 **R^{10c}** en donde cada **R^{10c}** se selecciona independientemente de alquilo C_{1-10}, fluoroalquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-6}, fluoroalquiloxi C_{1-10}, amino, amino(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{0-6}), hidroxi, hidroxi(alquilo C_{1-6}), ciano, halo, aminocarbonilo, aminocarbonil(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonilamino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6}) carbonilamino(alquilo C_{0-6}), carboxi(alquilo C_{0-6}), (alcoxi C_{1-6})carbonil(alquilo C_{0-6}), carboxi(C_{1-6} alquil)oxi(alquilo C_{0-6}), –(alquil C_{0-5})–($S(=O)_2OH$), –(alquil C_{0-5})–($S(=O)_2NH_2$), amino(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6}), haloalquiloxi C_{1-6}, cicloalquil (C_{3-12}) (alquilo C_{0-6}) y heterocicloalquil(alquilo $_{0-6}$);

R^{11a} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alquiloxi C_{1-4} y flúor;

R^{11b} se selecciona de aril(alquilo C_{0-3}), heteroaril(alquilo C_{0-3}), en donde dicho heteroarilo contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, y H_2N–C(=NH)NH–(alquilo C_{1-6}),

en donde **R^{11b}** está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes **R^{11c}** cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6}, amino, amino(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquilo C_{0-6}), hidroxi, hidroxi(alquilo C_{1-6}), ciano, halo, aminocarbonilo, aminocarbonil(alquilo C_{1-6}), (alquilo C_{1-6})$_{0-2}$ aminocarbonil(alquilo C_{0-6}), carboxi(alquilo C_{0-6}), carboxi(alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6}), amino(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-}

6), (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})$_3N^+$(alquil C_{0-6})oxi(alquilo C_{0-6}), (alquil C_{1-6})oxi(alquilo C_{0-6}), haloalquiloxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-6}), heterocicloalquil(alquilo C_{0-6}), ((alquil C_{1-6})carbonil)heterocicloalquil(alquilo C_{0-10}) y ((alquil C_{1-6})carboniloxi) heterocicloalquil(alquilo C_{0-10});

R^{12a} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, amino, alquilo C_{1-10} y cicloalquil (C_{3-12}) (alquilo C_{0-6});

R^{12b} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-10} y cicloalquil (C_{3-12})(alquilo C_{0-6});

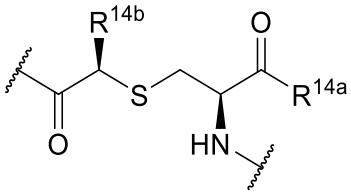
en donde **R^{12a}** y **R^{12b}**, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo saturado;

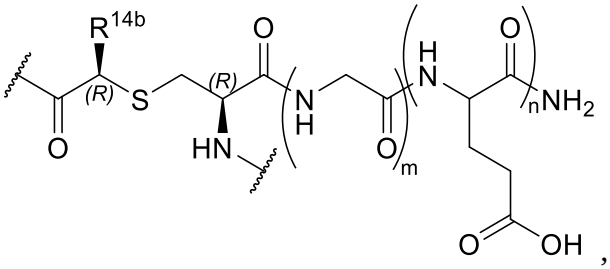
R^{13a} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alquiloxi C_{1-4} y flúor;

R^{13b} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-4};

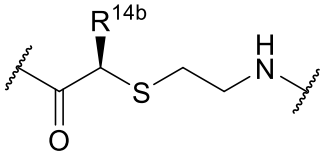
R^{13c} se selecciona de un heteroarilo que contiene nitrógeno bicíclico que tiene 1 o 2 nitrógeno y arilo-bicíclico y en donde **R^{13c}** está sustituido independientemente con 0, 1 o 2 sustituyentes **R^{13d}** cada uno seleccionado independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, carboxi(alquilo C_{0-4}), haloalquiloxi C_{1-4} y alquiloxi C_{1-4};

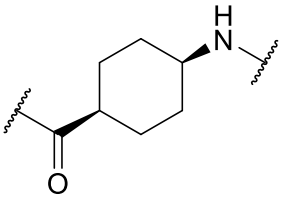
X-enlazador se selecciona de

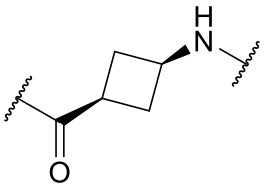


,


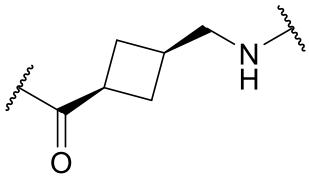
,

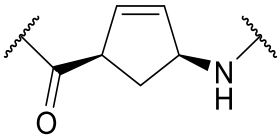


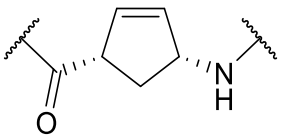
,


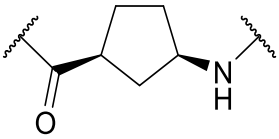
,


,

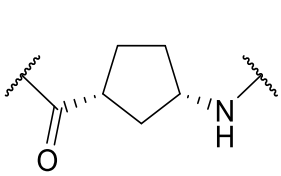
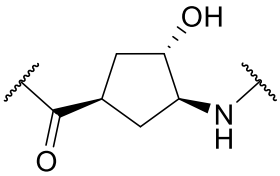
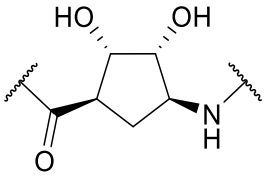
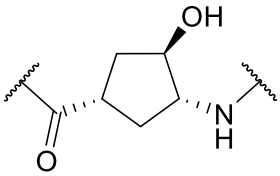
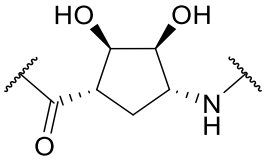


,


,


,


,


,

,

,

y

;

en donde $\mathbf{R^{14a}}$ se selecciona de amino, hidroxi, (alquil C_{1-6})$_{0-2}$ amino y alquiloxi C_{1-6};

m se selecciona de 1, 2, 3 o 4;

n se selecciona de 1, 2, 3 o 4; y

$\mathbf{R^{14b}}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-8}, aril(alquilo C_{0-6}) y heteroaril(alquilo C_{0-6}), en donde $\mathbf{R^{14b}}$ está sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos halo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $\mathbf{R^1}$ se selecciona de aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, aminopentilo, fenilo, fenilmetilo, feniletilo, fenilpropilo, estirilo, bifenilo, naftilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, bifenilmetilo, naftilmetilo, piridilmetilo, piridazinilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, imidazolilmetilo, pirazolilmetilo, furilmetilo, tiofenilmetilo, oxazolilmetilo, isoxazolilmetilo, tiazolilmetilo, isotiazolilmetilo, oxadiazolilmetilo, biciclo[1.1.1.]pentilo, (biciclo[1.1.1.]pentilo)metilo, fenilcarbonilaminoetilo, aminocarbonilmetilo, aminocarboniletilo, aminocarbonilpropilo, aminocarbonilisopropilo, aminocarbonilbutilo, aminocarbonilaminometilo, aminocarbonilaminoetilo, aminocarbonilaminopropilo, aminocarbonilaminobutilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, isohexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, adamantilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, azidometilo, azidoetilo, azidopropilo, fenilaminocarbonilmetilo, piridilaminocarbonilmetilo, (piridilcarbonilamino)metilo, guanidino, guanidinometilo, guanidinoetilo, guanidinopropilo, guanidinobutilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, pentafluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo, trifluoropropilo, pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, trifluorobutilo, *N*,*N*,*N*-trimetilmetilamonio, *N*,*N*,*N*-trimetilet-1-ilamonio, *N*,*N*,*N*-trimetilpropan-1-ilamonio, *N*,*N*,*N*-trimetilbut-1-ilamonio,

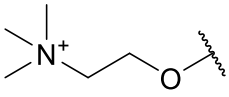
metilamino, metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, metilaminobutilo, dimetilamino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, dimetilaminobutilo, etilamino, etilaminometilo, etilaminoetilo, etilaminopropilo, etilaminobutilo, dietilamino, dietilaminometilo, dietilaminoetilo, dietilaminopropilo, dietilaminobutilo, aminoetoxi, aminoetoximetilo, isoxazolilcarbonilaminometilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropoxi, ciclopropoximetilo, ciclopropilmetoxi, ciclopropilmetoximetilo, ciclopropilmetoxietilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, vinilo, prop-2-enilo, but-3-enilo y pent-4-enilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada sustituyente **R1a** se selecciona independientemente de alquilo C1-6, amino, ciano, halo e hidroxi;

cada sustituyente $\mathbf{R^{2a}}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, flúor;

$\mathbf{R^{2b}}$ se selecciona de fenilo, bencilo, bifenilo, naftilo, piridilo, piridazinilpirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo y biciclo[1.1.1]pentilo; y

cada sustituyente $\mathbf{R^{2c}}$ se selecciona independientemente de aminometilo, hidroxi, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, flúor, cloro, bromo, yodo, aminoetoxi, *N*-metilaminoetoxi, *N*-etilaminoetoxi, *N*,*N*-dimetilaminoetoxi,  , carboxi, carboximetoxi, (carboximetoxi)metilo, aminocarbonilo, *N*,*N*-dimetilaminocarbonilo y aminocarbonilmetilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

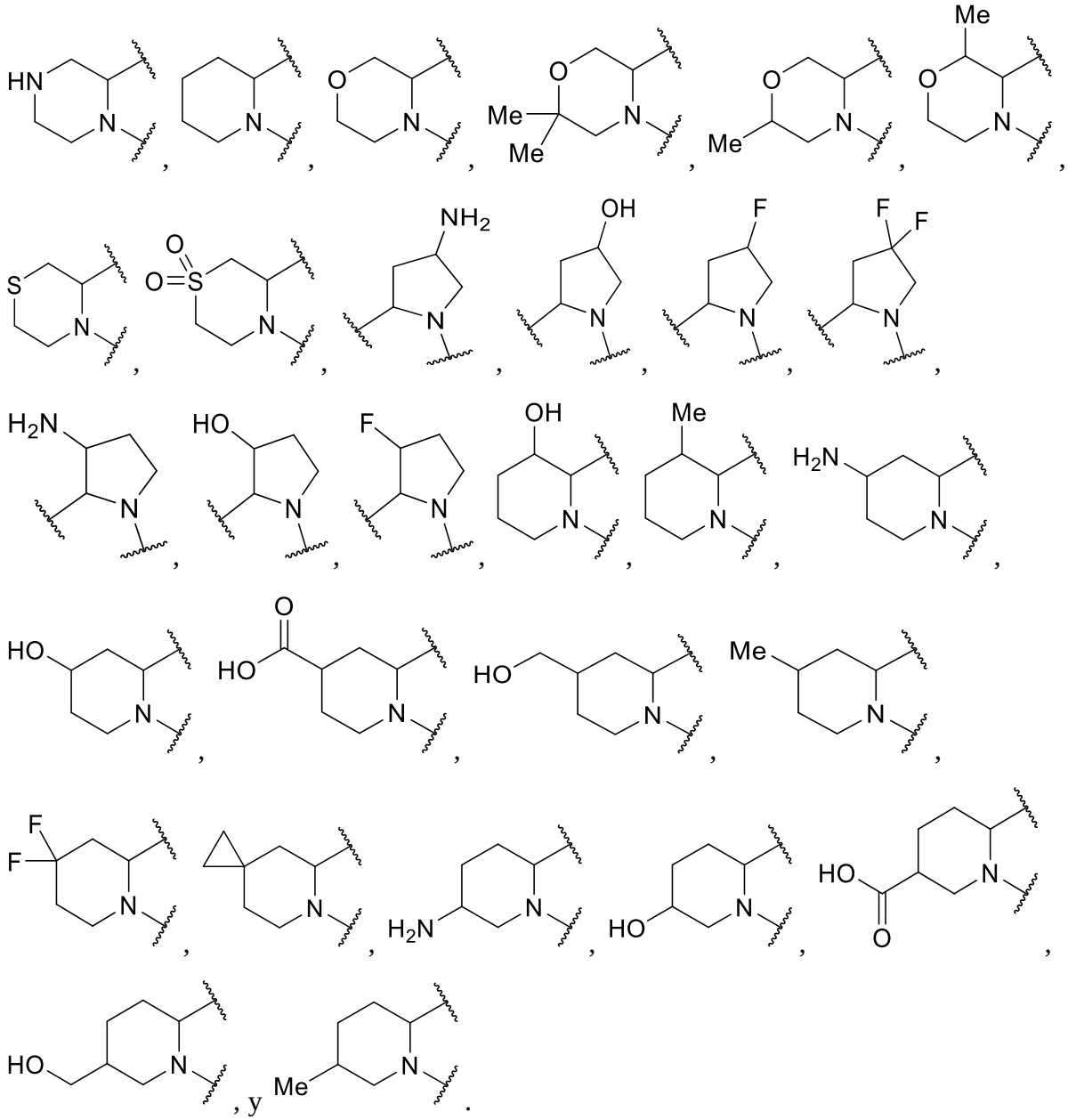
$\mathbf{R^{3a}}$ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxibutilo, tioetilo y tiopropilo, en donde $\mathbf{R^{3a}}$ puede estar sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes $\mathbf{R^{3c}}$ cada uno

seleccionado independientemente de fluoro, cloro, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, amino, aminometilo, *N*-metilamino, *N*-metilaminometilo, *N*-etilamino, *N*-etilaminometilo, *N*,*N*-dimetilamino, *N*,*N*-dimetilaminometilo, *N*,*N*-dietilamino, *N*,*N*-dietilaminometilo, *N*,*N*,*N*-trimetilamonio, *N*,*N*,*N*-trimetilmetilamonio, hidroxi, hidroximetilo, $–SO_2CH_3$, $–CH_2SO_2CH_3$, $–CH_2CH_2SO_2CH_3$, ciano, cianometilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, metoxietilo, carboxi, carboximetilo y carboxietilo; y

R^{3b} se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, biciclo[1.1.1]pentilmetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-metil-1-hidroxietilo, hidroxiisopropilo, hidroxibutilo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, aminometilo, 2-aminoetilo, *N*-metilaminometilo, *N*,*N*-dimetilaminometilo, *N*-metilaminoetilo, *N*,*N*-dimetilaminoetilo, *N*-metilaminopropilo, *N*,*N*-dimetilaminopropilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo, 3-aminopropilo, 2-aminoprop-2-ilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, bencilo, 3-piridinilmetilo, 4-piridinilmetilo, imidazolilmetilo, tiazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiofenilmetilo, furanilmetilo, pirazolilmetilo, *N*-pirazolilmetilo, 1-feniletilo, 1-(4-piridinil)etilo, aminocarbonilmetilo, aminocarboniletilo, aminocarbonilpropilo, (*N*,*N*-dimetil)aminocarbonilmetilo, (*N*,*N*-dimetil)aminocarboniletilo, tiometilo, tioetilo, tiopropilo, $–CH_2CH_2SO_2CH_3$, carboximetilo, carboxietilo, 2-carboxietilo, carboxipropilo, 3-carboxipropilo, carboxibutilo, 4-carboxibutilo, piperazinilmetilo, morfolinometilo, piperidinilmetilo, azetidinilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, aminocarbonilaminometilo, aminocarbonilaminoetilo, aminocarbonilaminopropilo y aminocarbonilaminobutilo, en donde **R^{3b}** puede estar sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes **R^{3c}** cada uno seleccionado independientemente de fluoro, cloro, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, amino, aminometilo, *N*-metilamino, *N*-metilaminometilo, *N*-etilamino, *N*-etilaminometilo, *N*,*N*-dimetilamino, *N*,*N*-dimetilaminometilo, *N*,*N*-dietilamino, *N*,*N*-dietilaminometilo, *N*,*N*,*N*-trimetilamonio, *N*,*N*,*N*-trimetilmetilamonio, hidroxi, hidroximetilo, $–SO_2CH_3$, $–CH_2SO_2CH_3$, $–CH_2CH_2SO_2CH_3$, ciano, cianometilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, metoxietilo, carboxi, carboximetilo y carboxietilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **R^{3a}** y **R^{3b}**, junto con los átomos a los que están unidos, forman un sistema de anillos

saturado sustituido con 0, 1 o 2, sustituyentes **R**$^{\mathbf{3d}}$, dicho sistema de anillos saturado se selecciona de:



6. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R$^{\mathbf{4a}}$ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, hidroxi, metoxi y fluoro;

R$^{\mathbf{4b}}$ se selecciona de indolilo, naftilo, quinolinilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina, indazolilo, benzotiazolilo y benzotiofenilo, en donde **R**4b está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes **R**4c cada uno seleccionado independientemente de fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, hidroxi, metilo,

etilo, propilo, isopropilo, carboxi, carboximetilo y carboxietilo;

R^{5a} se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, *n*-butilo, isobutilo, ciclobutilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, fenilo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, oxazolilmetilo, tiazolilmetilo, imidazolilmetilo, triazolilmetilo, oxadiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, oxazoliletilo, tiazoliletilo, imidazoliletilo, triazoliletilo, oxadiazoliletilo, tiadiazoliletilo, oxazolilpropilo, tiazolilpropilo, imidazolilpropilo, triazolilpropilo, oxadiazolilpropilo, tiadiazolilpropilo, azetidinilmetilo, azetidiniletilo, oxetanilmetilo, oxetanilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, tetrahidrofuranoilmetilo, tetrahidrofuraniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, piperazinilmetilo, piperaziniletilo, tetrahidropiranilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxiisopropilo, hidroxibutilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, ciclopropilmetilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxiisopropilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoxietilo, etoxipropilo, cianometilo, cianoetilo, cianopropilo, cianobutilo, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxibutilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 3-amino-2,2-dimetilpropilo, ciclopropilmetilo, 4-aminobutilo, aminometilcarbonilaminoetilo, aminoetilcarbonilaminoetilo, aminometilcarbonilaminopropilo, aminoetilaminocarbonilmetilo, aminoetilaminocarboniletilo, aminoetilaminocarbonilpropilo, aminohexilcarbonilaminoetilo, aminohexilcarbonilaminoetilo, (*N*-metilamino)etilo, (*N*-metilamino)propilo, (*N*-etilamino)etilo, (*N*,*N*-dietilamino)propilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etilo, (*N*,*N*-dimetilamino)propilo, (*N*,*N*-dietilamino)etilo, (*N*,*N*-dietilamino)propilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)propilo, (*N*,*N*,*N*-trietilamonio)etilo, (*N*,*N*,*N*-trietilamonio)propilo, (*N*-metilamino)metilcarbonilaminoetilo, (*N*-metilamino)etilcarbonilaminoetilo, (*N*-metilamino)metilcarbonilaminopropilo, (*N*-etilamino)metilcarbonilaminoetilo, (*N*-etilamino)etilcarbonilaminoetilo, (*N*-etilamino)metilcarbonilaminopropilo, (*N*-metilamino)pentilcarbonilaminoetilo, (*N*-metilamino)pentilcarbonilaminoetilo, (*N*-metilamino)pentilcarbonilaminopropilo, (*N*,*N*-dimetilamino)metilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)metilcarbonilaminopropilo, (*N*,*N*-dietilamino)metilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*-dietilamino)etilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*-dietilamino)metilcarbonilaminopropilo, (*N*,*N*-dimetilamino)pentilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)pentilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)pentilcarbonilaminopropilo, *N*,*N*,*N*-trimetil-etan-1-amonio, *N*,*N*,*N*-trimetil-propan-1-amonio, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)metilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*,*N*-

trimetilamonio)metilcarbonilaminopropilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etilcarbonilaminopropilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)pentilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)pentilcarbonilaminopropilo, (carboximetil)oxietilo y (carboximetil)oxipropilo, en donde $\mathbf{R^{5a}}$ está sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes $\mathbf{R^{5d}}$ cada uno seleccionado independientemente de cloro, flúor, hidroxi, hidroximetilo, hidroxietilo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, ciclobutilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, amino, aminometilo, aminoetilo, *N*-metilamino, (*N*-metilamino)metilo, (*N*-metilamino)etilo, *N*,*N*-dimetilamino, (*N*,*N*-dimetilamino)metilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etilo, *N*,*N*-dietilamino, (*N*,*N*-dietilamino)metilo, (*N*,*N*-dietilamino)etilo, aminometilcarbonilamino, aminoetilcarbonilamino, aminopentilcarbonilamino, aminometilcarbonilaminometilo, aminoetilcarbonilaminometilo, (*N*-metilamino)metilcarbonilamino, (*N*-metilamino)etilcarbonilamino, (*N*-metilamino)metilcarbonilaminometilo, (*N*-metilamino)etilcarbonilaminometilo, (*N*,*N*-dimetilamino)metilcarbonilamino, (*N*,*N*-dimetilamino)etilcarbonilamino, (*N*,*N*-dimetilamino)metilcarbonilaminometilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etilcarbonilaminometilo, (*N*,*N*-dietilamino)metilcarbonilamino, (*N*,*N*-dietilamino)etilcarbonilamino, (*N*,*N*-dietilamino)metilcarbonilaminometilo, (*N*,*N*-dietilamino)etilcarbonilaminometilo, *N*,*N*,*N*-trimetilamonio, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)metilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoxi, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoximetilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)metilcarbonilamino, (*N*,*N*,*N*-trietilamonio)metilcarbonilamino, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etilcarbonilamino, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)pentilcarbonilamino, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)metilcarbonilaminometilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etilcarbonilaminometilo, ciano, cianometilo, cianoetilo, tetrazoilo, tetrazoilmetilo, tetrazoiletilo, carboximetoxi, carboxietoxi, carboximetoximetilo y carboxietoximetilo;

$\mathbf{R^{5b}}$ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, *n*-propilo, ciclopropilo, isobutilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, oxetanilmetilo, tetrahidrofurilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxibutilo, (carboximetoxi)metilo, (carboximetoxi)etilo, (carboxietoxi)metilo, (carboxietoxi)etilo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, (*N*-metilamino)metilo, (*N*-metilamino)etilo, (*N*-metilamino)propilo, (*N*-metilamino)butilo, (*N*,*N*-dimetilamino)metilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etilo, (*N*,*N*-dimetilamino)propilo, (*N*,*N*-dimetilamino)butilo, (*N*,*N*-dietilamino)metilo, (*N*,*N*-dietilamino)etilo, (*N*,*N*-dietilamino)propilo, (*N*,*N*-dietilamino)butilo,

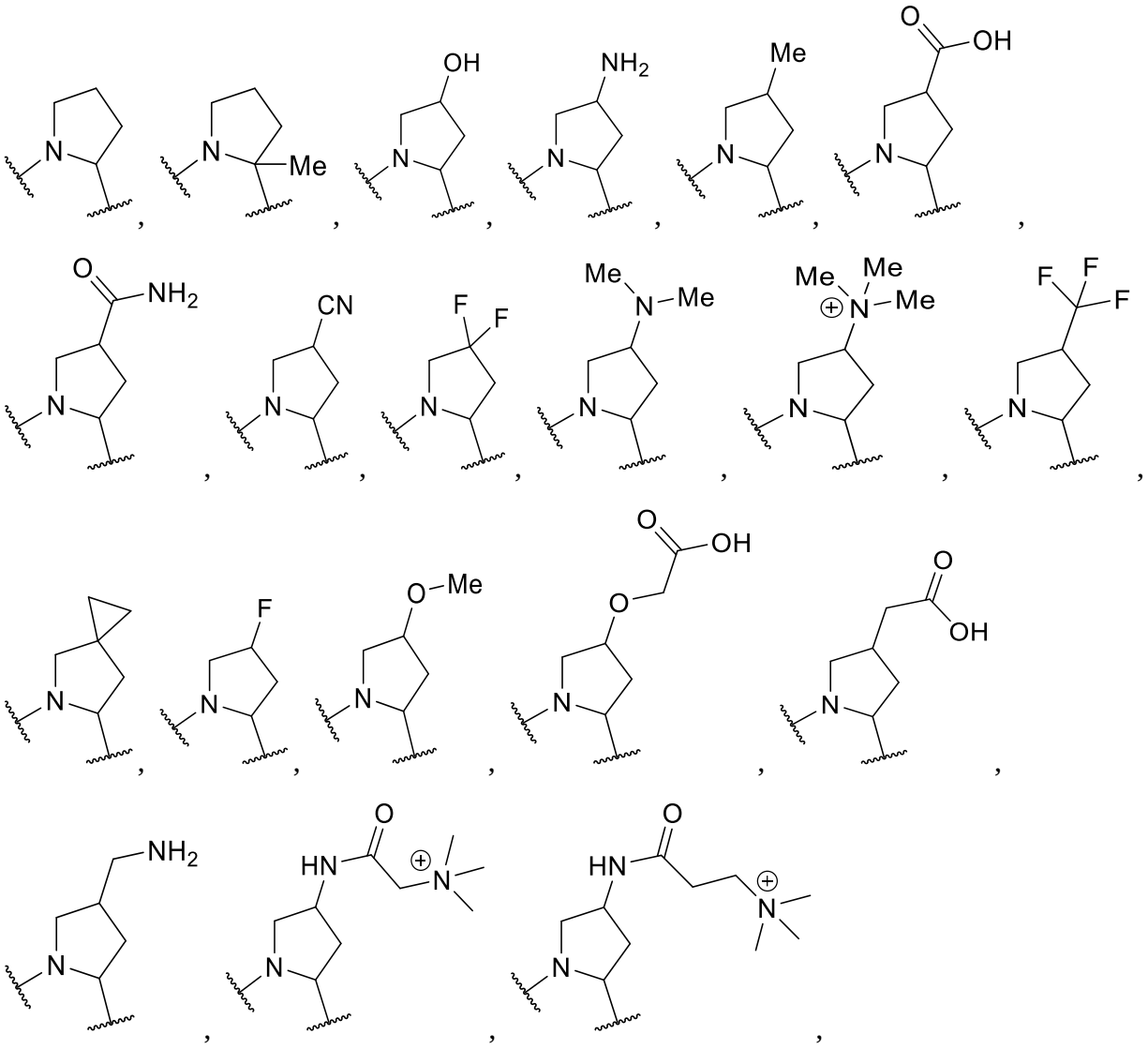
N,*N*,*N*-trimetilmetan-1-ilamonio, *N*,*N*,*N*-trimetiletan-1-ilamonio, *N*,*N*,*N*-trietiletan-1-ilamonio, *N*,*N*,*N*-trimetilpropan-1-ilamonio, *N*,*N*,*N*-trimetilbutan-1-ilamonio, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoximetilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoxietilo, (*N*,*N*,*N*-trietilamonio)etoxietilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoxipropilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoxibutilo, aminocarbonilmetilo, aminocarboniletilo, aminocarbonilpropilo, aminocarbonilbutilo, (*N*-metilamino)carbonilmetilo, (*N*-metilamino)carboniletilo, (*N*-metilamino)carbonilpropilo, (*N*-metilamino)carbonilbutilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carbonilmetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carboniletilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carbonilpropilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carbonilbutilo, aminometilcarbonilaminoetilo, aminometilcarbonilaminopropilo, aminoetilcarbonilaminoetilo, aminoetilcarbonilaminopropilo, (*N*,*N*-dimetilamino)metilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)metilcarbonilaminopropilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etilcarbonilaminopropilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)metilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*,*N*-trietilamonio)metilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)metilcarbonilaminopropilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etilcarbonilaminoetilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etilcarbonilaminopropilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoxietilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoxipropilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, cianometilo, cianoetilo, cianopropilo, cianoisopropilo y cianobutilo, en donde $\mathbf{R^{5b}}$ está sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes $\mathbf{R^{5e}}$ cada uno seleccionado independientemente de cloro, flúor, hidroxi, hidroximetilo, hidroxietilo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, ciclobutilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, amino, aminometilo, aminoetilo, *N*-metilamino, (*N*-metilamino)metilo, (*N*-metilamino)etilo, *N*,*N*-dimetilamino, (*N*,*N*-dimetilamino)metilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etilo, *N*,*N*-dietilamino, (*N*,*N*-dietilamino)metilo, (*N*,*N*-dietilamino)etilo, aminometilcarbonilamino, aminoetilcarbonilamino, aminopentilcarbonilamino, aminometilcarbonilaminometilo, aminoetilcarbonilaminometilo, (*N*-metilamino)metilcarbonilamino, (*N*-metilamino)etilcarbonilamino, (*N*-metilamino)metilcarbonilaminometilo, (*N*-metilamino)etilcarbonilaminometilo, (*N*,*N*-dimetilamino)metilcarbonilamino, (*N*,*N*-dimetilamino)etilcarbonilamino, (*N*,*N*-dimetilamino)metilcarbonilaminometilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etilcarbonilaminometilo, (*N*,*N*-dietilamino)metilcarbonilamino, (*N*,*N*-dietilamino)etilcarbonilamino, (*N*,*N*-dietilamino)metilcarbonilaminometilo, (*N*,*N*-dietilamino)etilcarbonilaminometilo, *N*,*N*,*N*-trimetilamonio, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)metilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoxi, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoximetilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)metilcarbonilamino, (*N*,*N*,*N*-trietilamonio)metilcarbonilamino, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etilcarbonilamino, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)pentilcarbonilamino, (*N*,*N*,*N*-

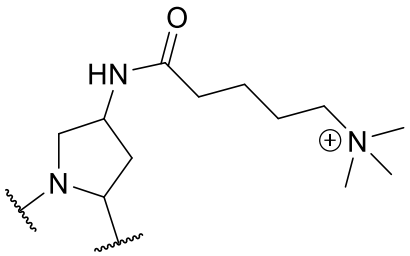
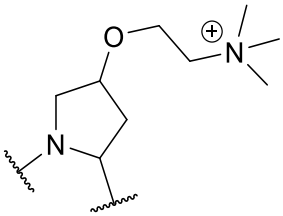
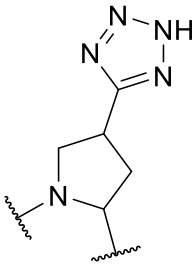
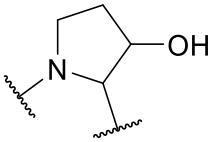
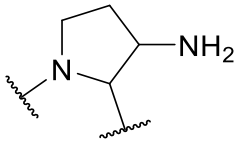
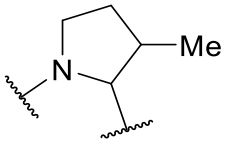
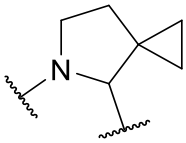
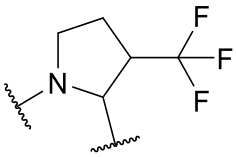
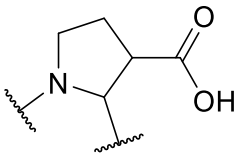
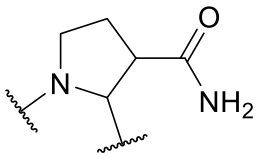
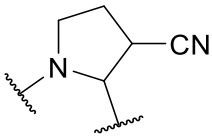
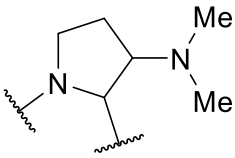
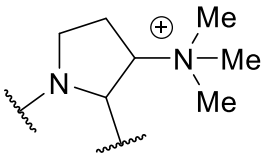
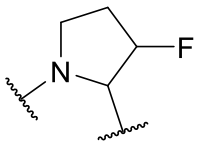
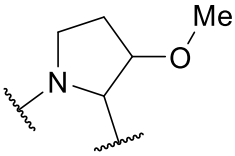
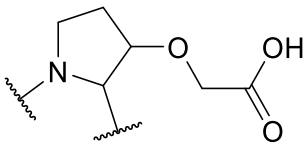
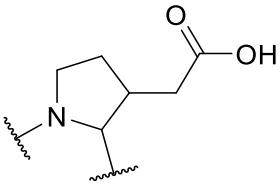
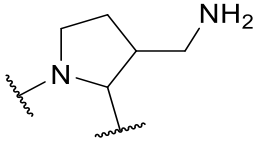
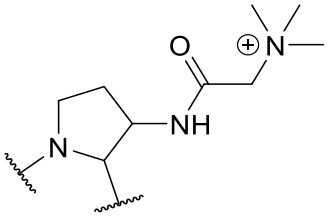
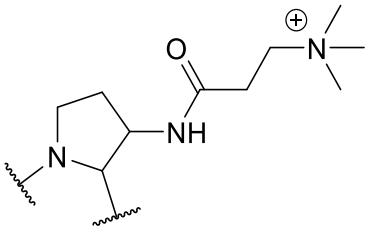
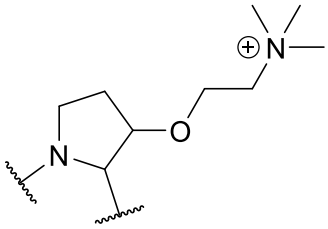
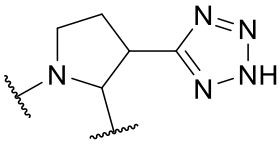
trimetilamonio)metilcarbonilaminometilo, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etilcarbonilaminometilo, ciano, cianometilo, cianoetilo, tetrazoilo, tetrazoilmetilo, tetrazoiletilo, carboximetoxi, carboxietoxi, carboximetoximetilo y carboxietoximetilo; y

R^{5c} es hidrógeno, metilo o etilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^{5a} y **R^{5b}**, junto con los átomos a los que están unidos, forman un sistema de anillos monocíclico o bicíclico saturado sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes **R^{5d}** y 0, 1, 2 o 3 **R^{5e}**, en donde dicho sistema de anillos monocíclico o bicíclico se selecciona de:




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

8. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^{6a} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, metilo, etilo, propilo y metoxi;

R^{6b} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, metilo, etilo, propilo, metoxi y etoxi;

R^{6c} se selecciona de aminocarbonilo, (aminocarbonil)metilo, (aminocarbonil)etilo, (aminocarbonil)propilo, (*N*-metilamino)carbonilo, (*N*-metilamino)carbonilmetilo, (*N*-metilamino)carboniletilo, (*N*-metilamino)carbonilpropilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carbonilo, (*N*,*N*-

dimetilamino)carbonilmetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carboniletilo, (*N*,*N*-dimetilamino) carbonilpropilo, (*N*,*N*-dietilamino)carbonilo, (*N*,*N*-dietilamino)carbonilmetilo, (*N*,*N*-dietilamino)carboniletilo, (*N*,*N*-dietilamino)carbonilpropilo, aminocarbonilamino, (aminocarbonilamino)metilo, (aminocarbonilamino)etilo, (aminocarbonilamino)propilo, metoxi, metoximetilo, metoxietilo, etoxi, etoximetilo, etoxietilo, metilsulfonilo, (metilsulfonil)metilo, (metilsulfonil)etilo, (metilsulfonil)propilo, amino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminoisopropilo, aminobutilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, hidroxi, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxiisopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metilo, etilo, isopropilo, *n*-propilo, isobutilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, fenilo y bencilo;

R^{7a} se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, hidroxi, metoxi y etoxi;

R^{7b} se selecciona de fenilo, bifenilo, naftilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 3-oxoisoindolinilo y biciclo[1.1.1]pentilo;

R^{7c} se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, hidroxi, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, carboxi, carboximetilo, metoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilo, carboximetoxi, carboxietoxi, carboximetoximetilo, aminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carbonilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carbonilmetilo, amino, aminometilo, *N*,*N*-dimetilamino, (*N*,*N*-dimetilamino)metilo, (*N*,*N*-dietilamino)metilo, *N*,*N*,*N*-trimetilamonio, *N*,*N*,*N*-trimetilmetilamonio, *N*,*N*,*N*-trietilmetilamonio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, $–SO_2OH$,$–CH_2SO_2OH$, $–SO_2NH_2$, $–CH_2SO_2NH_2$, aminoetoxi, aminoetoximetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etoxi, *N*,*N*,*N*-trimetilet-1-oxi-amonio, aminocarbonilamino y aminocarbonilaminometilo;

R^{8a} se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, hidroxi, metoxi y etoxi;

R^{8b} se selecciona de indolilo, naftilo, indolilmetilo, naftilmetilo, quinolinilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, indazolilo, benzotiazolilo y benzotiofenilo;

cada **R^{8c}** se selecciona independientemente de metilo, etilo, isopropilo, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, amino, aminometilo, nitro, hidroxi, hidroximetilo, carboxi, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, metoxi, etoxi y trifluorometoxi; y

R^{9} se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo y propilo.

9. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^{10a} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi y propoxi;

R^{10b} se selecciona de fenilo, bencilo, bifenilo, bifenilmetilo, piridilo, piridilmetilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolilmetilo, pirazolilo, furilo, furilmetilo, oxazolilo, oxazolilmetilo, tiazolilo, indolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina y biciclo[1.1.1] pentilo;

R^{10c} se selecciona independientemente de metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, *n*-butilo, isobutilo, ciclobutilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxi, hidroximetilo, hidroxietilo, ciano, amino, aminometilo, aminoetilo, *N*-metilamino, (*N*-metilamino)metilo, (*N*-metilamino)etilo, *N*,*N*-dimetilamino, (*N*,*N*-dimetilamino)metilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etilo, *N*,*N*,*N*-trimetilamonio, *N*,*N*,*N*-trimetilmetan-ilamonio, aminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, aminocarboniletilo, (*N*-metilamino)carbonilo, (*N*-metilamino) carbonilmetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carbonilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carbonilmetilo, aminocarbonilamino, aminocarbonilaminometilo, metilcarbonilamino, metilcarbonilaminometilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, metoxicarboxi, carboximetoxi, carboxietoxi, carboximetoximetilo, carboxietoximetilo, –$S(=O)_2OH$, –$CH_2(S(=O)_2OH)$, –$S(=O)_2NH_2$, –$CH_2(S(=O)_2NH_2)$, aminoetoxi, aminopropoxi, (*N*-metilamino)etoxi, (*N*-etilamino)etoxi, (*N*,*N*-dimetilamino)etoxi, (*N*,*N*-dimetilamino) etoxi, (*N*,*N*,*N*-trimetilamonio)etoxi, metoxi, etoxi, metoximetilo, etoximetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi;

R^{11a} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, metilo, etilo, metoxi y etoxi;

R^{11b} se selecciona de (H_2N–C(=NH)–NH)metilo, (H_2N–C(=NH)–NH)etilo, (H_2N–C(=NH)–NH)propilo, (H_2N–C(=NH)–NH)butilo, fenilo, bencilo, piridinilo, piridinilmetilo, indolilo, indolilmetilo, piridazinilo, piridazinilmetilo, pirimidilo, pirimidilmetilo, pirazinilo, pirazinilmetilo, imidazolilo, imidazolilmetilo, pirazolilo, pirazolilmetilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina, oxazolilo, oxazolilmetilo, tiazolilo y tiazolilmetilo;

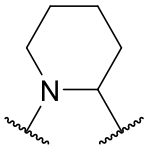
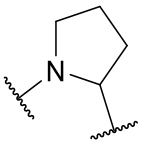
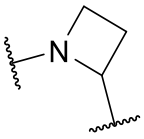
cada **R^{11c}** se selecciona independientemente de fluoro, cloro, bromo, yodo, (carboximetil)oxi, (carboximetil)oximetilo, (carboxietil)oxi, hidroxi, hidroximetilo, hidroxietilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, carboxi, carboximetilo, aminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, (*N*-metilamino)carbonilo, (*N*-metilamino) carbonilmetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carbonilo, (*N*,*N*-dimetilamino)carbonilmetilo, amino, *N*-metilamino, *N*,*N*-

dimetilamino, *N*,*N*-dietilamino, aminometilo, (*N*,*N*-dimetilamino) metilo, (*N*,*N*-dietilamino)metilo, *N*,*N*,*N*-trimetilamonio, *N*,*N*,*N*-trimetilmet-1-il-amonio, *N*,*N*,*N*-trietilamonio, *N*,*N*,*N*-trietilmet-1-il-amonio, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, trifluorometilo, aminoetoxi, aminopropoxi, aminoetoximetilo, (*N*,*N*-dimetilamino)etoxi, *N*,*N*,*N*-trimetilet-1-iloxi-amonio, ciano y metilcarbonilpiperazilo [(*N*-acetil)piperazilo;

R^{12a} se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo e isopropilo; y

R^{12b} se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo y propilo.

10. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^{12a} y **R^{12b}**, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo saturado seleccionado de  ,  , y  .

11. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^{13a} es hidrógeno, metilo o propilo;

R^{13b} es hidrógeno o metilo;

R^{13c} se selecciona de indolilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, quinolinilo, indazolilo y naftilo;

R^{13c} se selecciona de indolilo y pirrolo[2,3-*b*]piridinilo;

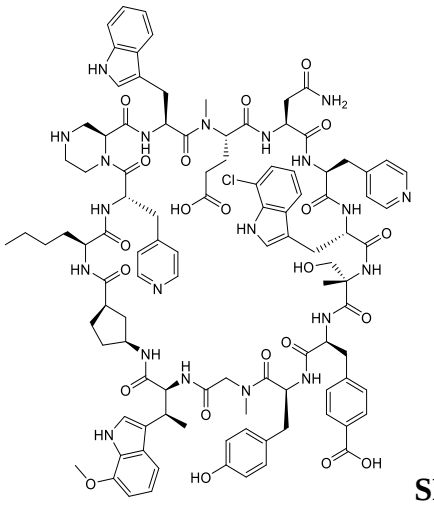
cada **R^{13d}** se selecciona independientemente de fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, carboxi, carboximetilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y etoxi;

cada **R^{14a}** se selecciona independientemente de amino, hidroxi, *N*-metilamino, *N*,*N*-dimetilamino, *N*-etilamino, metoxi y etoxi; y

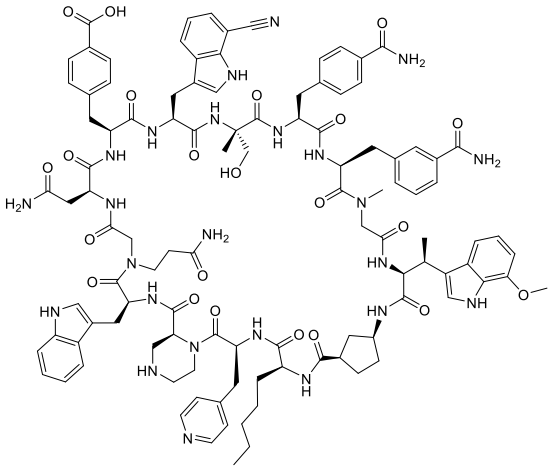
cada **R^{14b}** se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, fenilo, bencilo, clorofenilo, diclorofenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, bromofenilo, yodofenilo, clorobencilo, diclorobencilo, fluorobencilo, difluorobencilo, bromobencilo, yodobencilo, naftilo, naftilmetilo, pirazolilo, pirazolilmetilo, indolilo, indolilmetilo, imidazolilo, imidazolilmetilo, piridilo y piridilmetilo.

12. El compuesto de reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-289, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

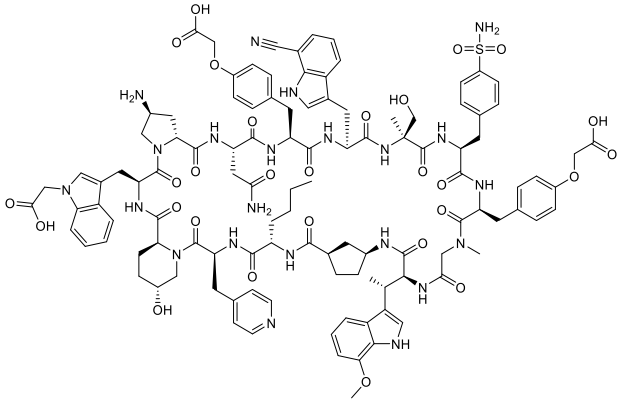
13. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en (**SEQ ID NOS 5**, **10**, **18**, **22**, **30**, **31**, **41**, **45**, **48**, **51**, **52**, **53**, **60**, **68**, **77**, **83**, **87**, **104**, **183**, **196**, **206**, **210**, **214**, **221**, **229**, **237**, **247**, **250**, **254**, **257** y **265**, respectivamente, por orden de aparición):



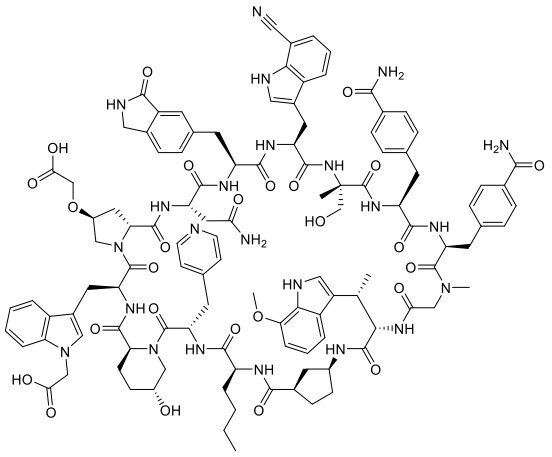
SEQ ID NO. 5,



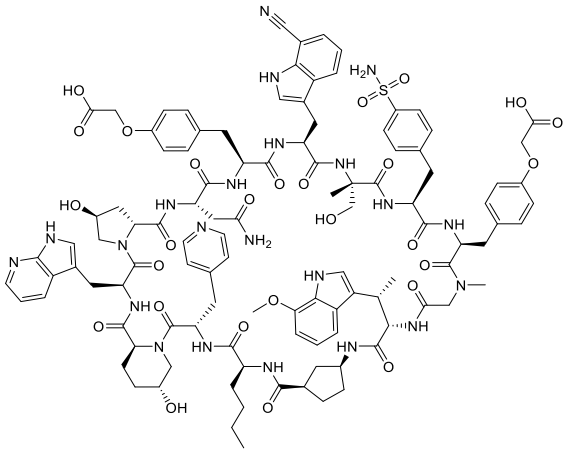
SEQ ID NO. 10,



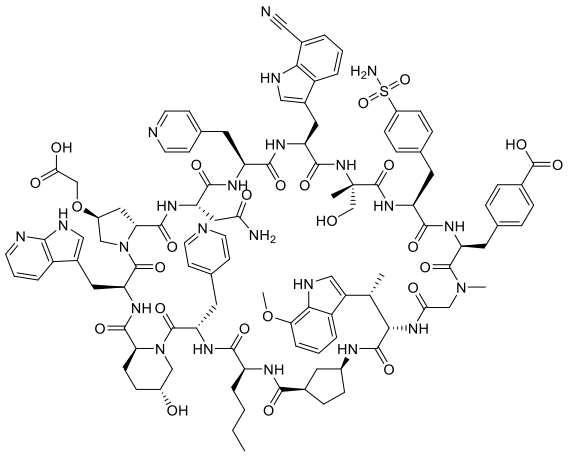
SEQ ID NO. 18,



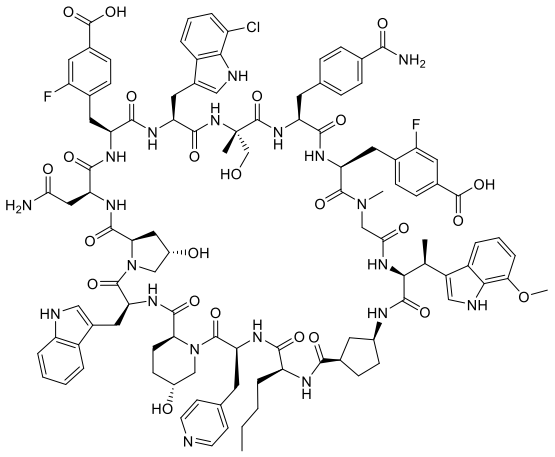
SEQ ID NO. 22,



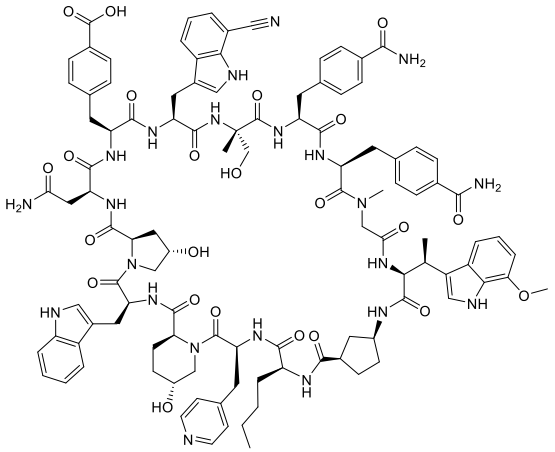
SEQ ID NO. 30,



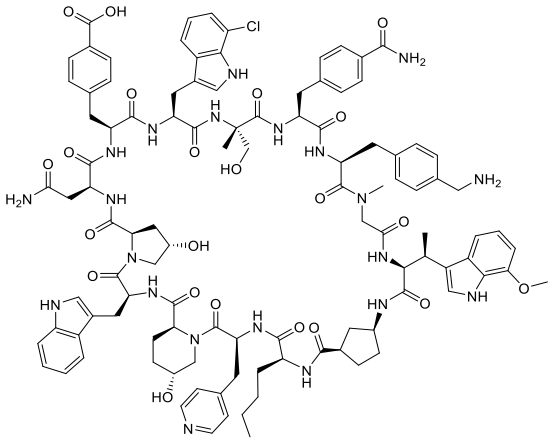
SEQ ID NO. 31,



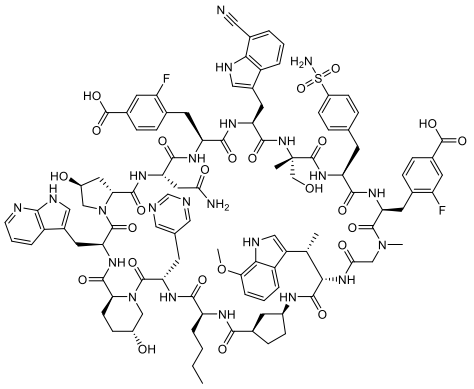
SEQ ID NO. 41,



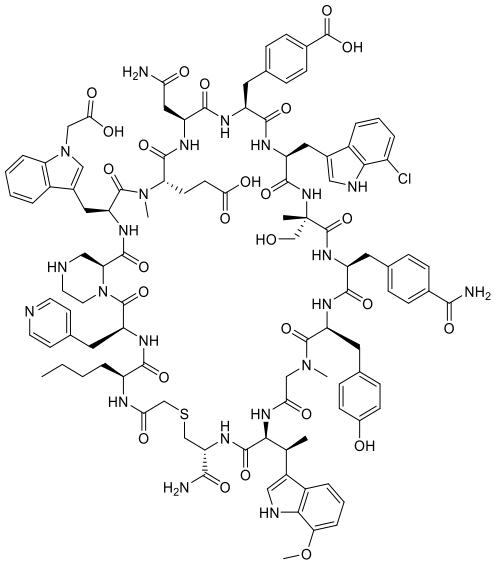
SEQ ID NO. 45,



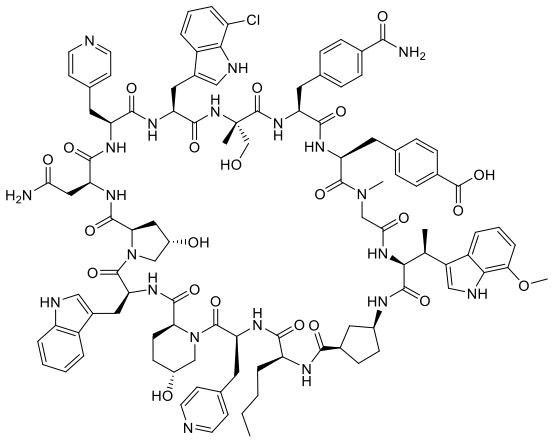
SEQ ID NO. 48,



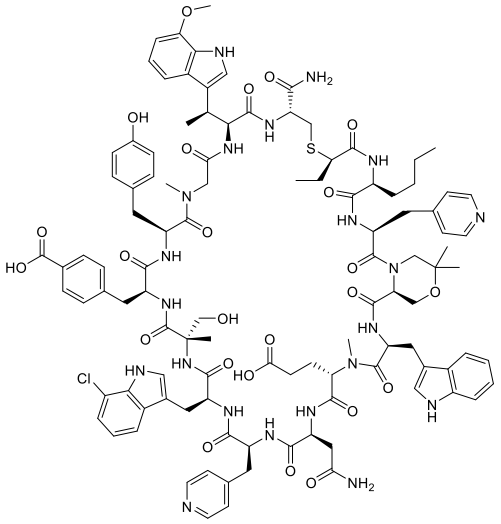
SEQ ID NO. 51,



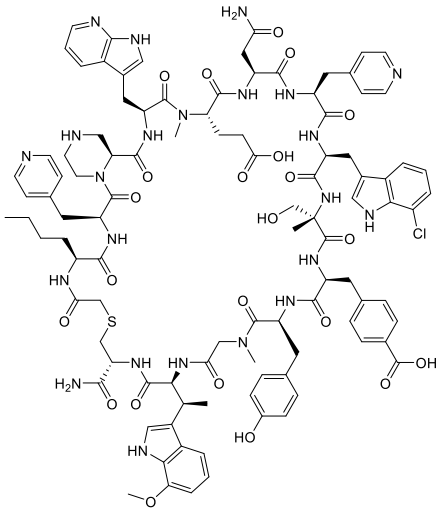
515 **SEQ ID NO. 52**,



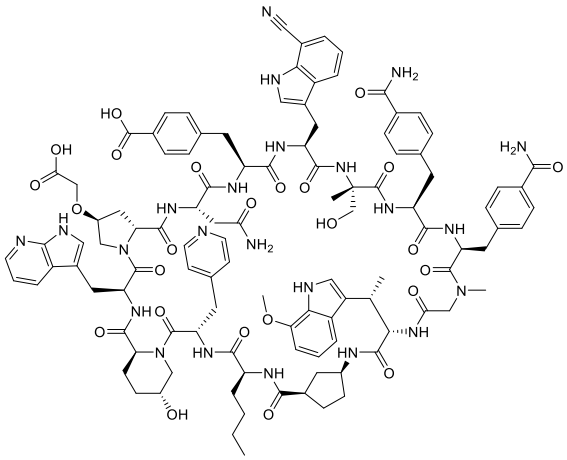
SEQ ID NO. 53,



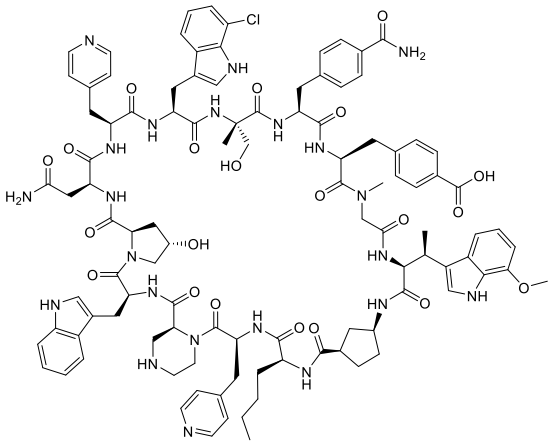
SEQ ID NO. 60,



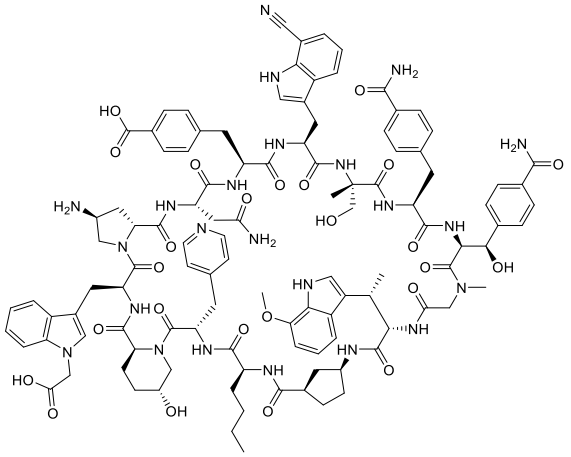
SEQ ID NO. 68,



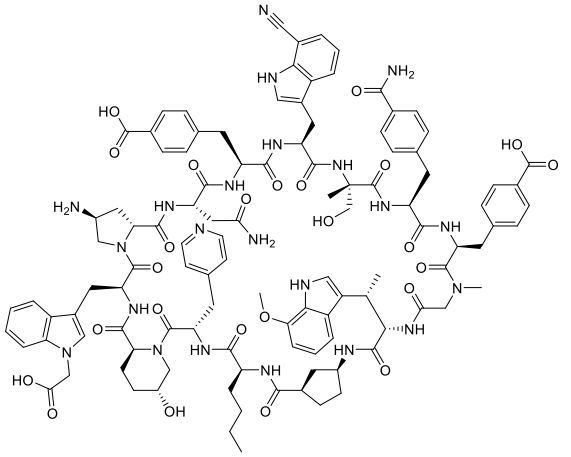
SEQ ID NO. 77,



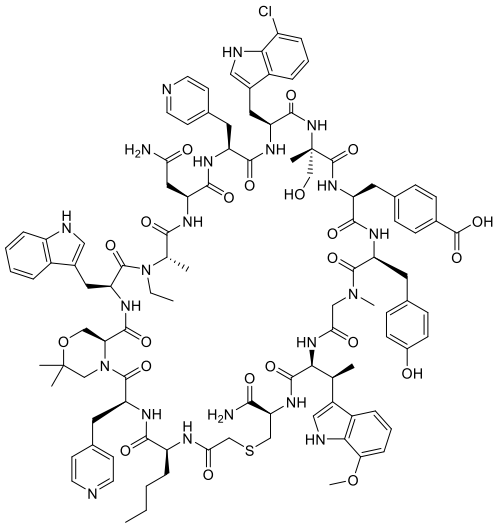
SEQ ID NO. 83,



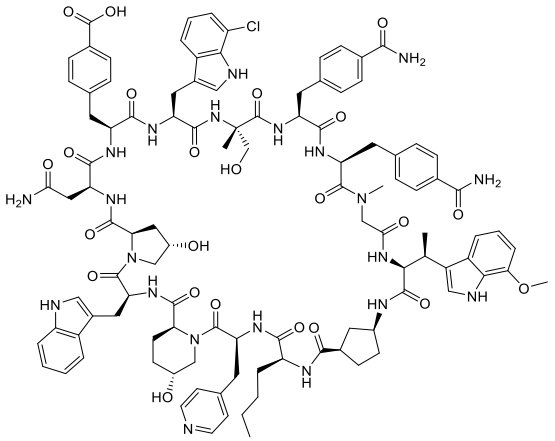
SEQ ID NO. 87,



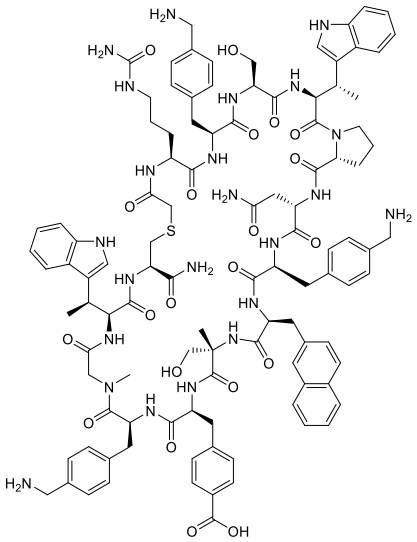
SEQ ID NO. 104,



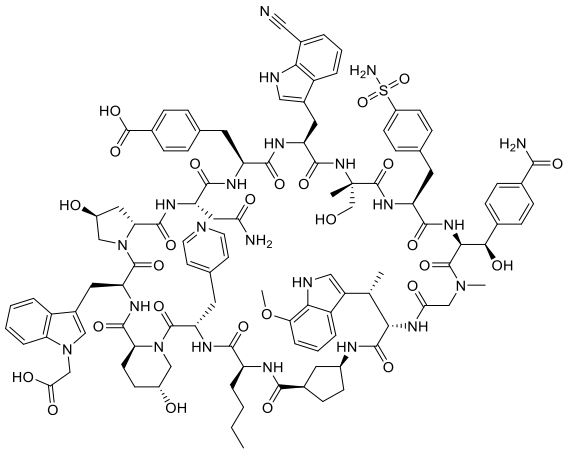
SEQ ID NO. 183,



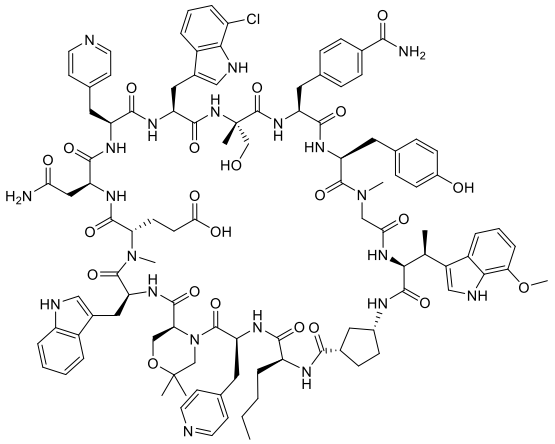
SEQ ID NO. 196,



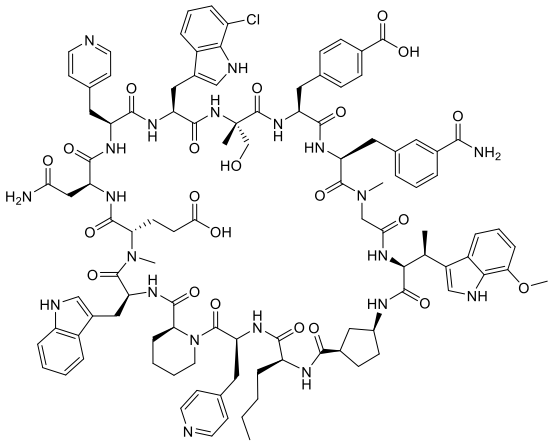
SEQ ID NO. 206,



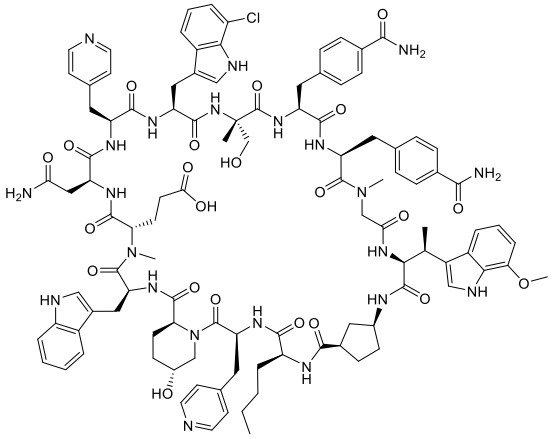
SEQ ID NO. 210,



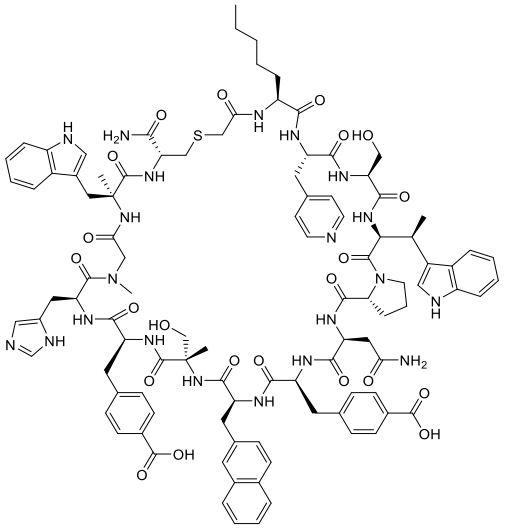
SEQ ID NO. 214,



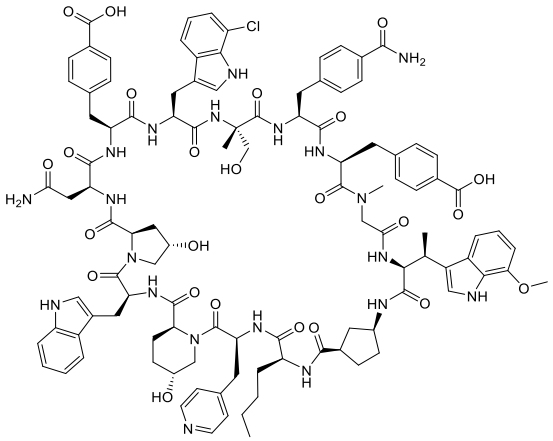
SEQ ID NO. 221,



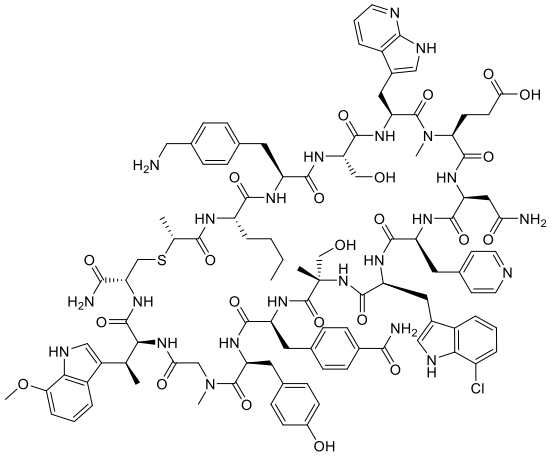
SEQ ID NO. 229,



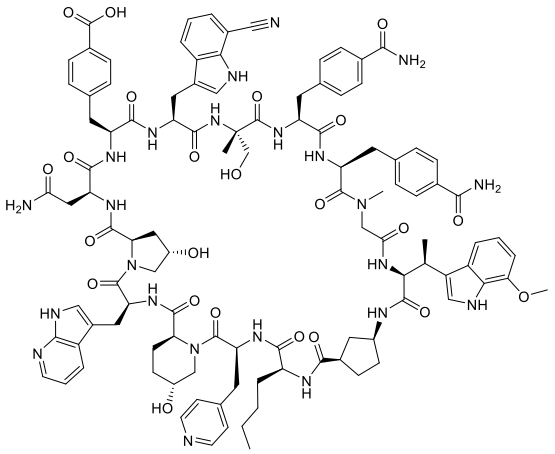
SEQ ID NO. 237,



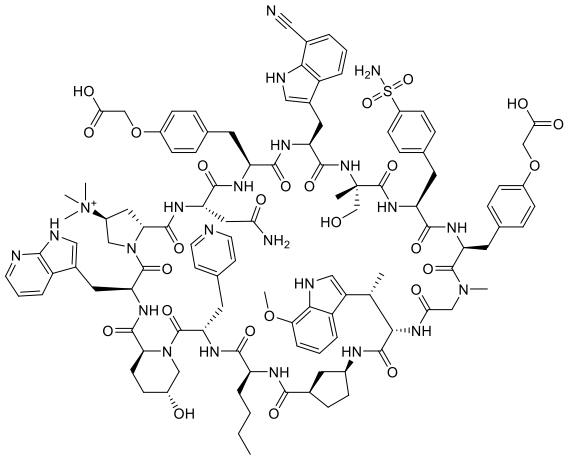
SEQ ID NO. 247,



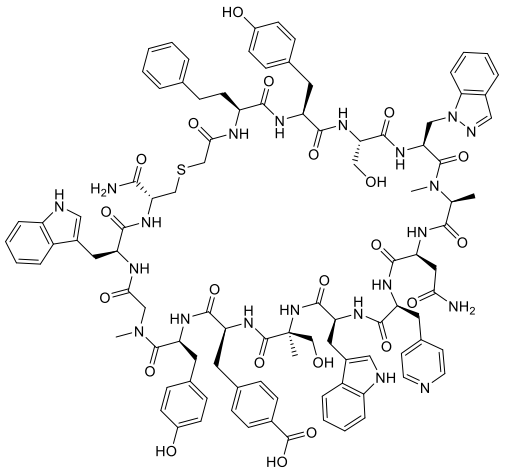
SEQ ID NO. 250,



SEQ ID NO. 254,



SEQ ID NO. 257 y



SEQ ID NO. 265,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un método de tratamiento la EII y otras enfermedades inflamatorias impulsadas por el TNFα que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un

sujeto que necesita dicho tratamiento, en donde dicha EII y otras enfermedades inflamatorias impulsadas por el TNFα se seleccionan de la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide, la artritis reumatoide juvenil, la psoriasis, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la espondiloartritis axial no radiográfica y la hidradenitis supurativa.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicha EII y otras enfermedades inflamatorias impulsadas por el TNFα se seleccionan de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicha EII y otras enfermedades inflamatorias impulsadas por el TNFα se seleccionan de la artritis reumatoide, la artritis reumatoide juvenil, la psoriasis, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la espondiloartritis axial no radiográfica y la hidradenitis supurativa.

18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en donde la cantidad eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral al sujeto.

19. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en terapia.

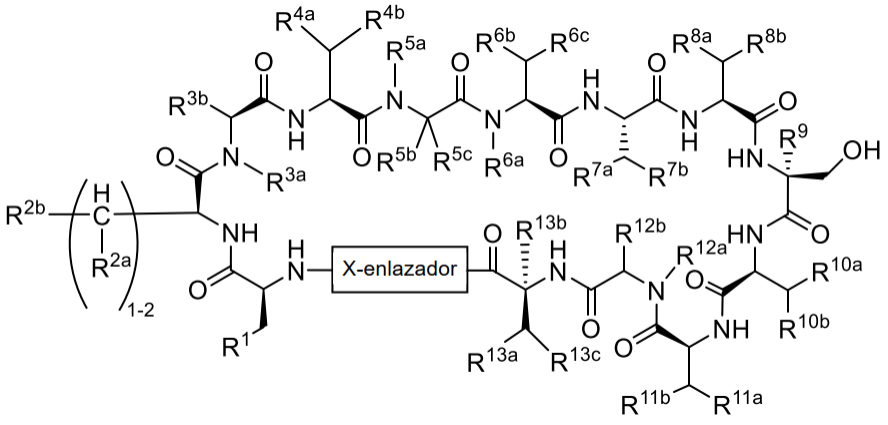
20. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar la EII y otras enfermedades inflamatorias impulsadas por el TNFα seleccionadas de la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide, la artritis reumatoide juvenil, la psoriasis, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la espondiloartritis axial no radiográfica y la hidradenitis supurativa.

21. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar la EII y otras enfermedades inflamatorias impulsadas por el TNFα seleccionadas de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

22. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar la EII y otras enfermedades inflamatorias impulsadas por el TNFα seleccionadas de la artritis reumatoide, la artritis reumatoide juvenil, la psoriasis, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la espondiloartritis axial no radiográfica y la hidradenitis supurativa.

RESUMEN

Se proporcionan compuestos de Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables,



(I)

que pueden inhibir el TNFR1 y se espera que tengan utilidad como agentes terapéuticos, por ejemplo, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales, la artritis reumatoide, la artritis reumatoide juvenil, la psoriasis, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la espondiloartritis axial no radiográfica y la hidradenitis supurativa. La divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos desvelados en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente divulgación también se refiere a métodos para el uso de los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables en la terapia o profilaxis de las enfermedades inflamatorias intestinales, la artritis reumatoide, la artritis reumatoide juvenil, la psoriasis, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la espondiloartritis axial no radiográfica y la hidradenitis supurativa, y para la preparación de productos farmacéuticos para este fin.